



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

(21) BR 112020003670-6 A2



(22) Data do Depósito: 22/08/2018

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

(54) Título: RECEPTORES DE INTERFERON SOLÚVEIS E USOS DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: C07K 14/715.

(30) Prioridade Unionista: 22/08/2017 US 62/548,737.

(71) Depositante(es): SANABIO, LLC.

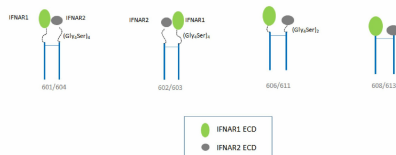
(72) Inventor(es): JAMES ARTHUR POSADA; PAMELA SMOLAK.

(86) Pedido PCT: PCT US2018047614 de 22/08/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/040674 de 28/02/2019

(85) Data da Fase Nacional: 21/02/2020

(57) Resumo: A presente revelação fornece receptores de interferon solúveis. Os métodos da revelação podem ser usados para tratar ou impedir uma condição associada a uma resposta imunológica anormal.



**"RECEPTORES DE INTERFERON SOLÚVEIS E USOS DOS MESMOS"****REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS**

[0001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório nº de Série US 62/548.737, depositado em 22 de agosto de 2017. Os conteúdos integrais dos pedidos de patente provisória referidos acima são incorporados ao presente documento a título de referência.

**ANTECEDENTES**

[0002] Lúpus eritematoso sistêmico (SLE) é uma doença autoimune, multissistêmica e crônica que é caracterizada por diversas manifestações de doença que impactam múltiplos órgãos, incluindo a pele, SNC, juntas, vasculatura e rins. Há evidência que sugere que o interferon (IFN) é superproduzido em indivíduos com SLE e contribui para a inflamação sistêmica que é característica de SLE. Em particular, os interferons do Tipo I são as citocinas proeminentes em SLE e são fortemente correlacionados com a atividade de doença e nefrite. Interferons do Tipo I são um subgrupo de proteínas de interferon que incluem IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\epsilon$ , - $\kappa$ , - $\tau$ , - $\zeta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\nu$ ; em que todos se ligam ao receptor de IFN- $\alpha$  (IFNAR) que é compreendido de duas cadeias de polipeptídeo distintas, IFNAR1 e IFNAR2. Desse modo, existe uma necessidade de meios para remover o interferon e/ou reduzir a inflamação em indivíduos em necessidade do mesmo.

**SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

[0003] A revelação se refere, em parte, a receptores de interferon solúveis que têm a capacidade para se ligar ao interferon (por exemplo, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ). Tais receptores de

interferon solúveis são úteis para inibir a atividade de interferon. Em alguns aspectos, os receptores de interferon solúveis da revelação são construtos heterodiméricos. Em alguns aspectos, a revelação se refere a receptores de interferon solúveis que são benéficos no tratamento de doenças caracterizadas por interferon (por exemplo, SLE, síndrome de Sjögren).

**[0004]** A presente revelação fornece heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 1 (IFNAR1) operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio Fc mutante, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 2 (IFNAR2) operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio Fc mutante.

**[0005]** Em alguns aspectos, a presente revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado sem um domínio ligante a um domínio Fc mutante, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado sem um domínio ligante a um domínio Fc mutante. Em alguns aspectos, o heterodímero da revelação em que cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos é diretamente ligado a um domínio Fc mutante (sem um ligante) aumentou a ligação a interferons do tipo I com relação a um heterodímero no qual cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreendem um domínio ligante de

polipeptídeo.

**[0006]** Em alguns aspectos, o heterodímero da revelação compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo) a um domínio Fc mutante, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo) a um domínio Fc mutante. Em alguns aspectos, o heterodímero da revelação compreende um primeiro polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um ligante de polipeptídeo (por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5). Em alguns aspectos, o heterodímero da revelação compreende um segundo polipeptídeo, em que o segundo polipeptídeo compreende um ligante de polipeptídeo (por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5). Em alguns aspectos, o ligante de polipeptídeo é de cerca de 1-50, cerca de 5-40, cerca de 10-30, ou cerca de 15-20 aminoácidos em comprimento. Em alguns aspectos, o ligante de polipeptídeo é de cerca de 20 aminoácidos ou menos, cerca de 15 aminoácidos ou menos, cerca de 10 aminoácidos ou menos, ou cerca de 5 aminoácidos ou menos em comprimento. Em alguns aspectos, o ligante de polipeptídeo é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 aminoácidos em comprimento.

**[0007]** Em alguns aspectos, o heterodímero da revelação liga interferons do tipo I selecionados a partir de

interferon- $\alpha$  (INF $\alpha$ ), interferon- $\beta$  (INF $\beta$ ), ou tanto INF $\alpha$  quanto INF $\beta$ . Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é INF $\alpha$ . Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é INF $\beta$ . Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é tanto INF $\alpha$  quanto INF $\beta$ . Em outros aspectos, o heterodímero da revelação inibe uma atividade de INF $\alpha$ . Em alguns aspectos, o heterodímero da revelação inibe uma atividade de INF $\beta$ . Em alguns aspectos, o heterodímero da revelação inibe uma atividade de tanto INF $\alpha$  quanto INF $\beta$ . Em alguns aspectos, o heterodímero da revelação inibe a indução de expressão genética de interferon do tipo I (IFN).

**[0008]** Em alguns aspectos, o heterodímero da revelação compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo) a um domínio Fc mutante, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo) a um domínio Fc mutante. Em alguns aspectos, o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende um domínio Fc de imunoglobulina humana mutante. Em alguns aspectos, o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende uma ou mais mutações em um domínio CH2. Em alguns aspectos, o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende uma ou mais mutações em um domínio CH3. Em alguns aspectos, o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende uma ou mais mutações em um domínio

CH2 e uma ou mais mutações em um domínio CH3. Em alguns aspectos, o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende um domínio Fc de IgG1 humana mutante. Em alguns aspectos, o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende um domínio de IgG4 humana mutante.

**[0009]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímeros que se ligam a interferons do tipo 1 que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende a mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG1 humana mutante. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG4 humana mutante. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um ligante de polipeptídeo, em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5.

**[0010]** Em alguns aspectos, a revelação fornece

heterodímeros que se ligam a interferons do tipo 1 que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende a mutação Y407T, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutação T366Y, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG1 humana mutante. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG4 humana mutante. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um ligante de polipeptídeo, em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5.

**[0011]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímeros que se ligam a interferons do tipo 1 que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc

mutante que compreende a mutação T366W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que n é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG1 humana mutante. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um ligante de polipeptídeo, em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que n é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5.

**[0012]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímeros que se ligam a interferons do tipo 1 que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que n é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que n é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende a mutação T366W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG1 humana mutante. Em alguns

aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um ligante de polipeptídeo, em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5.

**[0013]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímeros que se ligam a interferons do tipo 1 que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG1 humana mutante. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um ligante de polipeptídeo, em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5.

**[0014]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímeros que se ligam a interferons do tipo 1 que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um

domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG1 humana mutante. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um ligante de polipeptídeo, em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5.

**[0015]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímeros que se ligam a interferons do tipo 1 que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende a mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser,

por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG4 humana mutante. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um ligante de polipeptídeo, em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5.

**[0016]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímeros que se ligam a interferons do tipo 1 que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende a mutação T366Y, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG4 humana mutante. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um ligante de polipeptídeo, em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5.

**[0017]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímeros que se ligam a interferons do tipo 1 que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG4 humana mutante. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um ligante de polipeptídeo, em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5.

**[0018]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímeros que se ligam a interferons do tipo 1 que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc

mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo, por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5) a um domínio Fc mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc de IgG4 humana mutante. Em alguns aspectos, o primeiro e o segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um ligante de polipeptídeo, em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que  $n$  é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5.

**[0019]** Em qualquer um dentre os seguintes aspectos ou aspectos relacionados, o heterodímero da revelação compreende um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 e um segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAF2, em que cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos é operacionalmente acoplado com ou sem um ligante a um domínio Fc mutante que compreende uma ou mais mutações (por exemplo, uma ou mais mutações CH2, uma ou mais mutações de CH3, ou uma ou mais mutações de CH2 e CH3), em que os um ou mais promotores de mutações de Fc aumentam ou melhoram a formação de um heterodímero com relação a um heterodímero que compreende um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 e um segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAF2, em que cada um compreende um domínio Fc do tipo selvagem (por exemplo, um domínio Fc do mesmo isotipo (por exemplo, IgG1 humana ou

IgG4 humana) sem a uma ou mais mutações de Fc). Em alguns aspectos, o domínio Fc mutante é um domínio Fc de IgG1 humana mutante. Em alguns aspectos, o domínio Fc mutante é um domínio de IgG4 humana mutante

**[0020]** Em qualquer um dentre os seguintes aspectos ou aspectos relacionados, o heterodímero da revelação compreende um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 e um segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAF2, em que cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos é operativamente acoplado com ou sem um ligante a um domínio Fc mutante que compreende uma ou mais mutações (por exemplo, uma ou mais mutações CH2, uma ou mais mutações de CH3, ou uma ou mais mutações de CH2 e CH3), em que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo e/ou o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais mutações que promovem, aumentam ou melhoram estabilidade do domínio Fc, e/ou reduzem a ligação a receptores de Fc. Em alguns aspectos, a mutação é selecionada a partir do grupo que consiste em: C220S, C226S, C229S, P238S e P331S e uma combinação dos mesmos, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, as mutações compreendem C220S, P238S e P331S. Em alguns aspectos, as mutações compreendem C220S, C226S, C229S, P238S e P331S. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo e segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc mutante que compreende mutações C220S, P238S e P331S. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo e segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc mutante que compreende mutações C220S, C226S, C229S, P238S e P331S.

**[0021]** Em qualquer um dentre os seguintes aspectos ou aspectos relacionados, o heterodímero da revelação compreende um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 e um segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAF2, em que cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos é operativamente acoplado com ou sem um ligante a um domínio Fc mutante, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12.

**[0022]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 106. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 107.

**[0023]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um

heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação Y407T, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T336Y, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 106. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 107.

**[0024]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T366W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de

aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 108. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 109.

**[0025]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T336W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 108. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 109.

**[0026]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um

domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10.

**[0027]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10.

**[0028]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um

heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 122. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 123.

**[0029]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação Y407T, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T336Y, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na

SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 122. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 123.

**[0030]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T366W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 124. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 125.

**[0031]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio

IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T336W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 124. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 125.

**[0032]** Em alguns aspectos, a revelação fornece heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 120. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 121.

**[0033]** Em alguns aspectos, a revelação fornece

heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 120. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 121.

**[0034]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo

polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 106. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 107.

**[0035]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que n é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação Y407T, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T336Y, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 106. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 107.

**[0036]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante

Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T366W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 108. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 109.

**[0037]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T336W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na

SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 108. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 109.

**[0038]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que n é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10.

**[0039]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante

Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10.

**[0040]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns

aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 122. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 123.

**[0041]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação Y407T, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T336Y, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 122. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 123.

**[0042]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG4 mutante que

compreende mutação T366W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 124. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 125.

**[0043]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T336W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida

na SEQ ID NO: 124. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 125.

**[0044]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 120. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 121.

**[0045]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG4 mutante que

compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 120. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 121.

**[0046]** Em outros aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo selecionados a partir de:

(i) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43;

(ii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42;

(iii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; e

(iv) um primeiro polipeptídeo que compreende

a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59;

(v) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 55 e SEQ ID NO: 59;

(vi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 53 e SEQ ID NO: 57;

(vii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45 e SEQ ID NO: 47;

(viii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 49 e SEQ ID NO: 51;

(ix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 55 e SEQ ID NO: 59;

(x) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 53 e SEQ ID NO: 57;

(xi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 55 e SEQ ID NO: 59;

(xii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 53 e SEQ ID NO: 57;

(xiii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 45 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 49 e SEQ ID NO: 51;

(xiv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 47 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 49 e SEQ ID NO: 51;

(xv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45 e SEQ ID NO: 47;

(xvi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 51 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45 e SEQ ID NO: 47;

(xvii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 61 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 75 e SEQ ID NO: 82;

(xviii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 63 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 e SEQ ID NO: 81;

(xix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 65 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71 e SEQ ID NO: 79;

(xx) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 67 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 69 e SEQ ID NO: 77;

(xxi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 69 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 75 e SEQ ID NO: 82;

(xxii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 e SEQ ID NO: 81;

(xxiii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 73 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71 e SEQ ID NO: 79;

(xxiv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 75 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 69 e SEQ ID NO: 77;

(xxv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 75 e SEQ ID NO: 82;

(xxvi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 79 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 e SEQ ID NO: 81;

(xxvii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71 e SEQ ID NO: 79;

(xxviii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 69 e SEQ ID NO: 77;

(xxix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 84 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 97 e SEQ ID NO: 105;

(xxx) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 85 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 95 e SEQ ID NO: 103;

(xxxii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 87 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 101;

(xxxiii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 89 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 91 e SEQ ID NO: 99;

(xxxiiii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 91 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 97 e SEQ ID NO: 105;

(xxxv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 93 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 95 e SEQ ID NO: 103;

(xxxv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 95 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 101;

(xxxvi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 97 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 91 e SEQ ID NO: 99;

(xxxvii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 99 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 97 e SEQ ID NO: 105;

(xxxviii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 101 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 95 e SEQ ID NO: 103;

(xxxix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 103 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 101; e

(xl) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 105 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 91 e SEQ ID NO: 99.

**[0047]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43.

**[0048]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42.

**[0049]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55.

**[0050]** Em alguns aspectos, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59.

**[0051]** Em qualquer um dentre os seguintes aspectos ou aspectos relacionados, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I, em que os interferons

do tipo I são selecionados a partir de interferon- $\alpha$  (INF $\alpha$ ), interferon- $\beta$  (INF $\beta$ ), ou tanto INF $\alpha$  quanto INF $\beta$ . Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é INF $\alpha$ . Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é INF $\beta$ . Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é tanto INF $\alpha$  quanto INF $\beta$ . Em alguns aspectos, o heterodímero inibe uma atividade de INF $\alpha$ . Em alguns aspectos, o heterodímero inibe uma atividade de INF $\beta$ . Em alguns aspectos, o heterodímero inibe uma atividade de tanto INF $\alpha$  quanto INF $\beta$ . Em alguns aspectos, o heterodímero inibe a indução de expressão genética de interferon do tipo I (IFN).

**[0052]** Em qualquer um dentre os seguintes aspectos ou aspectos relacionados, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro e um segundo polipeptídeo, em que cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos é diretamente ligado a um domínio Fc mutante (sem um ligante), e em que o heterodímero aumentou a ligação a interferons do tipo I com relação a um heterodímero no qual cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreendem um domínio ligante de polipeptídeo.

**[0053]** Em qualquer um dentre os seguintes aspectos ou aspectos relacionados, a revelação fornece um heterodímero que se liga a interferons do tipo I que compreende um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 e um segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAF2, em que cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos é operativamente acoplado a um domínio Fc mutante que compreende uma ou mais mutações (por exemplo, uma ou mais mutações CH2, uma ou mais mutações de CH3, ou uma ou mais

mutações de CH2 e CH3), e em que os um ou mais promotores de mutações de Fc, aumentam ou melhoram a formação de um heterodímero com relação a um heterodímero que compreende um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 e um segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAF2, em que cada um compreende um domínio Fc do tipo selvagem.

**[0054]** Em qualquer um dentre os seguintes aspectos ou aspectos relacionados, o heterodímero da revelação compreende um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 e um segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAF2, em que cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos é operativamente acoplado com ou sem um ligante a um domínio Fc mutante que compreende uma ou mais mutações (por exemplo, uma ou mais mutações CH2, uma ou mais mutações de CH3, ou uma ou mais mutações de CH2 e CH3), em que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo e/ou o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais mutações que promovem, aumentam ou melhoram estabilidade do domínio Fc, e/ou reduzem a ligação a receptores de Fc. Em alguns aspectos, a mutação é selecionada a partir do grupo que consiste em: C220S, C226S, C229S, P238S e P331S e uma combinação dos mesmos, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, as mutações compreendem C220S, P238S e P331S. Em alguns aspectos, as mutações compreendem C220S, C226S, C229S, P238S e P331S. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo e segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc mutante que compreende mutações C220S, P238S e P331S. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo e segundo polipeptídeo compreendem, cada um, um domínio Fc

mutante que compreende mutações C220S, C226S, C229S, P238S e P331S.

**[0055]** Em outros aspectos, a revelação fornece a composição que compreende um heterodímero da revelação e um carreador farmacologicamente aceitável.

**[0056]** Em outros aspectos, a revelação fornece um ácido nucleico que compreende uma sequência de nucleotídeo que codifica um primeiro polipeptídeo do heterodímero, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um ligante (por exemplo, um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc mutante (por exemplo, um domínio Fc de IgG1 humana mutante ou um domínio Fc de IgG4 humana mutante). Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 compreende uma sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11.

**[0057]** Em outros aspectos, a revelação fornece um ácido nucleico que compreende uma sequência de nucleotídeo que codifica um segundo polipeptídeo do heterodímero, em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um ligante (por exemplo, um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc mutante (por exemplo, um domínio Fc de IgG1 humana mutante ou um domínio Fc de IgG4 humana mutante). Em alguns aspectos, o segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR2 compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12.

**[0058]** Outros aspectos da revelação fornecem vetores de expressão recombinantes e células hospedeiras que compreendem os ácidos nucleicos da revelação. Em alguns

aspectos, o vetor de expressão recombinante e célula hospedeira compreende um ácido nucleico que compreende uma sequência de nucleotídeo que codifica um primeiro polipeptídeo do heterodímero, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um ligante (por exemplo, um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc mutante (por exemplo, um domínio Fc de IgG1 humana mutante ou um domínio Fc de IgG4 humana mutante). Em alguns aspectos, o vetor de expressão recombinante e célula hospedeira compreende um ácido nucleico que compreende uma sequência de nucleotídeo que codifica um segundo polipeptídeo do heterodímero, em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um ligante (por exemplo, um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc mutante (por exemplo, um domínio Fc de IgG1 humana mutante ou um domínio Fc de IgG4 humana mutante). Em alguns aspectos, o vetor de expressão recombinante e célula hospedeira compreende tanto um ácido nucleico que compreende uma sequência de nucleotídeo que codifica o primeiro polipeptídeo do heterodímero quanto um ácido nucleico que compreende uma sequência de nucleotídeo que codifica o um segundo polipeptídeo do heterodímero. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 compreende uma sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11. Em alguns aspectos, o segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR2 compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12.

**[0059]** Outros aspectos da revelação fornecem métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN) em um indivíduo em necessidade do mesmo, que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável.

**[0060]** Outros aspectos da revelação fornecem métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I em um indivíduo em necessidade do mesmo, que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável. Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é  $INF\alpha$ . Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é  $INF\beta$ . Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ .

**[0061]** Outros aspectos da revelação fornecem métodos para tratar ou inibir a progressão de uma doença caracterizada por interferons do tipo I e métodos para tratar uma doença autoimune em um indivíduo em necessidade do mesmo, que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável. Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é  $INF\alpha$ . Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é  $INF\beta$ . Em alguns aspectos, o interferon do tipo I é tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ . Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0062]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de

interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 106. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 107. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0063]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto

INF $\alpha$  quanto INF $\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação Y407T, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T336Y, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 106. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 107. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0064]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo, INF $\alpha$ , INF $\beta$ , ou tanto INF $\alpha$  quanto INF $\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um

indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T366W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 108. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 109. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0065]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou

uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T336W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 108. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 109. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0066]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em

que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0067]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um

segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0068]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo

compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 122. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 123. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0069]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação Y407T, e

em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T336Y, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 122. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 123. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0070]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T366W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que

compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 124. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 125. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0071]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T336W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo

compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 124. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 125. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren. Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o

segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 120. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 121. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0072]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na

SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 120. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 121. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0073]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns

aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 106. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 107. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0074]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que n é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação Y407T, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T336Y, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a

sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 106. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 107. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0075]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que n é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T366W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ

ID NO: 108. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 109. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0076]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que n é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T336W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida

na SEQ ID NO: 108. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 109. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0077]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que n é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a

sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0078]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que n é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a

sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG1 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0079]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ,) e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que n é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) to um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado to um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 122. Em

alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 123. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0080]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que n é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) to um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação Y407T, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado to um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T336Y, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 122. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a

sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 123. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0081]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T366W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 124. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida

na SEQ ID NO: 125. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0082]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T336W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 124. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida

na SEQ ID NO: 125. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0083]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que  $n$  é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 120. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a

sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 121. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0084]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com um ligante Gly/Ser (por exemplo, a  $(G_4S)_n$  ligante, em que n é 1-5, 1, 2, 3, 4 ou 5) a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU. Em alguns aspectos, o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11 e o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 que compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 120. Em alguns aspectos, o domínio Fc de IgG4 mutante compreende a

sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 121. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0085]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo selecionados a partir de:

(i) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43;

(ii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42;

(iii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; e

(iv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da

SEQ ID NO: 59;

(v) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 55 e SEQ ID NO: 59;

(vi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 53 e SEQ ID NO: 57;

(vii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45 e SEQ ID NO: 47;

(viii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 49 e SEQ ID NO: 51;

(ix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 55 e SEQ ID NO: 59;

(x) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 53 e SEQ

ID NO: 57;

(xi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 55 e SEQ ID NO: 59;

(xii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 53 e SEQ ID NO: 57;

(xiii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 45 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 49 e SEQ ID NO: 51;

(xiv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 47 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 49 e SEQ ID NO: 51;

(xv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45 e SEQ ID NO: 47;

(xvi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 51 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45 e SEQ

ID NO: 47;

(xvii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 61 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 75 e SEQ ID NO: 82;

(xviii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 63 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 e SEQ ID NO: 81;

(xix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 65 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71 e SEQ ID NO: 79;

(xx) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 67 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 69 e SEQ ID NO: 77;

(xxi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 69 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 75 e SEQ ID NO: 82;

(xxii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 e SEQ

ID NO: 81;

(xxiii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 73 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71 e SEQ ID NO: 79;

(xxiv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 75 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 69 e SEQ ID NO: 77;

(xxv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 75 e SEQ ID NO: 82;

(xxvi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 79 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 e SEQ ID NO: 81;

(xxvii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71 e SEQ ID NO: 79;

(xxviii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 69 e SEQ

ID NO: 77;

(xxix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 84 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 97 e SEQ ID NO: 105;

(xxx) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 85 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 95 e SEQ ID NO: 103;

(xxxii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 87 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 101;

(xxxiii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 89 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 91 e SEQ ID NO: 99;

(xxxiiii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 91 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 97 e SEQ ID NO: 105;

(xxxv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 93 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 95 e SEQ

ID NO: 103;

(xxxv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 95 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 101;

(xxxvi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 97 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 91 e SEQ ID NO: 99;

(xxxvii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 99 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 97 e SEQ ID NO: 105;

(xxxviii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 101 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 95 e SEQ ID NO: 103;

(xxxix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 103 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 101; e

(xl) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 105 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 91 e SEQ

ID NO: 99. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0086]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0087]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41 e um

segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0088]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0089]** Em alguns aspectos, a revelação fornece métodos para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir interferons do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar uma doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren) em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o método que compreende administrar ao indivíduo um heterodímero da revelação, ou uma composição da revelação que compreende um heterodímero e um carreador farmacologicamente aceitável, em

que o heterodímero compreende um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59. Em alguns aspectos, a doença autoimune é SLE. Em alguns aspectos, a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

**[0090]** Outros aspectos da revelação fornecem use de um heterodímero da revelação e um carreador farmacologicamente aceitável opcional, na fabricação de um medicamento para tratar ou atrasar a progressão de uma doença autoimune em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o tratamento compreende a administração do medicamento a um indivíduo em necessidade do mesmo.

**[0091]** Outros aspectos da revelação fornecem kits que compreendem um medicamento que compreende um heterodímero da revelação e um carreador farmacologicamente aceitável opcional e um inserto de pacote que compreende instruções para a administração do medicamento para tratar ou atrasar a progressão de uma doença autoimune em um indivíduo em necessidade do mesmo.

**[0092]** Em alguns aspectos, a revelação fornece a kit que compreende a recipiente que compreende um heterodímero da revelação e um carreador farmacologicamente aceitável opcional e um inserto de pacote que compreende instruções para a administração do heterodímero para tratar ou atrasar a progressão de uma doença autoimune em um indivíduo em necessidade do mesmo.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

**[0093]** Esses e outros recursos, aspectos e vantagens da presente invenção se tornarão mais bem entendidos com

relação à seguinte descrição e ao desenho anexo, em que:

**[0094]** A **Figura 1** retrata receptores de interferon solúveis exemplificativos RSLV 601-604, RSLV 602-603, RSLV 606-611 e RSLV 608-613.

**[0095]** A **Figura 2** retrata graficamente a inibição de produção de SEAP induzida por IFN $\alpha$  em células  $\alpha/\beta$  de HEK-Azul pelos inibidores RSLV 601-604, RSLV 602-603, e controle positivo de IFN $\alpha$  anti-humano. IgG humana foi usada como um controle negativo.

**[0096]** A **Figura 3** retrata graficamente uma inibição de produção de SEAP induzida por IFN $\beta$  em células  $\alpha/\beta$  de HEK-Azul pelos inibidores RSLV 601-604, RSLV 602-603, e controle positivo de IFN $\beta$  anti-humano. IgG humana foi usada como um controle negativo.

**[0097]** A **Figura 4** retrata graficamente o impacto de comprimento de ligante em uma inibição de produção de SEAP induzida por IFN $\alpha$  em células  $\alpha/\beta$  HEK-Azul.

**[0098]** A **Figura 5** retrata graficamente o impacto de comprimento de ligante em uma inibição de produção de SEAP induzida por IFN $\beta$  em células  $\alpha/\beta$  HEK-Azul.

**[0099]** A **Figura 6** retrata a inibição de expressão genética de interferon induzida por soros de SLE em PBMC com receptor de interferon solúvel RSLV 601-604.

**[0100]** A **Figura 7** retrata a inibição de expressão genética de interferon induzida por soros de SLE em PBMC com receptor de interferon solúvel RSLV 608-613.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA**

**[0101]** A presente revelação fornece heterodímeros solúveis que se ligam a interferons do tipo I e métodos

para reduzir, diminuir ou inibir expressão genética de interferon (IFN), métodos para reduzir, diminuir ou inibir a atividade de interferons do tipo I e/ou interferon do tipo I (por exemplo,  $INF\alpha$ ,  $INF\beta$ , ou tanto  $INF\alpha$  quanto  $INF\beta$ ), e métodos para tratar doenças caracterizadas por produção de interferon do tipo I em um indivíduo em necessidade do mesmo.

**[0102]** A revelação tem como base, pelo menos em parte, na constatação de que os heterodímeros que compreendem um domínio IFNAR1 e um domínio IFNAR2, cada um operativamente acoplado a um domínio Fc mutante, potencialmente inibem atividade de  $IFN\alpha$  e  $IFN\beta$  e inibem expressão genética de interferon induzida por soros de SLE. Esses resultados indicam que os heterodímeros da revelação são com a capacidade para se ligar a e inibir a atividade de interferons do tipo I em um indivíduo com uma condição autoimune, como SLE.

**[0103]** Constatou-se também que heterodímeros que compreendem um domínio IFNAR1 e um domínio IFNAR2, cada um operativamente acoplado diretamente a um domínio Fc mutante (isto é, sem um ligante de polipeptídeo) aumentaram a afinidade e a potência de ligação para interferons do tipo I, como  $INF\alpha$ , com relação a um heterodímero no qual o domínio IFNAR1 e o domínio IFNAR2 são, cada um, operativamente acoplado a um domínio Fc mutante com um ligante de polipeptídeo. Sem estar ligado por teoria, acredita-se que IFNAR1 e IFNAR2 exigiu um grau de flexibilidade para formar um bolso para interagir com interferons do tipo I. Sabe-se que os domínios extracelulares de IFNAR1 e IFNAR2 ligam interferons do tipo

I e formam um complexo ternário, que resulta na ligação dos domínios intracelulares próximos e regula a sinalização através do receptor (Li *et al.*, *J. Mol. Biol.* (2017) 429, 2571-2589). Mostrou-se também que alterações de conformação induzidas por ligante para os componentes de receptor são propagadas para o domínio de Ig de membrana proximal de IFNAR1, embora esse domínio não interaja com o ligante. (*Id.* em 2572). Notavelmente, a estrutura de cristal de um complexo heterotrimérico de IFNAR1, IFNAR2, e IFN $\alpha$ 2 retrata um domínio semelhante um ligante entre o domínio extracelular e o domínio transmembrana de ambos os IFNARs. (Consultar Li *et al.*, Fig. 1; também consultar Piehler *et al.*, *Immunological Reviews* (2012) 250, 317-334, Fig. 5). Sem estar ligado por teoria, supõe-se que esse domínio semelhante um ligante pode fornecer um grau de flexibilidade para facilitar a formação do complexo ternário em uma conformação adequada para ligação e sinalização de ligante. Portanto, um estudo foi projetado para investigar o efeito de diversos comprimentos de ligante de polipeptídeo em ligação de ligante de IFNAR1 e IFNAR2. Inesperadamente, constatou-se que um heterodímero que compreende um domínio IFNAR1 e um domínio IFNAR2, cada um diretamente acoplado a um domínio Fc mutante, sem um ligante, mostrou afinidade e potência de ligação aumentadas para interferon do tipo I, com relação a um heterodímero no qual o domínio IFNAR1 e o domínio IFNAR2 são, cada um, operativamente acoplado a um domínio Fc mutante com um ligante de polipeptídeo (por exemplo, de 10 ou 20 aminoácidos em comprimento). Em particular, quando construtos com comprimentos de ligante de polipeptídeo

diferentes foram comparados, observou-se que a afinidade e a potência de ligação de IFN- $\alpha$  aumentaram conforme o comprimento de ligante diminuiu.

**[0104]** Conseqüentemente, a presente revelação fornece heterodímeros que se ligam a interferons do tipo I que compreendem um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio Fc mutante, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio Fc mutante. Os heterodímeros da revelação são úteis em métodos para inibir expressão genética de interferon do tipo I, métodos para inibir a atividade de interferon do tipo I, e métodos para tratar doença autoimune, como descrito no presente documento.

#### **Definições**

**[0105]** Os termos usados nas reivindicações e relatório específico são definidos como estabelecido abaixo, salvo caso especificado de outra forma.

**[0106]** "Aminoácido" se refere a aminoácidos sintéticos e de ocorrência natural, bem como análogos de aminoácido e miméticos de aminoácido que funcionam de maneira similar aos aminoácidos de ocorrência natural. Os aminoácidos de ocorrência natural são aqueles codificados pelo código genético, bem como aqueles aminoácidos que são modificados posteriormente, por exemplo, hidroxiprolina,  $\gamma$ -carboxiglutamato e O-fosfoserina. Análogos de aminoácido se referem a compostos que têm a mesma estrutura química básica que um aminoácido de ocorrência natural, isto é, um

carbono que é ligado a um hidrogênio, um grupo carboxila, um grupo amino e um grupo R, por exemplo, homosserina, norleucina, sulfóxido de metionina, sulfônio de metil metionina. Tais análogos têm grupos R modificados (por exemplo, norleucina) ou estruturas principais de peptídeo modificado, mas retêm a mesma estrutura química básica como um aminoácido de ocorrência natural. Miméticos de aminoácido se referem a compostos químicos que têm uma estrutura que é diferente da estrutura química geral de um aminoácido, mas que funcionam de maneira simular a um aminoácido de ocorrência natural.

**[0107]** Aminoácidos podem ser denominados no presente documento por seus símbolos de três letras ou pelos símbolos de uma letra recomendados pela Comissão de Nomenclatura de Bioquímica IUPAC-IUB. Os nucleotídeos, de modo semelhante, podem ser denominados por seus códigos de uma letra comumente aceitos.

**[0108]** Uma "substituição de aminoácido" se refere à substituição de pelo menos um resíduo de aminoácido existente em uma sequência de aminoácidos predeterminada (uma sequência de aminoácidos de um polipeptídeo de partida) com um segundo resíduo de aminoácido de "substituição" diferente. Uma "inserção de aminoácido" se refere à incorporação de pelo menos um aminoácido adicional em uma sequência de aminoácidos predeterminada. Enquanto a inserção consistir, de modo geral, na inserção de um ou dois resíduos de aminoácido, "inserções de peptídeo" maiores podem ser feitas, por exemplo, a inserção de cerca de três a cerca de cinco ou até mesmo cerca de dez, quinze ou vinte resíduos de aminoácido. O(s) resíduo(s)

inserido(s) pode(m) ser de ocorrência natural ou de ocorrência não natural como revelado acima. Uma "deleção de aminoácido" se refere à remoção de pelo menos um resíduo de aminoácido de uma sequência de aminoácidos predeterminada.

**[0109]** "Polipeptídeo", "peptídeo" e "proteína" são usados intercambiavelmente no presente documento para se referir a um polímero de resíduos de aminoácido. Os termos se aplicam a polímeros de aminoácido em que um ou mais resíduos de aminoácido são uma mimética química artificial de um aminoácido de ocorrência natural correspondente, assim como a polímeros de aminoácido de ocorrência natural e polímero de aminoácido de ocorrência não natural.

**[0110]** "Ácido nucleico" se refere a desoxirribonucleotídeos ou ribonucleotídeos e polímeros dos mesmos na forma de ligação única ou ligação dupla. Salvo caso especificamente limitado, o termo abrange ácidos nucleicos que contêm análogos conhecidos de nucleotídeos naturais que têm propriedades de ligação similares àquelas de ácido nucleico de referência e são metabolizados de maneira similar aos de ocorrência natural nucleotídeos. Salvo se indicado o contrário, uma sequência de ácido nucleico particular também abrange implicitamente abrange variantes preservadamente modificadas da mesma (por exemplo, substituições de códon degenerado) e sequências complementares, bem como a sequência explicitamente indicada. Especificamente, substituições de códon degenerado podem ser obtidas gerando-se sequências nas quais a terceira posição de um ou mais (ou todos) dos códons selecionados é substituída por resíduos de base misturada e/ou desoxinosina (Batzer et al., *Nucleic Acid*

Res 1991;19:5081; Ohtsuka et al., *JBC* 1985;260:2605-8); Rossolini et al., *mol Cell Probes* 1994;8:91-8). Para arginina e leucina, as modificações na segunda base também podem ser preservantes. O termo ácido nucleico é usado intercambiavelmente com gene, cDNA e mRNA codificado por um gene.

**[0111]** Polinucleotídeos da presente invenção podem ser compostos por qualquer polirribonucleotídeo ou polidesoxirribonucleotídeo, que pode ser RNA ou DNA não modificado ou RNA ou DNA modificado. Por exemplo, polinucleotídeos podem ser compostos por DNA de fita simples e dupla, DNA que é uma mistura de regiões de fita simples e dupla, RNA de fita simples e dupla e RNA que é uma mistura de regiões de fita simples e dupla, moléculas híbridas que compreendem DNA e RNA que podem ser de fita simples ou, mais tipicamente, de dupla fita ou uma mistura de regiões de fita simples e dupla. Além disso, o polinucleotídeo pode ser composto por regiões de fita tripla que compreende RNA ou DNA ou tanto RNA quanto DNA. Um polinucleotídeo também pode conter uma ou mais cadeias principais de bases modificadas ou DNA ou RNA modificadas para estabilidade ou para outras razões. Bases "modificadas" incluem, por exemplo, bases tritiladas e bases não usuais, como inosina. Uma variedade de modificações pode ser feita a DNA e RNA; desse modo, "polinucleotídeo" abrange formas química, enzimática ou metabolicamente modificadas.

**[0112]** Como usado no presente documento, o termo "operacionalmente ligado" ou "operacionalmente acoplado" se refere a uma justaposição em que os componentes descritos

estão em uma relação que permite que os mesmos funcionem em suas maneiras destinadas.

**[0113]** Como usado no presente documento, o termo "glicosilação" ou "glicosilado" se refere a um processo ou resultado de adição de frações de açúcar a uma molécula.

**[0114]** Como usado no presente documento, o termo "glicosilação alterada" se refere a uma molécula que é aglicosilada, desglicosilada ou subglicosilada.

**[0115]** Como usado no presente documento, "sítio(s) de glicosilação" se refere tanto a sítios que podem potencialmente aceitar uma fração de carboidrato, quanto a sítios na proteína em que uma fração de carboidrato foi realmente fixada e inclui qualquer sequência de aminoácidos que poderia atuar como um receptor para um oligossacarídeo e/ou carboidrato.

**[0116]** Como usado no presente documento, o termo "aglicosilação" ou "aglicosilado" se refere à produção de uma molécula em uma forma não glicosilada (por exemplo, por modificação genética de uma proteína ou polipeptídeo para resíduos de aminoácido ausentes que servem como receptores de glicosilação). Alternativamente, uma proteína ou um polipeptídeo pode ser expresso, por exemplo, em *E. coli*, para produzir uma proteína ou um polipeptídeo aglicosilado.

**[0117]** Como usado no presente documento, o termo "desglicosilação" ou "desglicolizado" se refere ao processo ou resultado de remoção enzimática de frações de açúcar em uma molécula.

**[0118]** Como usado no presente documento, o termo "subglicosilação" ou "subglicosilado" se refere a uma molécula na qual uma ou mais estruturas de carboidrato que

estariam normalmente presentes se produzidas em uma célula de mamífero tiverem sido omitidas, removidas, modificadas ou mascaradas.

**[0119]** Como usado no presente documento, o termo "região Fc" e "domínio Fc" é a porção de uma imunoglobulina nativa formada pelos respectivos domínios Fc (ou frações Fc) de suas duas cadeias pesadas sem as regiões variáveis que ligam antígeno. Em algumas modalidades, um domínio Fc começa na região de dobradiça a jusante do sítio de clivagem de papaína e termina no terminal C do anticorpo. Conseqüentemente, um domínio Fc completo compreende pelo menos um domínio de dobradiça, um domínio CH2 e um domínio CH3. Em determinadas modalidades, um domínio Fc compreende pelo menos um dentre: região de dobradiça uma dobradiça (por exemplo, superior, intermediária e/ou inferior) domínio, um domínio CH2, um domínio CH3, um domínio CH4 ou uma variante, porção ou fragmento dos mesmos. Em outras modalidades, um domínio Fc compreende um domínio Fc completo (isto é, um domínio de dobradiça, um domínio CH2 e um domínio CH3). Em uma modalidade, um domínio Fc compreende um domínio de dobradiça (ou porção do mesmo) fusionado a um domínio CH3 (ou porção do mesmo). Em outra modalidade, um domínio Fc compreende um domínio CH2 (ou porção do mesmo) fusionado a um domínio CH3 (ou porção do mesmo). Em outra modalidade, um domínio Fc consiste em um domínio CH3 ou porção do mesmo. Em outra modalidade, um domínio Fc consiste em um domínio de dobradiça (ou porção do mesmo) e um domínio CH3 (ou porção do mesmo). Em outra modalidade, um domínio Fc consiste em um domínio CH2 (ou porção do mesmo) e um domínio CH3. Em outra modalidade, um

domínio Fc consiste em um domínio de dobradiça (ou porção do mesmo) e um domínio CH2 (ou porção do mesmo). Em uma modalidade, um domínio Fc carece de pelo menos uma porção de um domínio CH2 (por exemplo, todo ou parte de um domínio CH2). Em uma modalidade, um domínio Fc da invenção compreende pelo menos a porção de uma molécula de Fc conhecida na técnica por ser exigida para ligar FcRn. Em uma modalidade, um domínio Fc da invenção compreende pelo menos a porção de uma molécula de Fc conhecida na técnica por ser exigida para se ligar à Proteína A. Em uma modalidade, um domínio Fc da invenção compreende pelo menos a porção de uma molécula de Fc conhecida na técnica por ser exigida para se ligar à proteína G. Um domínio Fc se refere, de modo geral, no presente documento a um polipeptídeo que compreende todos ou parte do domínio Fc de uma cadeia pesada de imunoglobulina. Isso inclui, porém sem limitação, polipeptídeos que compreende os domínios CHI, de dobradiça, CH2 e/ou CH3 inteiros, bem como fragmentos de tais peptídeos que compreendem apenas, por exemplo, o domínio de dobradiça, CH2 e CH3. O domínio Fc pode ser derivado de uma imunoglobulina de qualquer espécie e/ou qualquer subtipo, incluindo, porém sem limitação, um anticorpo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE ou IgM humano. O domínio Fc abrange moléculas de Fc e variantes de FC nativas. Como com variantes de Fc e Fc nativas, o termo domínio Fc inclui moléculas in forma monomérica ou multimérica, independentemente de ser digerido a partir de anticorpo inteiro ou produzido por outros meios.

**[0120]** Como estabelecido no presente documento, deve ser entendido por uma pessoa de habilidade comum na técnica que

qualquer domínio Fc pode ser modificado de modo que varie em sequência de aminoácidos a partir do domínio Fc nativo de uma molécula de imunoglobulina de ocorrência natural.

**[0121]** Os domínios Fc de um construto de receptor de interferon Fc da revelação podem ser derivados de moléculas imunoglobulina diferentes. Por exemplo, um domínio Fc de um construto de receptor de interferon Fc pode compreender um domínio CH2 e/ou CH3 derivado de uma molécula de IgG1 e uma região de dobradiça derivada de uma molécula de IgG3. Em outro exemplo, um domínio Fc pode compreender uma região de dobradiça quimérica derivada, em parte, de uma molécula de IgG1 e, em parte, de uma molécula de IgG3. Em outro exemplo, um domínio Fc pode compreender uma dobradiça quimérica derivada, em parte, de uma molécula de IgG1 e, em parte, de uma molécula de IgG4. O domínio Fc de IgG1 humano do tipo selvagem tem a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 26.

**[0122]** Como usado no presente documento, o termo "vida média sérica" se refere ao tempo exigido para a concentração de receptor de interferon solúvel de soro *in vivo* cair 50 %. Quando mais curta for a vida média sérica do receptor de interferon solúvel, mais curto será o tempo para exercer um efeito terapêutico.

**[0123]** Como usado no presente documento, o termo "receptor de interferon solúvel" ou "heterodímero" se refere a uma molécula que compreende um primeiro domínio IFNAR, ou variante ou fragmento do mesmo e um segundo domínio IFNAR, ou uma variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, um domínio IFNAR é o domínio extracelular de um IFNAR. Em algumas modalidades, o

receptor de interferon solúvel compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende o domínio extracelular de um IFNAR, ou uma variante ou fragmento do mesmo, e o segundo polipeptídeo compreende o domínio extracelular de um IFNAR, ou uma variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo polipeptídeo interagem para formar um dímero (por exemplo, um heterodímero). Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel compreende um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR, ou uma variante ou fragmento do mesmo operacionalmente ligado, com ou sem um domínio ligante, a um domínio Fc de imunoglobulina, ou uma variante ou fragmento do mesmo, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR, ou uma variante ou fragmento do mesmo operacionalmente ligado, com ou sem um domínio ligante, a um domínio Fc de imunoglobulina, ou uma variante ou fragmento das mesmas; e ácidos nucleicos que codificam tais polipeptídeos. Em algumas modalidades, o primeiro polipeptídeo compreende INFAR1, ou uma variante ou fragmento do mesmo operacionalmente ligado, com ou sem um domínio ligante, a um domínio Fc, ou variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o segundo polipeptídeo compreende INFAR2, ou uma variante ou fragmento do mesmo operacionalmente ligado, com ou sem um domínio ligante, a um domínio variante de Fc, ou variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo polipeptídeos se dimerizam para formar um construto heterodimérico. Em algumas modalidades, o primeiro e/ou o segundo polipeptídeos podem ou não compreender a sequência

líder. Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel pode ou não compreender uma sequência líder. Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis compreendem dois ou mais construtos de receptor de interferon Fc. Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel liga interferons do tipo I, por exemplo, IFN- $\alpha$ , INF- $\beta$ , IFN- $\varepsilon$ , - $\kappa$ , - $\tau$ , - $\zeta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\nu$ .

**[0124]** Como usado no presente documento, o termo "construto de receptor de interferon Fc" se refere a um polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR (por exemplo, IFNAR1 ou IFNAR2), ou uma variante ou fragmento do mesmo operacionalmente ligado, com ou sem um domínio ligante, a um domínio Fc, ou uma variante ou fragmento das mesmas, e ácidos nucleicos que codifica tais polipeptídeos. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR é o domínio extracelular de um IFNAR. O construto de receptor de interferon Fc pode ou não compreender uma sequência líder. O construto de receptor de interferon Fc também pode ser denominado "proteína de receptor de interferon Fc".

**[0125]** Como usado no presente documento, o termo "interferon do tipo I" ou "IFN do tipo I" se refere a uma citocina pró-inflamatória que se liga a um receptor de superfície de célula heterodimérica, receptor de IFN- $\alpha$  (IFNAR), que compreende IFNAR1 e IFNAR2. Existe dezesseis IFNs do tipo I em seres humanos, incluindo IFN- $\alpha$ , INF- $\beta$ , IFN- $\varepsilon$ , - $\kappa$ , - $\tau$ , - $\zeta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\nu$ . IFNs do tipo I são rapidamente produzidos em múltiplos tipos de célula diferentes, e são conhecidos por ter uma ampla variedade de efeitos. Embora todos os IFNs do tipo I liguem o mesmo receptor e formem complexos ternários estruturalmente muito

similares, as atividades de IFN diferenciais resultam de longevidades e afinidades de ligante diferentes em cada cadeia de receptor, que ditam o conjunto e a dinâmica do complexo de sinalização (Piehler, J. et al. (2012) *Immunological Reviews* 250: 317-334; Li, H. et al. (2017) *J Mol Biol* 429: 2571-2589).

**[0126]** Como usado no presente documento, o termo "atividade de IFN do tipo I" se refere a uma atividade biológica que resulta da interação de um IFN do tipo I a um receptor (IFNAR), incluindo, porém sem limitação, aqueles descritos no presente documento. As consequências canônicas de produção de IFN do tipo I *in vivo* é a ativação de programas celulares antimicrobianos e o desenvolvimento de respostas imunes inatas e adaptativas. IFN do tipo I modula a ativação de célula imunológica inata (por exemplo, maturação de células dendríticas) para promover apresentação de antígeno e funções de célula exterminadora natural. IFN do tipo I também promove o desenvolvimento de respostas de célula T e B específicas de antígeno de alta afinidade e memória imunológica (Ivashkiv e Donlin (2014) *Nat Rev Immunol* 14(1):36-49).

**[0127]** Mostrou-se que IFNs do tipo I ativam células dendríticas (DCs) e promovem sua capacidade estimulatória de célula T através de sinalização autócrina (Montoya et al., (2002) *Blood* 99:3263-3271). A exposição de IFN do tipo I facilita a maturação de DCs por meio do aumento da expressão de receptores de quimiocina e moléculas de adesão (por exemplo, para promover a migração de DC na drenagem de linfonodos), moléculas coestimulatórias, e apresentação de antígeno de classe I e classe II de MHC. DCs que amadurecem

após exposição a IFN do tipo I podem iniciar de modo eficaz respostas de célula T protetivas (Wijesundara et al., (2014) *Front Immunol* 29(412) e referências no presente documento). Conseqüentemente, em algumas modalidades, atividade de IFN do tipo I é um aumento ou indução em ativação e/ou maturação de DC. Em algumas modalidades, atividade de IFN do tipo I é um aumento ou indução em migração de DC para drenar linfonodos.

**[0128]** Ademais, IFN do tipo I pode promover ativação de célula T, proliferação, diferenciação e sobrevivência (Crouse et al., (2015) *Nat Rev Immunol* 15:231-242). Estudos recentes revelaram que MHC-I expressão é sobrerregulado em resposta a IFN do tipo I em múltiplos tipos de célula (Lindahl et al., (1976), *J Infect Dis* 133(Suppl):A66-A68; Lindahl et al., (1976) *Proc Natl Acad Sci USA* 17:1284-1287) que é uma exigência por estímulo, diferenciação, expansão e atividade citolítica de célula T ideal. Além disso, IFNs do tipo I podem exercer efeitos coestimulatórios potentes em células T CD8, melhorar a proliferação e diferenciação de célula T CD8 (Curtsinger et al., (2005) *J Immunol* 174:4465-4469; Kolumam et al., (2005) *J Exp Med* 202:637-650). Conseqüentemente, em algumas modalidades, atividade de IFN do tipo I é um aumento ou indução em proliferação de célula T. Em algumas modalidades, atividade de IFN do tipo I é um aumento ou indução em proliferação de célula T CD8+. Em algumas modalidades, atividade de IFN do tipo I é um aumento ou indução em diferenciação de célula T. Em algumas modalidades, atividade de IFN do tipo I é um aumento ou indução em diferenciação de célula T CD8+.

**[0129]** Com relação a células B, mostrou-se também que a

exposição a IFN do tipo I promove a ativação de célula B, a produção de anticorpo e a troca de isotipo após a infecção viral ou após a imunização experimental (Le Bon et al., (2006) *J Immunol* 176:4:2074-2078; Swanson et al., (2010) *J Exp Med* 207:1485-1500). Conseqüentemente, em algumas modalidades, atividade de IFN do tipo I é um aumento ou indução em produção de anticorpo.

**[0130]** Em algumas modalidades, uma atividade de IFN do tipo I resulta da ligação de IFN $\alpha$  ao IFNAR. Em algumas modalidades, uma atividade de IFN do tipo I resulta da ligação de IFN $\beta$  ao IFNAR. Em algumas modalidades, uma atividade de IFN do tipo I é selecionada a partir do grupo que consiste em: (i) um aumento ou indução em proliferação de célula T (por exemplo, proliferação de célula T CD8+); (ii) um aumento ou indução em maturação de DC; (iii) um aumento ou indução em migração de DC na drenagem de linfonodos; (iv) um aumento ou indução em diferenciação de célula T (por exemplo, diferenciação de célula T CD8+); (v) um aumento ou indução em produção de anticorpo; e (vi) qualquer combinação de (i)-(v). Em algumas modalidades, uma atividade de IFN do tipo I é determinada *in vitro*. Em algumas modalidades, uma atividade de IFN do tipo I é determinada *in vivo*.

**[0131]** Em algumas modalidades, os heterodímeros descritos no presente documento inibem ou reduzem uma atividade de IFN do tipo I. Por exemplo, em algumas modalidades, os heterodímeros descritos no presente documento: (i) inibem ou reduzem a proliferação de célula T (por exemplo, proliferação de célula T CD8+); (ii) inibidor reduz a maturação de DC; (iii) inibe ou reduz a migração de

DC em drenagem de linfonodos; (iv) inibe ou reduz a diferenciação de célula T (por exemplo, diferenciação de célula T CD8+); (v) inibe ou reduz produção de anticorpo mediada por IFN; ou (vi) qualquer combinação de (i) - (v). Em algumas modalidades, a inibição ou redução de atividade de IFN do tipo I pelos heterodímeros descritos no presente documento é com relação à atividade na ausência de um heterodímero. Métodos para determinar a inibição ou redução de proliferação de célula T, a maturação de DC, a migração de DC, diferenciação de célula T e a produção de anticorpo mediada por IFN são conhecidos por aqueles elementos versados na técnica.

**[0132]** Como usado no presente documento, o termo "dímero" se refere a um complexo macromolecular formado por duas macromoléculas (por exemplo, polipeptídeos). Um "homodímero" se refere a um dímero que é formado por duas macromoléculas idênticas (por exemplo, polipeptídeos). Um "heterodímero" se refere a um dímero que é formado por duas macromoléculas diferentes (por exemplo, polipeptídeos).

**[0133]** Como usado no presente documento, o termo "variante" se refere a um polipeptídeo derivado de um receptor de interferon do tipo selvagem ou domínio Fc e difere do tipo selvagem em uma ou mais alterações, isto é, uma substituição, inserção e/ou deleção, em uma ou mais posições. Uma substituição significa uma troca de um aminoácido que ocupa uma posição com um aminoácido diferente. Uma deleção significa a remoção de um aminoácido que ocupa uma posição. Uma inserção significa adicionar 1 ou mais, como 1-3 aminoácidos, imediatamente adjacentes a um aminoácido que ocupa uma posição. Polipeptídeos

variantes têm necessariamente menos que 100 % de identidade ou similaridade de sequência com o polipeptídeo do tipo selvagem. Em algumas modalidades, o polipeptídeo variante terá uma sequência de aminoácidos de cerca de 75 % a menos que 100 % de identidade ou similaridade de sequência de aminoácidos com a sequência de aminoácidos de polipeptídeo do tipo selvagem, ou de cerca de 80 % a menos que 100 %, ou de cerca de 85 % a menos que 100 %, ou de cerca de 90 % a menos que 100 % (por exemplo, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %) ou de cerca de 95 % a menos que 100 %, por exemplo, ao longo do comprimento do polipeptídeo variante.

**[0134]** Em determinados aspectos, os construtos de receptor de interferon Fc empregam um ou mais "domínios ligantes", como ligantes de polipeptídeo. Como usado no presente documento, o termo "domínio ligante" se refere a um ou mais aminoácidos que conectam dois ou mais domínios de peptídeo em uma sequência de polipeptídeo linear. Como usado no presente documento, o termo "ligante de polipeptídeo" se refere a uma sequência de peptídeo ou polipeptídeo (por exemplo, uma sequência de peptídeo ou polipeptídeo sintética) que conecta dois ou mais domínios de polipeptídeo em uma sequência de aminoácidos linear de uma proteína. Por exemplo, ligantes de polipeptídeo podem ser usados para ligar operacionalmente um receptor de interferon a um domínio Fc. Tais ligantes de polipeptídeo em algumas modalidades fornecem flexibilidade à molécula de polipeptídeo. Em algumas modalidades o ligante de polipeptídeo é usado para conectar (por exemplo, fundir geneticamente), por exemplo, um domínio IFNAR1 a um domínio

Fc e/ou um domínio IFNAR2 a um domínio Fc. Um construto de receptor de interferon Fc pode incluir mais que um domínio ligante ou ligante de peptídeo. Diversos ligantes de peptídeo são conhecidos na técnica.

**[0135]** Como usado no presente documento, o termo "ligante de polipeptídeo gly-ser" se refere a um peptídeo que consiste em resíduos de glicina e serina. Um ligante de polipeptídeo gly/ser exemplificativo compreende uma sequência de aminoácidos  $(Gly_4Ser)_n$ . Em algumas modalidades, n é 1 ou mais, como 2 ou mais, 3 ou mais, 4 ou mais, 5 ou mais, 6 ou mais, 7 ou mais, 8 ou mais, 9 ou mais, ou 10 ou mais (por exemplo,  $(Gly_4Ser)_{10}$ ). Outro ligante de polipeptídeo gly/ser exemplificativo compreende a sequência de aminoácidos  $Ser(Gly_4Ser)_n$ . Em algumas modalidades, n é 1 ou mais, como 2 ou mais, 3 ou mais, 4 ou mais, 5 ou mais, 6 ou mais, 7 ou mais, 8 ou mais, 9 ou mais, ou 10 ou mais (por exemplo,  $Ser(Gly_4Ser)_{10}$ ).

**[0136]** Como usado no presente documento, os termos "acoplado", "conjugado", "ligado", "fusionado" ou "fusão" são usados intercambiavelmente. Esses termos se referem à união de dois ou mais elementos ou domínios, por quaisquer meios incluindo meios de conjugação química ou recombinantes. Métodos de conjugação química (por exemplo, com o uso de agentes de reticulação heterobifuncional) são conhecidos na técnica.

**[0137]** Uma sequência de polipeptídeo ou aminoácido "derivada de" um polipeptídeo ou uma proteína designada se refere à origem do polipeptídeo. Preferencialmente, a sequência de polipeptídeo ou aminoácido que é derivada de uma sequência particular tem uma sequência de aminoácidos

que é essencialmente idêntica àquela sequência ou uma porção da mesma, em que a porção consiste em pelo menos 10-20 aminoácidos, preferencialmente, pelo menos 20-30 aminoácidos, mais preferencialmente, pelo menos 30-50 aminoácidos, ou que é, de outra forma, identificável por uma pessoa de habilidade comum na técnica como tendo sua origem na sequência. Polipeptídeos derivados de outro polipeptídeo podem ter uma ou mais mutações com relação ao polipeptídeo de partida, por exemplo, um ou mais resíduos de aminoácido que foram substituídos por outro resíduo de aminoácido ou que tem um ou mais insertos ou deleções de resíduo de aminoácido.

**[0138]** Em uma modalidade, tem uma diferença de aminoácido entre uma sequência de polipeptídeo de partida e a sequência derivada da mesma. A identidade ou similaridade com relação a essa sequência é definida no presente documento como a porcentagem de resíduos de aminoácido na sequência candidata que são idênticos (isto é, mesmo resíduo) com os resíduos de aminoácido de partida, após alinhar as sequências e introduzir lacunas, se necessário, para obter a identidade de sequência de porcentagem máxima.

**[0139]** Em uma modalidade, um polipeptídeo da revelação consiste em, consiste essencialmente em, ou compreende uma sequência de aminoácidos como estabelecido na Listagem de Sequências ou Tabela de Sequências revelada no presente documento e variantes funcionalmente ativas da mesma. Em uma modalidade, um polipeptídeo inclui uma sequência de aminoácidos pelo menos 80 %, como pelo menos 81 %, pelo menos 82 %, pelo menos 83 %, pelo menos 84 %, pelo menos 85 %, pelo menos 86 %, pelo menos 87 %, pelo menos 88 %, pelo menos 89 %, pelo menos 90 %, pelo menos 91 %, pelo menos 92 %, pelo menos 93 %, pelo menos 94 %, pelo menos 95 %, pelo menos 96 %, pelo menos 97 %, pelo menos 98 %, pelo menos 99 %, ou 100 %.

pelo menos 89 %, pelo menos 90 %, pelo menos 91 %, pelo menos 92 %, pelo menos 93 %, pelo menos 94 %, pelo menos 95 %, pelo menos 96 %, pelo menos 97 %, pelo menos 98 %, ou pelo menos 99 % idêntica to uma sequência de aminoácidos estabelecida na Listagem de Sequências ou Tabela de Sequências reveladas no presente documento. Em algumas modalidades, um polipeptídeo inclui uma sequência de aminoácidos contígua pelo menos 80 %, como pelo menos 81 %, pelo menos 82 %, pelo menos 83 %, pelo menos 84 %, pelo menos 85 %, pelo menos 86 %, pelo menos 87 %, pelo menos 88 %, pelo menos 89 %, pelo menos 90 %, pelo menos 91 %, pelo menos 92 %, pelo menos 93 %, pelo menos 94 %, pelo menos 95 %, pelo menos 96 %, pelo menos 97 %, pelo menos 98 %, ou pelo menos 99 % idêntica a uma sequência de aminoácidos contígua estabelecida na Listagem de Sequências ou Tabela de Sequências reveladas no presente documento. Em algumas modalidades, um polipeptídeo inclui uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 10, como pelo menos 15, pelo menos 20, pelo menos 25, pelo menos 30, pelo menos 35, pelo menos 40, pelo menos 45, pelo menos 50, pelo menos 55, pelo menos 60, pelo menos 65, pelo menos 70, pelo menos 75, pelo menos 80, pelo menos 85, pelo menos 90, pelo menos 95, pelo menos 100, pelo menos 200, pelo menos 300, pelo menos 400, ou pelo menos 500 (ou qualquer número inteiro nesses números) de aminoácidos contíguos de uma sequência de aminoácidos estabelecida na Listagem de Sequências ou Tabela de Sequências reveladas no presente documento.

**[0140]** Em algumas modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc da revelação são codificados por uma sequência de nucleotídeo. Sequências de nucleotídeo da

revelação podem ser úteis para uma diversidade de aplicações, incluindo: clonagem, terapia de gene, expressão e purificação de proteína, introdução de mutação, vacinação de DNA de um hospedeiro em necessidade do mesmo, geração de anticorpo, por exemplo, para imunização passiva, PCR, geração de iniciador e sonda, projeção e geração de siRNA (consultar, por exemplo, o site da web Dharmacon siDesign), e similares. Em algumas modalidades, a sequência de nucleotídeo da revelação compreende, consiste em, ou consiste essencialmente em, uma sequência de nucleotídeo que codifica a sequência de aminoácidos dos construtos de receptor de interferon Fc selecionados a partir da Tabela de Sequências ou Listagem de Sequências. Em algumas modalidades, uma sequência de nucleotídeo inclui uma sequência de nucleotídeo pelo menos 80 %, como pelo menos 81 %, pelo menos 82 %, pelo menos 83 %, pelo menos 84 %, pelo menos 85 %, pelo menos 86 %, pelo menos 87 %, pelo menos 88 %, pelo menos 89 %, pelo menos 90 %, pelo menos 91 %, pelo menos 92 %, pelo menos 93 %, pelo menos 94 %, pelo menos 95 %, pelo menos 96 %, pelo menos 97 %, pelo menos 98 %, ou pelo menos 99 % idêntica a uma sequência de nucleotídeo que codifica uma sequência de aminoácidos da Listagem de Sequências ou Tabela de Sequências reveladas no presente documento. Em algumas modalidades, uma sequência de nucleotídeo inclui uma sequência de nucleotídeo contíguo pelo menos 80 %, como pelo menos 81 %, pelo menos 82 %, pelo menos 83 %, pelo menos 84 %, pelo menos 85 %, pelo menos 86 %, pelo menos 87 %, pelo menos 88 %, pelo menos 89 %, pelo menos 90 %, pelo menos 91 %, pelo menos 92 %, pelo menos 93 %, pelo menos 94 %, pelo menos 95 %, pelo

menos 96 %, pelo menos 97 %, pelo menos 98 %, ou pelo menos 99 % idêntica to a sequência de nucleotídeo contíguo que codifica uma sequência de aminoácidos estabelecida na Listagem de Sequências ou Tabela de Sequências reveladas no presente documento. Em algumas modalidades, uma sequência de nucleotídeo inclui uma sequência de nucleotídeo que tem pelo menos 10, como pelo menos 15, como pelo menos 20, pelo menos 25, pelo menos 30, pelo menos 35, pelo menos 40, pelo menos 45, pelo menos 50, pelo menos 55, pelo menos 60, pelo menos 65, pelo menos 70, pelo menos 75, pelo menos 80, pelo menos 85, pelo menos 90, pelo menos 95, pelo menos 100, pelo menos 200, pelo menos 300, pelo menos 400, ou pelo menos 500 (ou qualquer número inteiro nesses números) de nucleotídeos contíguos de uma sequência de nucleotídeo que codifica uma sequência de aminoácidos estabelecida na Listagem de Sequências ou Tabela de Sequências reveladas no presente documento.

**[0141]** Também será entendido por uma pessoa de habilidade comum na técnica que os construtos de receptor de interferon Fc podem ser alterados de modo que os mesmos variem em sequência a partir das sequências de ocorrência natural ou nativas a partir das quais seus componentes (por exemplo, domínios de receptor de interferon, domínios ligantes e domínios Fc) são derivados, enquanto retêm a atividade desejada das sequências nativas. Por exemplo, substituições de nucleotídeo ou aminoácido que resultam em substituições ou alterações conservantes em resíduos de aminoácido "não essenciais" podem ser feitas. Uma molécula de ácido nucleico isolada que codifica uma variante não natural pode ser criada introduzindo-se uma ou mais

substituições, adições ou deleções de nucleotídeo na sequência de nucleotídeo dos construtos de receptor de interferon Fc de modo que uma ou mais substituições, adições ou deleções de aminoácido sejam introduzidas na proteína codificada. Mutações podem ser introduzidas por técnicas padrão, como mutagênese direcionada para sítio e mutagênese mediada por PCR.

**[0142]** Os construtos de receptor de interferon Fc podem compreender substituições de aminoácido conservantes em um ou mais resíduos de aminoácido, por exemplo, em resíduos de aminoácido essenciais ou não essenciais. Uma "substituição de aminoácido conservante" é uma em que o resíduo de aminoácido é substituído por um resíduo de aminoácido que tem uma cadeia lateral similar. As famílias de resíduos de aminoácido que têm cadeias laterais similares foram definidas na técnica, incluindo cadeias laterais básicas (por exemplo, lisina, arginina, histidina), cadeias laterais ácidas (por exemplo, ácido aspártico, ácido glutâmico), cadeias laterais polares não carregadas (por exemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadeias laterais não polares (por exemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptofano), cadeias laterais beta ramificadas (por exemplo, treonina, valina, isoleucina), e cadeias laterais aromáticas (por exemplo, tirosina, fenilalanina, triptofano, histidina). Desse modo, um resíduo de aminoácido não essencial em um construto de receptor de interferon Fc é preferencialmente substituído por outro resíduo de aminoácido da mesma família de cadeia lateral. Em outra modalidade, um cordão de aminoácidos pode

ser substituído por um cordão estruturalmente similar que difere em ordem e/ou composição dos membros de família de cadeia lateral. Alternativamente, em outra modalidade, as mutações podem ser introduzidas aleatoriamente ao longo de toda ou de parte de uma sequência de codificação, como por mutagênese de saturação, e os mutantes resultantes podem ser incorporados nos construtos de receptor de interferon Fc e triados quanto as suas habilidades para se ligar ao alvo desejado.

**[0143]** O termo "melhorar" se refere a qualquer resultado terapeuticamente benéfico no tratamento de um estado de doença, por exemplo, um estado de doença autoimune (por exemplo, SLE, síndrome de Sjogren), incluindo profilaxia, diminuição na gravidade ou progressão, remissão ou cura da mesma.

**[0144]** O termo "in situ" se refere a processos que ocorrem em uma célula viva que cresce separada de um organismo vivo, por exemplo, crescimento em cultura de tecido.

**[0145]** O termo "*in vivo*" se refere a processos que ocorrem em um organismo vivo.

**[0146]** O termo "mamífero" ou "indivíduo" ou "paciente" como usado no presente documento inclui tanto seres humanos quanto não humanos e incluem, porém sem limitação, seres humanos, primatas não humanos, caninos, felinos, murinos, bovinos, equinos e porcinos.

**[0147]** O termo porcentagem de "identidade", no contexto de duas ou mais sequências de ácido nucleico ou polipeptídeo, se refere a duas ou mais sequências ou subsequências que têm uma porcentagem especificada de

nucleotídeos ou resíduos de aminoácido que são o mesmo, quando comparados e alinhados para correspondência máxima, como medido com o uso de um dentre os algoritmos de comparação de sequência descritos abaixo (por exemplo, BLASTP e BLASTN ou outros algoritmos disponíveis para elementos versados na técnica) ou por inspeção visual. Dependendo da aplicação, a porcentagem de "identidade" pode existir sobre uma região da sequência que é comparada, por exemplo, sobre um domínio funcional, ou, alternativamente, existir sobre o comprimento total das duas sequências a serem comparadas.

**[0148]** Para comparação de sequência, tipicamente, uma sequência atua como uma sequência de referência para a qual as sequências de teste são comparadas. Quando estiver usando um algoritmo de comparação de sequência, as sequências de teste e referência são introduzidas em um computador, as coordenadas de subsequência são projetadas, se necessário, e os parâmetros de programa de algoritmo de sequência são projetados. O algoritmo de comparação de sequência, então, calcula a porcentagem de identidade de sequência para a(s) sequência(s) de teste com relação à sequência de referência, com a(s) nos parâmetros de programa projetados.

**[0149]** O alinhamento ideal de sequências para comparação pode ser conduzido, por exemplo, pelo algoritmo de homologia local de Smith & Waterman, *Adv Appl Math* 1981;2:482, pelo algoritmo de alinhamento de homologia de Needleman & Wunsch, *J Mol Biol* 1970;48:443, pela pesquisa por método de similaridade de Pearson & Lipman, *PNAS* 1988;85:2444, por implantações computadorizadas desses

algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA, e TFASTA no Pacote de Software da Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), ou por inspeção visual (consultar, de modo geral, Ausubel et al, *infra*).

[0150] Um exemplo de um algoritmo que é adequado para determinar a porcentagem de identidade de sequência e similaridade de sequência é o algoritmo BLAST, que é descrito em Altschul et al., *J Mol Biol* 1990;215:403-10. O software para realizar as análises BLAST está publicamente disponível através do site da web do National Center for Biotechnology Information.

[0151] O termo "quantidade suficiente" significa uma quantidade suficiente para produzir um efeito desejado.

[0152] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" é uma quantidade que é eficaz para melhorar um sintoma de uma doença. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma "quantidade profilaticamente eficaz" visto que profilaxia pode ser considerada como terapia.

[0153] O termo "cerca de" será entendido por um elemento de habilidade comum e variará até certo ponto dependendo do contexto em que é usado. Se existirem usos do termo que não estão claros para pessoas de habilidade comum dado o contexto em que são usados, o termo "cerca de" significará até mais ou menos 10 % do valor particular.

[0154] Deve ser observado que, como usado no relatório específico e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma" e "o" incluem referentes no plural, exceto se o contexto claramente ditar de outro modo.

#### **Receptores de Interferon Solúveis**

[0155] Em algumas modalidades, os receptores de

interferon solúveis da revelação incluem um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que cada polipeptídeo compreende um construto de receptor de interferon Fc com ou sem uma sequência líder. Um construto de receptor de interferon Fc inclui um domínio de receptor de interferon (por exemplo, IFNAR1 ou IFNAR2), com ou sem uma sequência líder, ou uma variante ou fragmento do mesmo, operacionalmente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio Fc, ou uma variante ou fragmento das mesmas. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo polipeptídeos dimerizam para formar um dímero; por exemplo, um heterodímero.

**[0156]** Em algumas modalidades, uma composição da revelação inclui um receptor de interferon solúvel.

**[0157]** Em algumas modalidades, o domínio de receptor de interferon é operacionalmente acoplado to um domínio Fc, ou uma variante de fragmento do mesmo sem um domínio ligante.

**[0158]** Em algumas modalidades, o domínio de receptor de interferon é operacionalmente acoplado to um domínio Fc, ou uma variante ou fragmento das mesmas, por meio um domínio ligante. Em algumas modalidades, o domínio ligante é um peptídeo ligante. Em algumas modalidades, o domínio ligante é um nucleotídeo ligante.

**[0159]** Em algumas modalidades, domínios ligantes incluem (gly4ser) 2, 3, 4 ou 5 variantes que alteram o comprimento do ligante em 5 progressões de aminoácido. Em outra modalidade, um domínio ligante é de aproximadamente 18 aminoácidos em comprimento e inclui um sítio de glicosilação ligada a N, que pode ser sensível a clivagem de protease *in vivo*. Em algumas modalidades, um sítio de

glicosilação ligada a N pode proteger o receptor de interferon solúvel contra clivagem no domínio ligante. Em algumas modalidades, um sítio de glicosilação ligada a N pode auxiliar na separação do dobramento de domínios funcionais independentes separados pelo domínio ligante.

**[0160]** Em algumas modalidades, o domínio ligante é um Ligante NLG (VDGASSPVNVSSPSVQDI) (SEQ ID NO: 18).

**[0161]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc inclui uma molécula líder, por exemplo, um peptídeo líder. Em algumas modalidades, a molécula líder é um peptídeo líder posicionado no terminal N do domínio de receptor de interferon. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc da invenção compreende um peptídeo líder no terminal N da molécula, em que o peptídeo líder é posteriormente clivado do construto de receptor de interferon Fc. Métodos para gerar sequências de ácido nucleico que codificam um peptídeo líder fusionado a uma proteína recombinante são bem conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, qualquer um dos construtos de receptor de interferon Fc da presente invenção pode ser expresso ou sintetizado com ou sem um líder fusionado a seus terminais N. A sequência de proteína de um construto de receptor de interferon Fc da presente revelação após a clivagem de um peptídeo líder fusionado pode ser prevista e/ou deduzida por um elemento versado na técnica.

**[0162]** Em algumas modalidades, o peptídeo líder compreende uma sequência de aminoácido: MDWTWRILFLVAAATGTHA (SEQ ID NO: 13). Em algumas modalidades, o líder é um peptídeo líder VK3 (VK3LP), que compreende uma sequência de aminoácido: METPAQLLFLLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 14). Em

algumas modalidades, o peptídeo líder é fusionado ao terminal N do construto de receptor de interferon Fc. Tais sequências líder podem aprimorar o nível de síntese e secreção do construto de receptor de interferon Fc em células de mamífero. Em algumas modalidades, o líder é clivado, rendendo construtos de receptor de interferon Fc. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc da presente invenção é expresso sem um peptídeo líder fusionado a seu terminal N, e o construto de receptor de interferon Fc resultante tem uma metionina de terminal N.

**[0163]** Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis da revelação incluem um primeiro e um segundo polipeptídeo, em que cada um dentre os polipeptídeos inclui um domínio de receptor de interferon (por exemplo, IFNAR1, IFNAR2), com ou sem uma sequência líder, ou variante ou fragmento do mesmo operacionalmente acoplado, com ou sem um domínio ligante, a terminal N ou terminal C de um domínio Fc de imunoglobulina, ou uma variante ou fragmento dos mesmos. Em algumas modalidades, os domínios de receptor de interferon de cada um dentre os dois polipeptídeos são diferentes, por exemplo, IFNAR1 e IFNAR2. Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel é uma molécula dimérica. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo polipeptídeos se dimerizam para formar um heterodímero.

**[0164]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc inclui substancialmente todo ou pelo menos um fragmento ativo de um receptor de interferon. Em algumas modalidades, o receptor de interferon é IFNAR1, por

exemplo, o domínio extracelular de um IFNAR1 humano (SEQ ID NO: 11), ou uma variante ou fragmento das mesmas. Em algumas modalidades, o receptor de interferon é IFNAR2, por exemplo, o domínio extracelular de IFNAR2 humano (SEQ ID NO: 12), ou uma variante ou fragmento das mesmas. Em algumas modalidades, um IFNAR-ligante-Fc que contém um domínio ligante de 20 ou 25 aa é feito. Em algumas modalidades, um IFNAR-ligante-Fc que contém um domínio ligante de 10 aa é feito. Em algumas modalidades, um IFNAR-ligante-Fc que contém um domínio ligante de 5 aa é feito. Em algumas modalidades, um IFNAR-Fc sem um domínio ligante é feito. Em algumas modalidades, o receptor de interferon pode ou não incluir uma sequência líder.

**[0165]** Em algumas modalidades, construtos de receptor de interferon Fc incluem IFNAR-ligante-Fc, em que o domínio IFNAR é localizado no lado COOH do Fc. Em outras modalidades, construtos de receptor de interferon Fc incluem IFNAR-ligante-Fc, em que o domínio IFNAR é localizado no lado NH2 do Fc. Em algumas modalidades, receptores de interferon solúveis incluem: IFNAR1-Fc e IFNAR2-Fc; IFNAR1-ligante-Fc e IFNAR2-ligante-Fc; Fc-IFNAR1 e Fc-IFNAR2; Fc-ligante-IFNAR1 e Fc-ligante-IFNAR2. Os construtos de receptor de interferon Fc pode ou não incluem uma sequência líder.

**[0166]** Em algumas modalidades, junções de fusão entre domínios de receptor de interferon e dos outros domínios dos construtos de receptor de interferon Fc são otimizadas.

**[0167]** A Figura 1 exibe configurações exemplificativas dos receptores de interferon solúveis, e a Tabela de Sequências fornece as sequências de construtos de receptor

de interferon Fc exemplificativos de várias configurações.

**[0168]** Em uma modalidade, o domínio de receptor de interferon é operacionalmente acoplado (por exemplo, quimicamente conjugado ou geneticamente fusionado (por exemplo, diretamente ou por meio de um ligante, como um ligante de polipeptídeo)) ao terminal N de um domínio Fc, ou uma variante ou fragmento do mesmo. Em outra modalidade, o domínio de receptor de interferon é operacionalmente acoplado (por exemplo, quimicamente conjugado ou geneticamente fusionado (por exemplo, diretamente ou por meio de um ligante, como um ligante de polipeptídeo)) ao terminal C de um domínio Fc, ou uma variante ou fragmento do mesmo. Em outras modalidades, um domínio de receptor de interferon é operacionalmente acoplado (por exemplo, quimicamente conjugado ou geneticamente fusionado (por exemplo, diretamente ou por meio um ligante, como um ligante de polipeptídeo)) por meio uma cadeia lateral de aminoácido de um domínio Fc, ou uma variante ou fragmento do mesmo.

**[0169]** Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis compreendem pelo menos dois dos mesmos ou diferentes domínios de receptor de interferon (por exemplo, IFNAR1 e IFNAR2), ou uma variante ou fragmento das mesmas, e pelo menos dois dos mesmos ou diferentes domínios Fc, ou uma variante ou fragmento dos mesmos, com um domínio ligante opcional entre os domínios de receptor de interferon e os domínios Fc.

**[0170]** Em algumas modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc formam um heterodímero.

**[0171]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon

solúvel da revelação compreendem um domínio Fc, ou uma variante ou fragmento das mesmas, como descrito no presente documento, portanto, aumentando vida média sérica e a biodisponibilidade dos receptores de interferon solúveis.

**[0172]** Será entendido pelo elemento versado que outras configurações dos domínios de receptor de interferon e domínios Fc são possíveis, com a inclusão de ligantes opcionais entre o domínio de receptor de interferon e domínio Fc. Também será entendido que a orientação de domínio pode ser alterada, contanto que os domínios de receptor de interferon sejam ativos na configuração particular testada.

**[0173]** Em determinadas modalidades, o receptor de interferon solúvel da revelação tem pelo menos um domínio de receptor de interferon específico para uma molécula-alvo que media um efeito biológico. Em outra modalidade, a ligação do receptor de interferon solúvel da revelação a uma molécula-alvo, como interferon do tipo I (por exemplo, IFN- $\alpha$ , INF- $\beta$ , IFN- $\epsilon$ , - $\kappa$ , - $\tau$ , - $\zeta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\nu$ ), resulta na redução ou eliminação da molécula-alvo, por exemplo, de uma célula, um tecido, ou da circulação.

**[0174]** Em outras modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc da revelação podem ser agrupados em conjunto ou com outros construtos de receptor de interferon Fc ou polipeptídeos para formar proteínas de ligação que têm dois ou mais polipeptídeos ("multímeros"), em que pelo menos um polipeptídeo do multímero é um construto de receptor de interferon Fc da revelação. Formas multiméricas exemplificativas incluem proteínas de ligação diméricas, triméricas tetraméricas e hexaméricas alteradas e

similares. Em uma modalidade, os polipeptídeos do multímero são os mesmos (isto é, proteínas de ligação homoméricas, por exemplo, homodímeros, homotetrâmeros). Em outra modalidade, os polipeptídeos do multímero são diferentes (por exemplo, proteínas de ligação heteroméricas, por exemplo, heterodímeros).

**[0175]** Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel tem uma vida média sérica que é aumentada pelo menos cerca de 1,5 vez, como pelo menos 3 vezes, pelo menos 5 vezes, pelo menos 10 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes, pelo menos cerca de 100 vezes, pelo menos cerca de 200 vezes, pelo menos cerca de 300 vezes, pelo menos cerca de 400 vezes, pelo menos cerca de 500 vezes, pelo menos cerca de 600 vezes, pelo menos cerca de 700 vezes, pelo menos cerca de 800 vezes, pelo menos cerca de 900 vezes, pelo menos cerca de 1000 vezes, ou 1000 vezes ou mais com relação às moléculas de receptor de interferon correspondentes não fusionadas ao domínio Fc, ou uma variante ou fragmento das mesmas. Em outras modalidades, um receptor de interferon solúvel tem uma vida média sérica que é diminuída pelo menos cerca de 1,5 vez, como pelo menos 3 vezes, pelo menos 5 vezes, pelo menos 10 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes, pelo menos cerca de 100 vezes, pelo menos cerca de 200 vezes, pelo menos cerca de 300 vezes, pelo menos cerca de 400 vezes, pelo menos cerca de 500 vezes, ou 500 vezes ou menos com relação às moléculas de receptor de interferon correspondentes não fusionadas ao domínio Fc, ou uma variante ou fragmento das mesmas. Métodos de rotina reconhecidos na técnica podem ser usados para determinar a

vida média sérica dos receptores de interferon solúveis da revelação.

**[0176]** Em algumas modalidades, uma atividade do receptor de interferon (por exemplo, IFNAR1 ou IFNAR2) no receptor de interferon solúvel não é menor que cerca de 10 vezes menor, como 9 vezes menor, 8 vezes menor, 7 vezes menor, 6 vezes menor, 5 vezes menor, 4 vezes menor, 3 vezes menor, ou 2 vezes menor que a atividade de uma molécula de receptor de interferon do tipo selvagem e de co-ocorrência natural. Em algumas modalidades, uma atividade do receptor de interferon no receptor de interferon solúvel é aproximadamente igual à atividade de uma molécula de receptor de interferon do tipo selvagem e de ocorrência natural.

**[0177]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel pode se ligar a e diminuir os efeitos de interferon.

**[0178]** Em algumas modalidades, uma atividade do receptor de interferon solúvel é detectável *in vitro* e/ou *in vivo*. Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon solúvel se liga a uma célula, uma célula doente, uma célula maligna, ou uma célula de câncer e interfere com sua atividade biológica.

**[0179]** Em outro aspecto, é fornecido um receptor de interferon solúvel multifuncional que é fixado a uma enzima ou anticorpo que tem especificidade de ligação, como um scFv direcionado a interferons do tipo I. Por exemplo, interferons do tipo I incluem IFN- $\alpha$ , INF- $\beta$ , IFN- $\varepsilon$ , - $\kappa$ , - $\tau$ , - $\zeta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\nu$ .

**[0180]** Em algumas modalidades, os alvos dos domínios

IFNAR do receptor de interferon solúvel são primariamente interferons do tipo I extracelulares. Por exemplo, IFN- $\alpha$ , INF- $\beta$ , IFN- $\varepsilon$ , - $\kappa$ , - $\tau$ , - $\zeta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\nu$ . Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel é ativo no ambiente ácido das vesículas endocíticas. Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel, incluindo um domínio Fc, ou uma variante ou fragmento das mesmas, é adaptado para ser ativo tanto extracelularmente quanto no ambiente endocítico. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR de um receptor de interferon solúvel não está ativo no citoplasma de uma célula.

[0181] Em algumas modalidades, receptores de interferon solúveis incluem tanto IFNAR1 quanto IFNAR2. Em algumas modalidades, esses receptores de interferon solúveis aprimoram a terapia de SLE devido a ligarem interferon (IFN), por exemplo, IFN $\alpha$  ou IFN $\beta$ , e negarem ou reduzirem os efeitos inflamatórios da citocina.

#### **Domínios de Receptores de Interferon**

[0182] Em algumas modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc da presente revelação compreendem um ou mais domínios de receptor de interferon (IFNAR), ou uma variante ou fragmento das mesmas operativamente acoplados com ou sem um domínio ligante a um domínio Fc de imunoglobulina, ou uma variante ou fragmento das mesmas. Em algumas modalidades, o domínio de receptor de interferon é uma variante ou fragmento de um domínio de receptor de interferon. Em algumas modalidades, o domínio de receptor de interferon compreende o domínio extracelular do receptor de interferon. Por exemplo, o domínio extracelular de IFNAR1 ou o domínio extracelular de IFNAR2. Em algumas

modalidades, o domínio de receptor de interferon inclui uma sequência líder. Em algumas modalidades, o domínio de receptor de interferon não inclui uma sequência líder.

**[0183]** Domínios IFNAR adequados são bem conhecidos na técnica e incluem, porém sem limitação, IFNAR1 e IFNAR2. Por exemplo, domínios IFNAR são discutidos em de Weerd et al., Type I Interferon Receptors: Biochemistry and Biological Functions, J. of Biol. Chem., Volume 282, nº 28, 20053-20057 (2007), cujos conteúdos inteiros são incorporados ao presente documento a título de referência.

**[0184]** O receptor de interferon do tipo I- $\alpha/\beta$  (=IFNAR) é um receptor de superfície de célula heteromérica compreendido de múltiplos componentes, designados IFNAR1 e IFNAR2. O complexo de IFNAR é único entre receptores de citocina visto que o mesmo se liga e/ou media a sinalização em mais que 15, diferente, mas relacionado a ligantes de interferon do tipo I (IFN), incluindo, por exemplo, IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , diversos subtipos de IFN $\alpha$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$ , e outros. Mediante a ligação de IFNs do tipo I, IFNAR ativa a via de sinalização de JAK-STAT.

**[0185]** Em algumas modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc da revelação ligam interferon (por exemplo, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\tau$ , IFN- $\zeta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\nu$ ) quando complexados com outro construto de receptor de interferon Fc na forma de um heterodímero. Por exemplo, um heterodímero da revelação com a capacidade para se ligar ao interferon compreende um primeiro construto de receptor de interferon Fc, em que o IFNAR é IFNAR1 e um segundo construto de receptor de interferon Fc, em que o IFNAR é IFNAR2.

**[0186]** Em algumas modalidades, o domínio IFNAR de um construto de receptor de interferon Fc é uma proteína de IFNAR1 do tipo selvagem de ocorrência natural que tem a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO:5. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR é a variante ou fragmento da proteína de IFNAR1. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR compreende 50-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, ou 450-557 aminoácidos da sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR compreende 350-360, 360-370, 370-380, 380-390, 390-400, 400-410, 410-420, 420-430, 430-440, 440-450, 450-470, 460-470, 470-480, 480-490, ou 490-500 aminoácidos da sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR1 compreende aminoácidos 28-436 da sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 5.

**[0187]** Em algumas modalidades, o domínio IFNAR compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99.5 % idêntica à sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 5.

**[0188]** Em algumas modalidades, o domínio IFNAR de um construto de receptor de interferon Fc compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO:7. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO:11. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 80 % idêntica, como 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99.5 % idêntica à sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 7.

92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99.5 % idêntica à sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 7 ou SEQ ID NO: 11.

**[0189]** Em algumas modalidades, o domínio IFNAR é a proteína IFNAR2 do tipo selvagem humana de ocorrência natural que tem a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 6. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR é a variante ou fragmento da proteína de IFNAR2. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR compreende 50-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, ou 450-515 aminoácidos da sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 6. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR compreende 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-210, 210-220, 220-230, 230-240, 240-250, 250-260, 260-270, 270-280, 280-290, ou 290-300 aminoácidos da sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 6. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR2 compreende aminoácidos 27-243 da sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 6.

**[0190]** Em algumas modalidades, o domínio IFNAR compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99.5 % idêntica à sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 6.

**[0191]** Em algumas modalidades, o domínio IFNAR de um construto de receptor de interferon Fc compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO:8. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO:12. Em algumas

modalidades, o domínio IFNAR compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 80 % idêntica, como 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99.5 % idêntica à sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 8 ou SEQ ID NO: 12.

**[0192]** Em algumas modalidades, o domínio de receptor de interferon compreende o domínio extracelular de um receptor de interferon. Em algumas modalidades, o domínio de receptor de interferon compreende o domínio extracelular de IFNAR1. Em algumas modalidades, o domínio de receptor de interferon compreende o domínio extracelular de IFNAR2. Em algumas modalidades, o domínio extracelular de um receptor de interferon (por exemplo, IFNAR1 ou IFNAR2) é essencialmente livre dos domínios de transmembrana e citoplásmicos. Em algumas modalidades, o domínio extracelular de um receptor de interferon (por exemplo, IFNAR1 ou IFNAR2) é qualquer coisa menor que os domínios de transmembrana e citoplásmicos.

**[0193]** Em algumas modalidades, o domínio extracelular de IFNAR1 compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 7 ou SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, os domínios extracelulares de IFNAR1 compreende aminoácidos 28-436 da sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, os domínios extracelulares de IFNAR1 compreende aminoácidos 1-436 da sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 5.

**[0194]** Em algumas modalidades, o domínio extracelular de IFNAR2 compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 8 ou SEQ ID NO: 12. Em algumas modalidades,

o domínio extracelular de domínio IFNAR2 compreende aminoácidos 27-243 da sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 6. Em algumas modalidades, o domínio extracelular de domínio IFNAR2 compreende aminoácidos 1-243 da sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 6.

**[0195]** Em algumas modalidades, um domínio IFNAR é alterado ou modificado, por exemplo, por mutação que resulta em uma adição, deleção, ou substituição de aminoácido. Como usado no presente documento, o termo "variante de domínio IFNAR" se refere a um domínio IFNAR que tem pelo menos uma modificação de aminoácido, como uma substituição de aminoácido, em comparação ao IFNAR do tipo selvagem, ou fragmento do mesmo, a partir do qual o domínio IFNAR é derivado. Por exemplo, em que o domínio IFNAR é derivado a partir de um IFNAR do tipo selvagem humano, uma variante compreende pelo menos uma mutação de aminoácido (por exemplo, substituição) em comparação a um aminoácido do tipo selvagem na posição correspondente do IFNAR do tipo selvagem humana. Por exemplo, em que o domínio IFNAR é derivado a partir do domínio extracelular de um IFNAR humano, uma variante compreende pelo menos uma mutação de aminoácido (por exemplo, substituição) em comparação a um aminoácido na posição correspondente do IFNAR extracelular.

**[0196]** Em algumas modalidades, a variante de IFNAR compreende uma ou mais substituições de aminoácido em uma posição (ou posições) de aminoácido localizada no domínio extracelular do IFNAR.

**[0197]** Em algumas modalidades da revelação, os receptores de interferon solúveis incluem um ou mais domínios IFNAR. Em algumas modalidades, os receptores de

interferon solúveis incluem dois domínios IFNAR. Em algumas modalidades, os domínios IFNAR dos receptores de interferon solúveis são diferentes (por exemplo, IFNAR1 e IFNAR2).

**[0198]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel inclui um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo. Em algumas modalidades, tanto o primeiro polipeptídeo quanto o segundo polipeptídeo compreendem um construto de receptor de interferon Fc. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR do construto de receptor de interferon Fc é IFNAR1, ou uma variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR do construto de receptor de interferon Fc é IFNAR2, ou uma variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR do primeiro polipeptídeo do receptor de interferon solúvel compreende IFNAR1, ou uma variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR do segundo polipeptídeo do receptor de interferon solúvel compreende IFNAR2, ou uma variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR do construto de receptor de interferon Fc é IFNAR1 humano ou IFNAR2 humano. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR do construto de receptor de interferon Fc é um fragmento ou variante de IFNAR1 ou um fragmento ou variante de IFNAR2. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR do construto de receptor de interferon Fc é o domínio extracelular de IFNAR1 humano ou o domínio extracelular de IFNAR2 humano.

#### **Domínios Ligantes**

**[0199]** Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc inclui um domínio ligante. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc

inclui uma pluralidade de domínios ligantes. Em algumas modalidades, o domínio ligante é um ligante de polipeptídeo. Em determinados aspectos, é desejável empregar um ligante de polipeptídeo para fusionar Fc, ou uma variante ou fragmento do mesmo, com um ou mais domínios de receptor de interferon para formar um construto de receptor de interferon Fc. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc não inclui um domínio ligante.

**[0200]** Em uma modalidade, o ligante de polipeptídeo é sintético. Como usado no presente documento, o termo "sintético" com relação a um ligante de polipeptídeo inclui peptídeos (ou polipeptídeos) que compreendem uma sequência de aminoácidos (que pode ou não ser de ocorrência natural) que é ligado em uma sequência linear de aminoácidos a uma sequência (que pode ou não ser de ocorrência natural) (por exemplo, uma sequência de Fc) para a qual não é naturalmente ligado por natureza. Por exemplo, o ligante de polipeptídeo pode compreender polipeptídeos de ocorrência não natural que são formas modificadas dos polipeptídeos de ocorrência natural (por exemplo, que compreende uma mutação como uma adição, substituição ou deleção) ou que compreendem uma primeira sequência de aminoácidos (que pode ou não ser de ocorrência natural). Os ligantes de polipeptídeo da invenção podem ser empregados, por exemplo, para garantir que Fc, ou uma variante ou fragmento do mesmo, seja justaposto para garantir o dobramento e a formação adequados de um Fc funcional, ou uma variante ou fragmento dos mesmos. Preferencialmente, um ligante de polipeptídeo compatível com a presente invenção será

relativamente não imunogênico e não inibirá qualquer associação não covalente entre subunidades de monômero de uma proteína de ligação.

**[0201]** Em determinadas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc emprega um Ligante NLG como estabelecida na SEQ ID NO: 18.

**[0202]** Em determinadas modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc da revelação empregam um ligante de polipeptídeo para unir quaisquer dois ou mais domínios no quadro em uma cadeia de polipeptídeo única. Em uma modalidade, os dois ou mais domínios podem ser independentemente selecionados a partir de quaisquer dos domínios Fc, ou variantes ou fragmentos dos mesmos, ou domínios de receptor de interferon discutidos no presente documento. Por exemplo, em determinadas modalidades, um ligante de polipeptídeo pode ser usado para fusionar um domínio Fc, ou variante ou fragmento do mesmo a um IFNAR. Em algumas modalidades, um ligante de polipeptídeo da invenção pode ser usado para fusionar geneticamente o terminal C de um IFNAR ao terminal N de um domínio Fc, ou variante ou fragmento do mesmo para formar um construto de receptor de interferon Fc. Em outras modalidades, um ligante de polipeptídeo da invenção pode ser usado para fusionar geneticamente o terminal C de um domínio Fc, ou variante ou fragmento do mesmo ao terminal N de um IFNAR para formação e construto de receptor de interferon Fc. Em outras modalidades, um ligante de polipeptídeo da invenção pode ser usado para fusionar geneticamente o terminal C de um IFNAR ao terminal C de um domínio Fc, ou variante ou fragmento do mesmo para formação e construto de receptor de

interferon Fc. Em outras modalidades, um ligante de polipeptídeo da invenção pode ser usado para fusionar geneticamente o terminal N de um IFNAR ao terminal N de um domínio Fc, ou variante ou fragmento do mesmo para formação e construto de receptor de interferon Fc.

**[0203]** Em uma modalidade, um ligante de polipeptídeo compreende uma porção de um domínio Fc, ou uma variante ou fragmento das mesmas. Por exemplo, em uma modalidade, um ligante de polipeptídeo pode compreender um fragmento Fc (por exemplo, domínio C ou N), ou uma porção diferente de um domínio Fc ou variante do mesmo.

**[0204]** Em outra modalidade, um ligante de polipeptídeo compreende ou consiste em um ligante gly-ser. Como usado no presente documento, o termo "ligante gly-ser" se refere a um peptídeo que consiste em resíduos de glicina e serina. Um ligante gly/ser exemplificativo compreende uma sequência de aminoácidos da fórmula  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$ , em que  $n$  é um número inteiro positivo (por exemplo, 1-10, 1, 2, 3, 4, ou 5). Um ligante gly/ser preferido é  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_1$ . Outro ligante gly/ser preferido é  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_2$ . Outro ligante gly/ser preferido é  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_3$ . Outro ligante gly/ser preferido é  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_4$ . Outro ligante gly/ser preferido é  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_5$ . Em determinadas modalidades, o ligante gly-ser pode ser inserido entre duas outras sequências do ligante de polipeptídeo (por exemplo, qualquer uma das sequências de ligante de polipeptídeo descritas no presente documento). Em outras modalidades, um ligante gly-ser é fixado em uma ou ambas as extremidades de outra sequência do ligante de polipeptídeo (por exemplo, qualquer uma das sequências de ligante de polipeptídeo descritas no presente documento).

Em ainda outras modalidades, dois ou mais ligantes gly-ser são incorporados em série em um ligante de polipeptídeo.

**[0205]** Em outras modalidades, um ligante de polipeptídeo da invenção compreende uma sequência de peptídeo biologicamente relevante ou uma porção de sequência do mesmo. Por exemplo, uma sequência de peptídeo biologicamente relevante pode incluir, porém sem limitação, sequências derivadas de um peptídeo antirrejeição ou anti-inflamatório. Os ditos peptídeos antirrejeição ou anti-inflamatórios podem ser selecionados a partir do grupo que consiste em um peptídeo inibitório de citocina, um peptídeo inibitório de adesão de célula, um peptídeo inibitório de trombina e um peptídeo inibitório de plaqueta. Em uma modalidade preferida, um ligante de polipeptídeo compreende uma sequência de peptídeo selecionada a partir do grupo que consiste em uma sequência de peptídeo inibitória de IL-1 ou antagonista, uma sequência de peptídeo mimética de eritropoietina (EPO), uma sequência de peptídeo mimética de trombopoietina (TPO), sequência de peptídeo mimética de G-CSF, uma sequência de peptídeo antagonista de TNF, uma sequência de peptídeo de ligação de integrina, uma sequência de peptídeo de antagonista de selectina, uma sequência de peptídeo antipatogênica, uma sequência de peptídeo mimética de peptídeo intestinal vasoativo (VIP), uma sequência de peptídeo de antagonista de calmodulina, um antagonista de mastócito, uma sequência de peptídeo antagonista de SH3, uma sequência de peptídeo antagonista de receptor uroquinase (UKR), uma sequência de peptídeo mimética de somatostatina ou cortistatina e uma sequência de peptídeo de inibição de macrófago e/ou célula T.

Sequências de peptídeo exemplificativas, em que qualquer uma pode ser empregada como um ligante de polipeptídeo, são reveladas na Patente US nº 6.660.843, que é incorporada a título de referência ao presente documento.

**[0206]** Outros ligantes que são adequados para o uso em construtos de receptor de interferon Fc são conhecidos na técnica, por exemplo, os ligantes ricos em serina revelados no documento US 5.525.491, os ligantes de peptídeo que formam hélice (por exemplo, A(EAAAK)<sub>n</sub>A (n=2-5)) revelados em Arai et al., *Protein Eng* 2001;14:529-32, e os ligantes estáveis revelados em Chen et al., *Mol Pharm* 2011;8:457-65, isto é, o LE ligante de dipeptídeo, um ligante de ciclopeptídeo de dissulfeto sensível a trombina, e o ligante que forma hélice alfa LEA(EAAAK)<sub>4</sub>ALEA(EAAAK)<sub>4</sub>ALE (SEQ ID NO: 19).

**[0207]** Outros ligantes exemplificativos incluem GS ligantes (isto é, (GS)<sub>n</sub>), GGSG (SEQ ID NO: 27) ligantes (isto é, (GGSG)<sub>n</sub>), GSAT ligantes (SEQ ID NO: 28), SEG ligantes, e GGS ligantes (isto é, (GGSGGS)<sub>n</sub>), em que n é um número inteiro positivo (por exemplo, 1, 2, 3, 4, ou 5). Outros ligantes adequados para o uso nos construtos de receptor de interferon Fc pode ser constatado com o uso de bancos de dados publicamente disponíveis, como o Linker Database ([ibi.vu.nl/programs/linkerdbwww](http://ibi.vu.nl/programs/linkerdbwww)). O Linker Database é um banco de dados de ligantes entre domínios em enzimas multifuncionais que servem como ligantes potenciais em proteínas de fusão inovadoras (consultar, por exemplo, George et al., *Protein Engineering* 2002;15:871-9).

**[0208]** Será entendido que formas variantes desses ligantes exemplificativos de polipeptídeo podem ser criadas

introduzindo-se uma ou mais substituições, adições ou deleções de nucleotídeo na sequência de nucleotídeo que codifica um ligante de polipeptídeo, de modo que uma ou mais substituições, adições ou deleções de aminoácido sejam introduzidas no ligante de polipeptídeo. Mutações podem ser introduzidas por técnicas padrão, como mutagênese direcionada para sítio e mutagênese mediada por PCR.

**[0209]** Os ligantes de polipeptídeo da revelação são pelo menos um aminoácido de comprimento e podem ser de comprimentos variantes. Em uma modalidade, um ligante de polipeptídeo da invenção é de cerca de 1 a cerca de 50 aminoácidos em comprimento. Como usado nesse contexto, o termo "cerca de" indica +/- dois resíduos de aminoácido. Visto que o comprimento de ligante deve ser um número inteiro positivo, o comprimento de cerca de 1 a cerca de 50 aminoácidos em comprimento, significa um comprimento de 1 a 48-52 aminoácidos em comprimento. Em outra modalidade, um ligante de polipeptídeo da revelação é de cerca de 5-10 aminoácidos em comprimento. Em outra modalidade, um ligante de polipeptídeo da revelação é de cerca de 10-20 aminoácidos em comprimento. Em outra modalidade, um ligante de polipeptídeo da revelação é de cerca de 15-30 aminoácidos em comprimento. Em outra modalidade, um ligante de polipeptídeo da revelação é de cerca de 15 to cerca de 50 aminoácidos em comprimento.

**[0210]** Em outra modalidade, um ligante de polipeptídeo da revelação é de cerca de 20 to cerca de 45 aminoácidos em comprimento. Em outra modalidade, um ligante de polipeptídeo da revelação é de cerca de 15 to cerca de 25 aminoácidos em comprimento. Em outra modalidade, um ligante

de polipeptídeo da revelação é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, ou 61 ou mais aminoácidos em comprimento.

**[0211]** Os ligantes de polipeptídeo podem ser introduzidos nas sequências de polipeptídeo com o uso de técnicas conhecidas na técnica. As modificações podem ser confirmadas por análise de sequência de DNA. DNA plasmidial pode ser usado para transformar células hospedeiras para produção estável dos polipeptídeos produzidos.

#### **Domínios Fc**

**[0212]** Em algumas modalidades, o polipeptídeo que compreende um ou mais domínios de receptor de interferon, ou uma variante ou fragmento do mesmo é operacionalmente acoplado, com ou sem um domínio ligante, a um domínio Fc, que serve como um arcabouço, bem como um meio para aumentar a vida média sérica do polipeptídeo. Em algumas modalidades, os um ou mais domínios de receptor de interferon e/ou o domínio Fc é glicosilado, desglicosilado ou subglicosilado. Em algumas modalidades, o domínio Fc é um domínio Fc mutante ou variante, ou um fragmento de um domínio Fc.

**[0213]** Domínios Fc adequados são bem conhecidos na técnica e incluem, porém sem limitação, Fc e variantes de Fc, como aqueles revelados no documento WO2011/053982, WO 02/060955, WO 02/096948, WO05/047327, WO05/018572, e US 2007/0111281 (cujos conteúdos supracitados são incorporados ao presente documento a título de referência). Está nas

habilidades do elemento versado na técnica usar métodos de rotina para introduzir domínios Fc (por exemplo, clonagem, conjugação) nos construtos de receptor de interferon Fc revelados no presente documento (com ou sem glicosilação alterada).

**[0214]** Em algumas modalidades, o domínio Fc é um Fc de IgG1 humana do tipo selvagem, como é mostrado na SEQ ID NO: 26. Em algumas modalidades, o domínio Fc é um Fc de IgG4 humana do tipo selvagem, como é mostrado na SEQ ID NO: 112.

**[0215]** Em algumas modalidades, um domínio Fc é alterado ou modificado, por exemplo, por mutação que resulta em uma adição, deleção ou substituição de aminoácido. Como usado no presente documento, o termo "domínio variante de Fc" se refere a um domínio Fc que tem pelo menos uma modificação de aminoácido, como uma substituição de aminoácido, em comparação ao Fc do tipo selvagem a partir do qual o domínio Fc é derivado. Por exemplo, em que o domínio Fc é derivado de um anticorpo de IgG1 humano, uma variante compreende pelo menos uma mutação de aminoácido (por exemplo, substituição) em comparação a um aminoácido do tipo selvagem na posição correspondente da região Fc de IgG1 humana. A(s) substituição(ões) de aminoácido de uma variante de Fc pode(m) estar localizada(s) em uma posição no domínio Fc denominada como correspondente ao número de posição em que tal resíduo seria dado em uma região Fc em um anticorpo (numeração de acordo com o índice EU).

**[0216]** Em uma modalidade, a variante de Fc compreende uma ou mais substituições de aminoácido em uma posição (ou posições) de aminoácido localizada em uma região de dobradiça ou porção da mesma. Em outra modalidade, a

variante de Fc compreende uma ou mais substituições de aminoácido em uma posição (ou posições) de aminoácido localizada em um domínio CH2 ou porção do mesmo. Em outra modalidade, a variante de Fc compreende uma ou mais substituições de aminoácido em uma posição (ou posições) de aminoácido localizada em um domínio CH3 ou porção do mesmo. Em outra modalidade, a variante de Fc compreende uma ou mais substituições de aminoácido em uma posição (ou posições) de aminoácido localizada em um domínio CH4 ou porção do mesmo.

**[0217]** Em algumas modalidades, a variante de Fc compreende uma ou mais dentre as seguintes substituições de aminoácido: T350V, L351Y, F405A, e Y407V. Em algumas modalidades, a variante de Fc compreende uma ou mais dentre as seguintes substituições de aminoácido: T350V, T366L, K392L e T394W. Em algumas modalidades, a região Fc tem uma mutação em N83 (isto é, N297 por numeração Kabat), que rende uma região Fc aglicolisada (por exemplo, Fc N83S).

**[0218]** Em algumas modalidades, o domínio Fc inclui mutações em uma ou mais dentre as três cisteínas de região de dobradiça (resíduos 220, 226, e 229, a numeração é de acordo com o índice EU). Em algumas modalidades, uma ou mais dentre as três cisteínas de dobradiça no domínio Fc pode ser mutada para SCC (SEQ ID NO: 20) ou SSS (SEQ ID NO: 21), em que "S" representa uma substituição de aminoácido de cisteína por serina (em que CCC se refere às três cisteínas presentes no domínio de dobradiça do tipo selvagem). Conseqüentemente, "SCC" indica uma substituição de aminoácido por serina de apenas a primeira cisteína das três cisteínas de região de dobradiça (resíduos 220, 226, e

229, a numeração é de acordo com o índice EU), enquanto "SSS" indica que todas as três cisteínas na região de dobradiça são substituídas por serina (resíduos 220, 226, e 229, a numeração é de acordo com o índice EU).

[0219] Em alguns aspectos, o domínio Fc é um domínio Fc de IgG1 humana mutante.

[0220] Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante compreende uma ou mais mutações nos domínios de dobradiça, CH2 e/ou CH3.

[0221] Em alguns aspectos, o domínio Fc é um domínio Fc de IgG4 humana mutante. Em algumas modalidades, mutações in o domínio Fc de IgG4 incluem uma ou mais mutações selecionadas a partir do seguinte grupo de mutações: F296Y, E356K, R409K, e H345R. Em algumas modalidades, mutações in o domínio Fc de IgG4 inclui uma ou mais mutações selecionadas a partir do seguinte grupo de mutações: F296Y, R409K, e K439E. Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis revelados no presente documento incluem um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio Fc de IgG4 mutante, em que o domínio Fc inclui mutações F296Y, E356K, R409K, e H345R e um segundo polipeptídeo que compreende um domínio Fc de IgG4 mutante, em que o domínio CH3 inclui mutações F296Y, R409K, e K439E. Em algumas modalidades, um domínio Fc de IgG4 mutante compreende uma ou mais mutações nos domínios de dobradiça, CH2 e/ou CH3.

A. Substituições de CH2

[0222] Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante inclui uma mutação P238S. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante inclui uma mutação P331S. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante inclui uma mutação P238S e uma mutação

P331S. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante compreende P238S e/ou P331S, e pode incluir mutações em uma ou mais dentre as três cisteínas de dobradiça (resíduos 220, 226, e 229), a numeração é de acordo com o índice EU. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante compreende P238S e/ou P331S, e/ou uma ou mais mutações nas três cisteínas de dobradiça (resíduos 220, 226, e 229), a numeração é de acordo com o índice EU. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante compreende P238S e/ou P331S, e/ou mutações em uma cisteína de dobradiça para SCC ou nas três cisteínas de dobradiça para SSS. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante compreende P238S e P331S e mutações em pelo menos uma dentre as três cisteínas de dobradiça. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante compreende P238S e P331S e SCC. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante compreende P238S e P331S e SSS. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante inclui P238S e SCC ou SSS. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante inclui P331S e SCC ou SSS. (Toda numeração é de acordo com o índice EU).

**[0223]** Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante inclui uma mutação em um sítio de glicosilação ligada a N, como N297, por exemplo, uma substituição de asparagina para outro aminoácido como serina, por exemplo, N297S. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante inclui uma mutação em um sítio de glicosilação ligada a N, como N297, por exemplo, a substituição de asparagina para outro aminoácido como serina, por exemplo, N297S e uma mutação em uma ou mais dentre as três cisteínas de dobradiça. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante inclui uma mutação em um sítio de glicosilação ligada a N, como N297, por exemplo, uma

substituição de asparagina para outro aminoácido como serina, por exemplo, N297S e mutações em uma dentre as três cisteínas de dobradiça para SCC ou todas as três cisteínas para SSS. Em alguns aspectos, um domínio Fc mutante inclui uma mutação em um sítio de glicosilação ligada a N, como N297, por exemplo, uma substituição de asparagina por outro aminoácido como serina, por exemplo, N297 e uma ou mais mutações no domínio CH2 que diminuam a ligação de FcγR e/ou ativação de complemento, como mutações em P238 ou P331 ou ambos, por exemplo, P238S ou P331S ou tanto P238S quanto P331S. Em alguns aspectos, tais domínios Fc mutantes podem incluir adicionalmente uma mutação na região de dobradiça, por exemplo, SCC ou SSS. (Toda a numeração é de acordo com o índice EU.) Em alguns aspectos, o domínio Fc mutante é mostrado na Tabela de Sequências ou Listagem de Sequências no presente documento.

B. Substituição de CH3

**[0224]** Em algumas modalidades, os heterodímeros são formados por mutações no domínio CH3 do domínio Fc nos construtos de receptor de interferon Fc revelados no presente documento. As cadeias pesadas foram primeiro projetadas para heterodimerização com o uso de uma estratégia "knobs-into-holes" (Rigway B, et al., Protein Eng., 9 (1996) pp. 617-621), incorporada no presente documento a título de referência. O termo "knob-into-hole" se refere à tecnologia que direciona o pareamento de dois polipeptídeos em conjunto *in vitro* ou *in vivo* introduzindo-se uma protuberância (knob) em um polipeptídeo e uma cavidade (hole) no outro polipeptídeo em uma interface na qual os mesmos interagem. Consultar, por exemplo, os

documentos WO 96/027011, WO 98/050431, US 5.731.168, US2007/0178552, WO2009089004, US 20090182127. Em particular, uma combinação de mutações no domínio CH3 pode ser usada para formar heterodímeros, por exemplo, S354C, T366W na cadeia pesada "knob", e Y349C, T366S, L368A, Y407V na cadeia pesada "hole". Em outro exemplo, T366Y na cadeia pesada "knob", e Y407T na cadeia pesada "hole". Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis revelados no presente documento incluem um primeiro domínio CH3 que tem a mutação knob T366W e um segundo domínio CH3 que tem as mutações hole T366S, L368A e Y407V. (Numeração de acordo com o índice EU). Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis revelados no presente documento inclui um primeiro domínio CH3 que tem a mutação knob T366Y e um segundo domínio CH3 que tem a mutação hole Y407T.

**[0225]** Em algumas modalidades, as mutações de CH3 são aquelas descritas nos documentos US 2012/0149876 A1, US 2017/0158779, US 9574010 e US 9562109, em que cada um é incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade; e Von Kreudenstein, T.S. et al. mABs, 5 (2013), pp. 646-654, incorporado ao presente documento a título de referência, e incluem as seguintes mutações: T350V, L351Y, F405A, e Y407V (primeiro domínio CH3); e T350V, T366L, K392L, T394W (segundo domínio CH3). Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis revelados no presente documento incluem um primeiro domínio CH3 que tem mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V e um segundo domínio CH3 que tem mutações T350V, T366L, K392L, T394W. (Numeração de acordo com o índice EU).

**[0226]** Em algumas modalidades, os heterodímeros são

formados por mutações no domínio CH3 do domínio Fc nos construtos de receptor de interferon Fc revelados no presente documento. Em particular, uma combinação de mutações no domínio CH3 pode ser usada para formar heterodímeros com alta estabilidade e pureza heterodimérica; por exemplo, Consultar, por exemplo, Von Kreudenstein *et al.*, mAbs 5:5, 646-654; setembro-outubro de 2013, e documentos US 2012/0149876 A1, US 2017/0158779, US 9574010 e US 9562109, em que cada um é incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, mutações no domínio Fc incluem uma ou mais mutações selecionadas a partir do seguinte grupo de mutações: T350V, L351Y, F405A, e Y407V. Em algumas modalidades, mutações no domínio Fc incluem uma ou mais mutações selecionadas a partir do seguinte grupo de mutações: T350V, T366L, K392L e T394W. Em algumas modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc revelados no presente documento incluem um domínio CH3 que têm mutações T350V, L351Y, F405A, e Y407V. Em algumas modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc revelados no presente documento incluem um domínio CH3 que têm mutações T350V, T366L, K392L e T394W. Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis revelados no presente documento incluem um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio Fc mutante, em que o domínio CH3 inclui mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V e um segundo polipeptídeo que compreende um domínio Fc mutante, em que o domínio CH3 inclui mutações T350V, T366L, K392L e T394W.

**[0227]** Outras mutações no domínio CH3 do domínio Fc são contempladas para formar preferencialmente heterodímeros.

Por exemplo, Consultar *por exemplo*, Von Kreudenstein et al., mAbs 5:5, 646-654; setembro-outubro 2013, incorporados no presente documento a título de referência). Em algumas modalidades, mutações no domínio Fc do primeiro polipeptídeo incluem uma ou mais mutações selecionadas a partir do seguinte grupo de mutações: T350V, L351Y, F405A, e Y407V, e mutações no domínio Fc do segundo polipeptídeo incluem uma ou mais mutações selecionadas a partir do seguinte grupo de mutações: T350V, T366L, K392M e T394W. Em algumas modalidades, mutações no domínio Fc do primeiro polipeptídeo incluem uma ou mais mutações selecionadas a partir do seguinte grupo de mutações: L351Y, F405A, e Y407V, mutações no domínio Fc do segundo polipeptídeo incluem uma ou mais mutações selecionadas a partir do seguinte grupo de mutações: T366L, K392M e T394W.

**[0228]** Em algumas modalidades, as mutações de CH3 são aquelas descritas por Moore, G.L. et al. (mABs, 3 (2011), pp. 546-557) e incluem as seguintes mutações: S364H e F405A (primeiro domínio CH3); e Y349T e T394F (segundo domínio CH3). Em algumas modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc revelados no presente documento incluem um primeiro domínio CH3 que tem S364H e F405A mutações e um segundo domínio CH3 que tem mutações Y349T e T394F. (Numeração de acordo com o índice EU).

**[0229]** Em algumas modalidades, as mutações de CH3 são aquelas descritas por Gunasekaran, K. et al. (J. Biol. Chem., 285 (2010), pp. 19637-19646) e incluem as seguintes mutações: K409D e K392D (primeiro domínio CH3); e D399K e E365K (segundo domínio CH3). Em algumas modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc revelados no

presente documento inclui um primeiro domínio CH3 que tem K409D e K392D mutações e um segundo domínio CH3 que tem D399K e E365K mutações. (Numeração de acordo com o índice EU).

**[0230]** Os construtos de receptor de interferon Fc da revelação pode empregam variantes de Fc reconhecidos na técnica que são conhecidos por conferir uma alteração na função efetora e/ou ligação de FcR. Por exemplo, uma alteração (por exemplo, a substituição) em uma ou mais dentre as posições de aminoácido reveladas nas Publicações PCT Internacionais WO88/07089A1, WO96/14339A1, WO98/05787A1, WO98/23289A1, WO99/51642A1, WO99/58572A1, WO00/09560A2, WO00/32767A1, WO00/42072A2, WO02/44215A2, WO02/060919A2, WO03/074569A2, WO04/016750A2, WO04/029207A2, WO04/035752A2, WO04/063351 A2, WO04/074455A2, WO04/099249A2, WO05/040217A2, WO04/044859, WO05/070963A1, WO05/077981A2, WO05/092925A2, WO05/123780A2, WO06/019447A1, WO06/047350A2, e WO06/085967A2; Publicações de Patente US n° US2007/0231329, US2007/0231329, US2007/0237765, US2007/0237766, US2007/0237767, US2007/0243188, US20070248603, US20070286859, US20080057056; ou Patentes US n° 5.648.260; 5.739.277; 5.834.250; 5.869.046; 6.096.871; 6.121.022; 6.194.551; 6.242.195; 6.277.375; 6.528.624; 6.538.124; 6.737.056; 6.821.505; 6.998.253; 7.083.784; e 7.317.091, em que cada um é incorporado ao presente documento a título de referência. Em uma modalidade, a alteração específica (por exemplo, a substituição específica de um ou mais aminoácidos revelados na técnica) pode ser feita em uma ou mais dentre as posições de aminoácido reveladas. Em outra modalidade, uma alteração

diferente em uma ou mais dentre as posições de aminoácido reveladas (por exemplo, a substituição diferente de uma ou mais posições de aminoácido reveladas na técnica) pode ser feita.

**[0231]** Outras mutações de aminoácido no domínio Fc são contempladas para reduzir a ligação ao receptor gama Fc e subtipos de receptor gama Fc. A atribuição de números de resíduo de aminoácidos a um domínio Fc é de acordo com as definições de Kabat. Consultar, por exemplo, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (seções de Índice, Introdução e Sequências de Região Constante), 5ª edição, Bethesda, MD:NIH volume 1:647-723 (1991); Kabat et al., "Introdução" *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, US Dept of Health and Human Services, NIH, 5ª edição, Bethesda, MD volume 1:xiii-xcvi (1991); Chothia & Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); Chothia et al., *Nature* 342:878-883 (1989), em que cada um é incorporado no presente documento a título de referência para todos os propósitos".

**[0232]** Por exemplo, mutações nas posições 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 279, 280, 283, 285, 298, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 312, 315, 322, 324, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 356, 360, 373, 376, 378, 379, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 ou 439 da região Fc podem alterar a ligação, como descrito na Patente US nº 6.737.056, depositada em 18 de maio de 2004, incorporada ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Essa patente reportou que a troca de Pro331 em IgG3 por Ser resultou em afinidade seis

vezes inferior em comparação a IgG3 não mutada, indicando o envolvimento de Pro331 em ligação de RI gama Fc. Além disso, modificações de aminoácido nas posições 234, 235, 236, e 237, 297, 318, 320 e 322 são revelados como afinidade de ligação de receptor potencialmente alternante no documento US 5.624.821, depositado em 29 de abril de 1997 e incorporados no presente documento a título de referência em sua totalidade. (Numeração de acordo com o índice EU).

**[0233]** Mutações adicionais contemplados para o uso incluem, por exemplo, aquelas descritas na Publicação de Pedido de Patente US nº 2006/0235208, publicada em 19 de outubro de 2006 e incorporada ao presente documento a título de referência em sua totalidade. Essas publicações descrevem variantes de Fc que exibem ligação reduzida a receptores gama Fc, citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo reduzida, ou citotoxicidade dependente de complemento reduzida, que compreendem pelo menos uma modificação de aminoácido na região Fc, que inclui 232G, 234G, 234H, 235D, 235G, 235H, 236I, 236N, 236P, 236R, 237K, 237L, 237N, 237P, 238K, 239R, 265G, 267R, 269R, 270H, 297S, 299A, 299I, 299V, 325A, 325L, 327R, 328R, 329K, 330I, 330L, 330N, 330P, 330R, e 331L (a numeração é de acordo com o índice EU), bem como mutantes duplos 236R/237K, 236R/325L, 236R/328R, 237K/325L, 237K/328R, 325L/328R, 235G/236R, 267R/269R, 234G/235G, 236R/237K/325L, 236R/325L/328R, 235G/236R/237K, e 237K/325L/328R. Outras mutações contempladas para o uso como descrito nesta publicação incluem 227G, 234D, 234E, 234G, 234I, 234Y, 235D, 235I, 235S, 236S, 239D, 246H, 255Y, 258H, 260H, 264I,

267D, 267E, 268D, 268E, 272H, 272I, 272R, 281D, 282G, 283H, 284E, 293R, 295E, 304T, 324G, 324I, 327D, 327A, 328A, 328D, 328E, 328F, 328I, 328M, 328N, 328Q, 328T, 328V, 328Y, 330I, 330L, 330Y, 332D, 332E, 335D, um inserto de G entre as posições 235 e 236, um inserto de A entre as posições 235 e 236, um inserto de S entre as posições 235 e 236, um inserto de T entre as posições 235 e 236, um inserto de N entre as posições 235 e 236, um inserto de D entre as posições 235 e 236, um inserto de V entre as posições 235 e 236, um inserto de L entre as posições 235 e 236, um inserto de G entre as posições 235 e 236, um inserto de A entre as posições 235 e 236, um inserto de S entre as posições 235 e 236, um inserto de T entre as posições 235 e 236, um inserto de N entre as posições 235 e 236, um inserto de D entre as posições 235 e 236, um inserto de V entre as posições 235 e 236, um inserto de L entre as posições 235 e 236, um inserto de G entre as posições 297 e 298, um inserto de A entre as posições 297 e 298, um inserto de S entre as posições 297 e 298, um inserto de D entre as posições 297 e 298, um inserto de G entre as posições 326 e 327, um inserto de A entre as posições 326 e 327, um inserto de T entre as posições 326 e 327, um inserto de D entre as posições 326 e 327 e um inserto de E entre as posições 326 e 327 (a numeração é de acordo com o índice EU). Adicionalmente, as mutações descritas na Publicação de Pedido de Patente US nº 2006/0235208 incluem 227G/332E, 234D/332E, 234E/332E, 234Y/332E, 234I/332E, 234G/332E, 235I/332E, 235S/332E, 235D/332E, 235E/332E, 236S/332E, 236A/332E, 236S/332D, 236A/332D, 239D/268E, 246H/332E, 255Y/332E, 258H/332E, 260H/332E, 264I/332E,

267E/332E, 267D/332E, 268D/332D, 268E/332D, 268E/332E,  
268D/332E, 268E/330Y, 268D/330Y, 272R/332E, 272H/332E,  
283H/332E, 284E/332E, 293R/332E, 295E/332E, 304T/332E,  
324I/332E, 324G/332E, 324I/332D, 324G/332D, 327D/332E,  
328A/332E, 328T/332E, 328V/332E, 328I/332E, 328F/332E,  
328Y/332E, 328M/332E, 328D/332E, 328E/332E, 328N/332E,  
328Q/332E, 328A/332D, 328T/332D, 328V/332D, 328I/332D,  
328F/332D, 328Y/332D, 328M/332D, 328D/332D, 328E/332D,  
328N/332D, 328Q/332D, 330L/332E, 330Y/332E, 330I/332E,  
332D/330Y, 335D/332E, 239D/332E, 239D/332E/330Y,  
239D/332E/330L, 239D/332E/330I, 239D/332E/268E,  
239D/332E/268D, 239D/332E/327D, 239D/332E/284E,  
239D/268E/330Y, 239D/332E/268E/330Y, 239D/332E/327A,  
239D/332E/268E/327A, 239D/332E/330Y/327A, 332E/330Y/268  
E/327A, 239D/332E/268E/330Y/327A, Inserto G>297-298/332E,  
Inserto A>297-298/332E, Inserto S>297-298/332E, Inserto  
D>297-298/332E, Inserto G>326-327/332E, Inserto A>326-  
327/332E, Inserto T>326-327/332E, Inserto D>326-327/332E,  
Inserto E>326-327/332E, Inserto G>235-236/332E, Inserto  
A>235-236/332E, Inserto S>235-236/332E, Inserto T>235-  
236/332E, Inserto N>235-236/332E, Inserto D>235-236/332E,  
Inserto V>235-236/332E, Inserto L>235-236/332E, Inserto  
G>235-236/332D, Inserto A>235-236/332D, Inserto S>235-  
236/332D, Inserto T>235-236/332D, Inserto N>235-236/332D,  
Inserto D>235-236/332D, Inserto V>235-236/332D, e Inserto  
L>235-236/332D (a numeração é de acordo com o índice EU)  
são contempladas para o uso. O L234A/l235A mutante é  
descrito, por exemplo, na Publicação de Pedido de Patente  
nº US 2003/0108548, publicada em 12 de junho de 2003 e  
incorporada ao presente documento a título de referência em

sua totalidade. Nas modalidades, as modificações descritas são incluídas individualmente ou em combinação. (Numeração de acordo com o índice EU).

C. Arcabouços Alternativos

**[0234]** A arquitetura modular de imunoglobulinas pode ser usada para criar arcabouços alternativos. Por exemplo, um arcabouço alternativo pode ser um formato de Fc alternativo. Em algumas modalidades, um arcabouço alternativo pode ser usado para gerar um construto heterodimérico.

**[0235]** Em algumas modalidades da presente revelação, o receptor de interferon solúvel inclui um domínio Fc alternativo. Em algumas modalidades, um domínio Fc alternativo é qualquer dentre os formatos de Fc alternativos adequados conhecidos na técnica. Por exemplo o domínio Fc pode compreender qualquer um dos formatos de Fc alternativos discutidos em Spiess *et al.* *Molecular Immunology*, 2015, outubro; 67 (2 Pt A)95-106, cujos conteúdos inteiros são incorporados no presente documento a título de referência. Por exemplo, o formato de Fc alternativo pode ser selecionado a partir de qualquer um dos seguintes formatos: (i) IgG biespecífico (BsIgG), (ii) IgG anexado, (iii) fragmentos biespecíficos, (iv) proteínas de fusão biespecíficas, (v) conjugados biespecíficos, (vi) e troca de braço Fab de IgG4 e (vii) arcabouços alternativos.

**[0236]** Em algumas modalidades, os heterodímeros da revelação podem ser formados usando-se formatos de Fc alternativos. Em algumas modalidades, o domínio Fc pode ser geneticamente modificado para facilitar a heterodimerização. Em algumas modalidades, heterodímeros

são formados por mutações no domínio CH3 do domínio Fc dos receptores de interferon solúveis revelados no presente documento.

(i) *IgG Biespecífico (BSIgG)*

**[0237]** IgG biespecífico é um formato de Fc alternativo que pode ser usado para facilitar a heterodimerização de dois domínios Fc e superar homodimerização. Em algumas modalidades, o domínio CH3 de um Fc pode ser mutado para facilitar a heterodimerização.

**[0238]** Em algumas modalidades, "knobs-into-holes" pode ser usado para facilitar a heterodimerização de domínios Fc. Uma combinação de mutações no domínio CH3 pode ser usada para formar heterodímeros. Em algumas modalidades, os "knobs" são criados substituindo-se pequenas cadeias laterais de aminoácido na interface entre domínios CH3 com cadeias laterais de aminoácido maiores, e "holes" são criados substituindo-se cadeias laterais de aminoácido grandes na interface entre domínios CH3 com cadeias laterais de aminoácido pequenas. Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis da revelação incluem um primeiro construto de receptor de interferon Fc que compreende um primeiro domínio CH3 que tem a mutação knob T366W e um segundo construto de receptor de interferon Fc que compreende um segundo domínio CH3 que tem as mutações hole T366S, L368A e Y407V. (Ridgeway et al., (1996) Prot. Eng. 9, 617-621 e Atwell et al., (1997) J. Mol. Biol. 270, 26-35, em que ambos são incorporados no presente documento a título de referência). Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis da revelação incluem um primeiro construto de receptor de interferon Fc que

compreende um primeiro domínio CH3 que tem a mutação knob T366Y e um segundo construto de receptor de interferon Fc que compreende um segundo domínio CH3 que tem a mutação Y407V hole (Ridgeway et al., (1996) Prot. Eng. 9, 617-621). As mutações "hole" fornecem pareamento eficiente com a mutação "knob" para promover heterodimerização dos domínios Fc.

**[0239]** Em determinadas modalidades, um "duocorpo" também pode ser usado para facilitar a heterodimerização de domínios Fc (Labrijn et al., (2013) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 110, 5145-5150, cujos conteúdos estão incorporados no presente documento a título de referência). Por exemplo, o domínio Fc de um primeiro construto de receptor de interferon Fc pode incluir uma mutação F405L e o domínio Fc de um segundo construto de receptor de interferon Fc pode incluir uma mutação K409R.

**[0240]** Em outras modalidades, "mutações assimétricas" podem ser introduzidas em construtos de receptor de interferon Fc para promover a formação de heterodímeros. (Von Kreudenstein et al., (2013) mAbs 5, 646-654, cujos conteúdos são incorporados no presente documento a título de referência, e documentos US 2012/0149876 A1, US 2017/0158779, US 9574010 e US 9562109, em que cada um desses é incorporado no presente documento a título de referência em sua totalidade). Em algumas modalidades, as mutações assimétricas incluem T350V, L351Y, F405A, e Y407V no domínio Fc de um primeiro construto de receptor de interferon Fc, e T350V, T366L, K392L e T394W no domínio Fc de um segundo construto de receptor de interferon Fc.

**[0241]** Em algumas modalidades, mutações de "par de

carga" que foram identificados por projeto racional de mutações de orientação eletroestática, também podem ser introduzidas em construtos de receptor de interferon Fc para promover heterodimerização (Gunasekaran et al., (2010) J. Biol. Chem. 285, 19637-19646, e Strop et al., (2012) J. Mol. Biol. 420, 204-219, em que ambos são incorporados no presente documento a título de referência). As mutações de "par de carga" criam polaridade de carga alterada ao longo da interface de dímero de Fc, de modo que a coexpressão de cadeias de Fc eletrostaticamente compatíveis suporte interações de atração favoráveis, portanto, promovendo formação de heterodímero de Fc. Interações de carga de repulsão desfavoráveis suprimir formação de homodímero (Gunasekaran et al., (2010)). Por exemplo, em algumas modalidades, o domínio Fc de um primeiro construto de receptor de interferon Fc pode incluir K409D e K392D, e o domínio Fc de um segundo construto de receptor de interferon Fc pode incluir D399K e E356K. Em outras modalidades, o domínio Fc de um primeiro construto de receptor de interferon Fc pode incluir D221E, P228E, L368E, e o domínio Fc de um segundo construto de receptor de interferon Fc pode incluir D221R, P228R, e K409R.

**[0242]** Heterodimerização dos domínios Fc de pelo menos dois construtos de receptor de interferon Fc também pode ser facilitada pela introdução de mutações de "HA-TF". (Moore et al., (2011) mAbs 3, 546-557, cujos conteúdos inteiros são incorporados ao presente documento a título de referência). Por exemplo, em algumas modalidades, o domínio Fc de um primeiro construto de receptor de interferon Fc inclui S364H e F405A, e o domínio Fc de um segundo

construto de receptor de interferon Fc inclui Y349T e T394F.

**[0243]** A formação de receptores de interferon solúveis heterodiméricos também pode ser promovida explorando-se a similaridade estrutural e a divergência de sequência entre imunoglobulinas de classes diferentes. Por exemplo, a plataforma SEED usa a divergência de sequência, mas a similaridade estrutural dos domínios CH3 de IgG e IgA (Davis et al., (2010) Protein Eng. Des. Sel. 23, 195-202, cujos conteúdos estão incorporados no presente documento a título de referência). Em algumas modalidades, o domínio Fc de um primeiro construto de receptor de interferon Fc inclui uma quimera de IgG/A e o domínio Fc de um segundo construto de receptor de interferon Fc inclui quimera de IgA/G.

**[0244]** Em outras modalidades, a inabilidade de IgG3 para se ligar à proteína A pode ser usada para etiquetagem diferencial do domínio Fc para permitir a purificação eficiente de heterodímeros (Davis et al., 2013, Patente US nº 8.586.713, cujos conteúdos inteiros são incorporados no presente documento a título de referência). Por exemplo, em algumas modalidades, o domínio Fc de um construto de receptor de interferon Fc inclui uma mutação H354R.

**[0245]** Em algumas modalidades, mutações de domínio de CH3 podem ser introduzidas em regiões constantes de IgG1, IgG2 e IgG4 para promover heterodimerização. Em algumas modalidades, o domínio Fc de um primeiro construto de receptor de interferon Fc pode incluir uma substituição de 407A, e o domínio Fc de um segundo construto de receptor de interferon Fc pode incluir uma substituição de 366V ou 366M

e uma substituição de 409V. Em algumas modalidades, o domínio Fc de um primeiro construto de receptor de interferon Fc pode incluir uma substituição de 407A, bem como uma ou mais substituições selecionadas a partir do seguinte grupo de substituições: 356G, 357D, 360D, 364Q, 364R, e 399M. Em algumas modalidades, o domínio Fc de um segundo construto de receptor de interferon Fc pode incluir uma substituição de 366V ou 366M e uma substituição de 409V, bem como uma ou mais substituições selecionadas a partir do seguinte grupo de substituições: 345R, 347R, 349S, 366V, 370Y e 399M. Em algumas modalidades, o domínio Fc de um segundo construto de receptor de interferon Fc pode incluir uma substituição de 366V e uma substituição de 409V, bem como uma ou mais substituições selecionadas a partir do seguinte grupo de substituições: 345R, 347R, 349S, 366V, 370Y e 399M. Em algumas modalidades, o domínio Fc de um segundo construto de receptor de interferon Fc pode incluir uma substituição de 366M e uma substituição de 409V, bem como uma ou mais substituições selecionadas a partir do seguinte grupo de substituições: 345R, 347R, 349S, 366V, 370Y e 399M. (consultar US2018/0009908 e Lewis et al., *nature Biotechnology* (2014) 32(2), 191-198, em que ambos são incorporados a título de referência em suas totalidades).

(ii) *IgG Anexada*

**[0246]** Em algumas modalidades, um domínio Fc pode ser geneticamente modificado para incluir dois domínios de ligação diferente anexando-se as terminações amino e/ou carboxila do domínio Fc com um ou mais domínios de ligação. Em algumas modalidades, os um ou mais domínios de ligação

pode ser anexado ao domínio Fc por meio de um ligante de peptídeo.

**[0247]** Em algumas modalidades, o domínio de ligação é um IFNAR (por exemplo, IFNAR1 ou IFNAR2), ou variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o domínio de ligação é o domínio extracelular de IFNAR1 ou IFNAR2.

(iii) *Fragmentos biespecíficos*

**[0248]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel pode carecer de algum ou todo o domínio Fc. Em algumas modalidades, domínios de ligação e domínios Fc parciais de um receptor de interferon solúvel que carece de algum ou todo o domínio Fc pode ser conectado por meio de um ligante de peptídeo. Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel pode ser gerado com o uso de ligantes de polipeptídeo para conectar cada um dos domínios do receptor de interferon solúvel (por exemplo, domínios de ligação, domínios Fc) e, portanto, gerar uma cadeia de polipeptídeo única.

**[0249]** Em algumas modalidades, o domínio de ligação é um IFNAR (por exemplo, IFNAR1 ou IFNAR2), ou variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o domínio de ligação é o domínio extracelular de IFNAR1 ou IFNAR2.

(iv) *Proteínas de fusão biespecíficas*

**[0250]** Em algumas modalidades, os domínios de ligação do receptor de interferon solúvel são ligados a outras proteínas para adicionar funcionalidade de especificidade. Em algumas modalidades, o domínio de ligação é um IFNAR (por exemplo, IFNAR1 ou IFNAR2), ou variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o domínio de ligação é o domínio extracelular de IFNAR1 ou IFNAR2.

(v) *Conjugados biespecíficos*

**[0251]** Em algumas modalidades, os domínios de ligação do receptor de interferon solúvel são quimicamente conjugados entre si e/ou a um domínio Fc. Em algumas modalidades, o domínio de ligação é um IFNAR (por exemplo, IFNAR1 ou IFNAR2), ou variante ou fragmento do mesmo. Em algumas modalidades, o domínio de ligação é o domínio extracelular de IFNAR1 ou IFNAR2.

(vi) *Troca de braço Fab de IgG4*

**[0252]** Em algumas modalidades, a troca de braço Fab pode ser usada para facilitar a heterodimerização de domínios Fc. A troca de braço Fab é uma modificação pós-translacional de anticorpos IgG4 que envolvem o terceiro domínio constante de IgG4 além da região de dobradiça de IgG4 e que exige um ambiente de redução seja ativado. (van der Neut Kolfschoten *et al.* (2007) *Science* 317, 1554-1557, cujos conteúdos inteiros são incorporados no presente documento a título de referência). Os anticorpos IgG4 trocam braços Fab alterando-se uma cadeia pesada e cadeia leve fixada com um par de cadeia pesada de outra molécula, que resulta em anticorpos biespecíficos. (van der Neut Kolfschoten *et al.* (2007)). Em algumas modalidades, a heterodimerização dos receptores de interferon solúveis da revelação pode ser promovida substituindo-se o domínio CH3 em um IgG1 Fc com o domínio CH3 a partir de um IgG4 Fc, bem como substituindo-se a sequência de dobradiça de núcleo de IgG1 com a sequência de IgG4 (isto é, substituindo-se Pro228 por Ser (P228S)).

(vii) *Arcabouços alternativos adicionais*

**[0253]** Em algumas modalidades, arcabouços de proteínas

geneticamente modificadas (por exemplo, Afficorpo, DARPin, Adnectinas) podem ser usados para gerar uma molécula com pelo menos dois domínios de ligação de IFNAR. Em algumas modalidades, o domínio de ligação é o domínio extracelular de IFNAR1 ou IFNAR2.

#### **Frações de PK**

[0254] Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel é operacionalmente acoplado a uma fração de PK, que serve como um arcabouço, bem como um meio para aumentar a vida média sérica do receptor de interferon solúvel.

[0255] As frações de PK adequadas são bem conhecidas na técnica e incluem, porém sem limitação, albumina, transferrina, Fc e suas variantes, e polietileno glicol (PEG) e seus derivados. As frações de PK adequadas incluem, porém sem limitação, HSA ou variantes ou fragmentos das mesmas, como aqueles revelados nos documentos US 5.876.969, WO 2011/124718 e WO 2011/0514789; Fc e variantes de Fc, como aqueles revelados nos documentos WO2011/053982, WO 02/060955, WO 02/096948, WO05/047327, WO05/018572 e US 2007/0111281; transferrina, ou variantes ou fragmentos dos mesmos, como revelado nos documentos US 7.176.278 e US 8.158.579; e PEG ou derivados, como aqueles revelados em Zalipsky et al. ("Use of Functionalized Poly(Ethylene Glycols) for Modification of Polypeptides" em *Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*, J. M. Harris, Plenus Press, New York (1992)), e in Zalipsky et al. *Advanced Drug Reviews* 1995:16: 157-182), e Patentes US nº 4.640.835, 4.496.689, 4.301.144, 4.670.417, 4.791.192, 4.179.337 e 5.932.462 (cujos conteúdos dos supracitados são incorporados no presente documento a

título de referência). Está nas habilidades do elemento versado na técnica usar métodos de rotina para introduzir frações de PK (por exemplo, clonagem, conjugação) no receptor de interferon solúvel da invenção.

**[0256]** Em algumas modalidades, a fração de PK é HSA, que é naturalmente aglicosilada.

**[0257]** Em algumas modalidades, a fração de PK é um Fc do tipo selvagem (SEQ ID NO: 26).

**[0258]** Em determinadas modalidades, um domínio Fc é alterado ou modificado, por exemplo, por mutação de aminoácido (por exemplo, adição, deleção ou substituição). Como usado no presente documento, o termo "domínio variante de Fc" se refere a um domínio Fc que tem pelo menos uma modificação de aminoácido, como uma substituição de aminoácido, em comparação ao Fc do tipo selvagem a partir do qual o domínio Fc é derivado. Por exemplo, em que o domínio Fc é derivado de um anticorpo de IgG1 humano, uma variante compreende pelo menos uma mutação de aminoácido (por exemplo, substituição) em comparação a um aminoácido do tipo selvagem na posição correspondente da região Fc de IgG1 humana.

**[0259]** Em algumas modalidades, a fração de PK é qualquer um dentre as variantes de Fc descritas no presente documento.

**[0260]** Em algumas modalidades, a fração de PK é um HST do tipo selvagem. Em outras modalidades, a fração de PK é um HST com mutações em N413 e/ou N611 e/ou S12 (S12 é um sítio de glicosilação ligada a O potencial), rendendo uma HST com glicosilação alterada (isto é, HST N413S, HST N611S, HST N413S/N611S e HST S12A/N413S/N611S).

**Receptores de Interferon Solúveis Exemplificativos**

[0261] Os receptores de interferon solúveis da revelação podem ser configurados para incorporar diversos construtos de receptor de interferon Fc. De modo semelhante, os construtos de receptor de interferon Fc da invenção podem ser configurados para incorporar diversos domínios.

[0262] Por exemplo, em uma modalidade, o construto de receptor de interferon Fc pode incluir o domínio IFNAR1 estabelecido em (SEQ ID NO: 11). Em outra modalidade, o construto de receptor de interferon Fc pode incluir o domínio IFNAR2 estabelecido em (SEQ ID NO: 12). Em outra modalidade, o construto de receptor de interferon Fc pode incluir um domínio ligante. Em outra modalidade, o domínio IFNAR1 é operativamente acoplado com um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo) a um domínio Fc mutante. Em algumas modalidades, o domínio IFNAR2 é operativamente acoplado com um domínio ligante (por exemplo, um ligante de polipeptídeo) a um domínio Fc mutante. Em algumas modalidades, o domínio ligante é um ligante de polipeptídeo (por exemplo, um ligante Gly/Ser, por exemplo,  $(G_4S)_n$ , em que n é 1-10, 2-5, 1, 2, 3, 4, ou 5). Em algumas modalidades, o ligante de polipeptídeo é de cerca de 1-50, cerca de 5-40, cerca de 10-30, ou cerca de 15-20 aminoácidos em comprimento. Em alguns aspectos, o ligante de polipeptídeo é de cerca de 20 aminoácidos ou menos, cerca de 15 aminoácidos ou menos, cerca de 10 aminoácidos ou menos, ou cerca de 5 aminoácidos ou menos em comprimento. Em alguns aspectos, o ligante de polipeptídeo é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30

aminoácidos em comprimento. Em outra modalidade, o construto de receptor de interferon Fc pode incluir o domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub> estabelecido na SEQ ID NO: 15. Em outra modalidade, o construto de receptor de interferon Fc pode incluir o domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub> estabelecido na SEQ ID NO: 38. Em outra modalidade, o construto de receptor de interferon Fc não inclui um domínio ligante.

**[0263]** Em outra modalidade, o construto de receptor de interferon Fc pode incluir uma sequência líder estabelecida na SEQ ID NO: 13.

**[0264]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc pode incluir um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W como estabelecidas em (SEQ ID NO: 10). Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc pode incluir um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A e Y407V como estabelecidas em (SEQ ID NO: 9). Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc pode incluir um domínio Fc de IgG1 que compreende a mutação T366Y como estabelecida na SEQ ID NO: 106, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S. Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc pode incluir um domínio Fc de IgG1 que compreende a mutação Y407T como estabelecida na SEQ ID NO: 107, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S. Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc pode incluir um domínio Fc de IgG1 que compreende a mutação T366W como estabelecida na SEQ ID NO: 108, e opcionalmente, uma ou

mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S. Em algumas modalidades, o construto de interferon Fc pode incluir um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V como estabelecida na SEQ ID NO: 109, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0265]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação S228P, F296Y, E356K, R409K, H435R e L445P de acordo com a numeração EU. Em algumas modalidades, o heterodímero compreende um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU. Em algumas modalidades, o construto de interferon Fc compreende o domínio Fc de IgG4 que compreende mutações S228P, F234A, L235A, L445P (EU) e K478del (Kabat) como estabelecida na SEQ ID NO: 113. Em algumas modalidades, o construto de interferon Fc compreende o domínio Fc de IgG4 com mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R (EU) como estabelecida na SEQ ID NO: 116. Em algumas modalidades, o construto de interferon Fc compreende o domínio Fc de IgG4 com mutações F296Y, R409K, e K439E (EU) como estabelecida na SEQ ID NO: 117. Em algumas modalidades, o construto de interferon Fc compreende o domínio Fc de IgG4 com mutações S228P, F296Y, E356K, R409K, H435R, L445P, G446del (EU) e K478del(Kabat) como estabelecida na SEQ ID NO: 118. Em algumas modalidades, o construto de interferon Fc compreende o domínio Fc de IgG4 com mutações S228P, F296Y, R409K, K439E, L445P, G446del (EU) e K478del(Kabat) como estabelecida na SEQ ID NO: 119.

**[0266]** Será entendido pelo elemento versado na técnica que esses domínios individuais podem ser operacionalmente acoplados entre si em qualquer ordem para formar um construto de receptor de interferon Fc que é enzimaticamente ativo. Por exemplo, como detalhado nos exemplos específicos abaixo, um domínio extracelular IFNAR1 pode ser operativamente acoplado a um domínio Fc por meio de um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>. Em outro exemplo, um domínio extracelular IFNAR2 pode ser operativamente acoplado to um domínio Fc por meio de um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>. Em outro exemplo, um domínio extracelular IFNAR1 pode ser operativamente acoplado to um domínio Fc por meio de um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>. Em outro exemplo, um domínio extracelular IFNAR2 pode ser operativamente acoplado to um domínio Fc por meio de um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>. Em outro exemplo, um domínio extracelular IFNAR1 pode ser operacionalmente acoplado a um domínio Fc. Em outro exemplo, um domínio extracelular IFNAR2 pode ser operacionalmente acoplado a um domínio Fc. Diversas outras configurações são possíveis, com configurações exemplificativas não limitantes reveladas no presente documento, na Figura 1 e na Tabela de Sequências.

**[0267]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0268]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1

operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0269]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0270]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0271]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0272]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0273]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1

operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0274]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0275]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A e Y407V sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0276]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0277]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0278]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2

operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A e Y407V sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0279]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0280]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0281]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0282]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações

selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0283]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0284]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0285]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação Y407T por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0286]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação Y407T por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0287]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1

operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação Y407T sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0288]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação Y407T por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0289]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação Y407T por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0290]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação Y407T sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0291]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações

selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0292]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0293]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0294]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0295]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0296]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2

operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0297]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0298]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0299]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0300]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou

sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0301]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0302]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder, e opcionalmente, uma ou mais mutações selecionadas a partir de C220S, P238S e P331S.

**[0303]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0304]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0305]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR1 operacionalmente

acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0306]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0307]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0308]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0309]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0310]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E por meio de um domínio ligante, como

um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0311]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0312]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0313]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0314]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0315]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 1, com ou sem uma sequência líder, e ácidos nucleicos que codifica a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO:1.

**[0316]** Em algumas modalidades, o construto de receptor

de interferon Fc compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 2, com ou sem uma sequência líder, e ácidos nucleicos que codifica a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO:2.

**[0317]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 3, com ou sem uma sequência líder, e ácidos nucleicos que codifica a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO:3.

**[0318]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 4, com ou sem uma sequência líder, e ácidos nucleicos que codifica a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO:4.

**[0319]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 52, com ou sem uma sequência líder, e ácidos nucleicos que codifica a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 52.

**[0320]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 54, com ou sem uma sequência líder, e ácidos nucleicos que codifica a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 54.

**[0321]** Em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon Fc compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 56, com ou sem uma sequência líder, e ácidos nucleicos que codifica a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 56.

**[0322]** Em algumas modalidades, o construto de receptor

de interferon Fc compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 58, com ou sem uma sequência líder, e ácidos nucleicos que codifica a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 58.

**[0323]** Em algumas modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc se dimerizam para formar um receptor de interferon solúvel, como um receptor de interferon solúvel heterodimérico. Por exemplo, em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A, e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a

um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A, e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0324]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S e T350V, L351Y, F405A e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A, e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência

líder.

**[0325]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A, e Y407V sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, T366L, K392L e T394W sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações C220S, P238S, P331S, e T350V, L351Y, F405A, e Y407V sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0326]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y por meio de

um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação Y407T por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação Y407T por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0327]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação Y407T por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma

sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon solúvel Fc compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação Y407T por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0328]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação Y407T sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon solúvel Fc compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc que compreende mutação Y407T sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc compreende um

domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366Y sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0329]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V por meio um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0330]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um

domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V por meio um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0331]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e

Y407V sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutações T366S, L368A, e Y407V sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um domínio extracelular IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG1 que compreende mutação T366W sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0332]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência

líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0333]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon solúvel Fc compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R por meio de um domínio ligante, como um domínio ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, com ou sem uma sequência líder.

**[0334]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon

solúvel compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder. Por exemplo, em algumas modalidades, o construto de receptor de interferon solúvel Fc compreende um heterodímero que compreende um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR1 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, R409K, e K439E sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder e um construto de receptor de interferon Fc que compreende um IFNAR2 operacionalmente acoplado a um domínio Fc de IgG4 que compreende mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R sem um domínio ligante, com ou sem uma sequência líder.

**[0335]** Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel é um heterodímero que compreende um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 1 e um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 4.

**[0336]** Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel é um heterodímero que compreende um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 2 e um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 3.

**[0337]** Em algumas modalidades, um receptor de interferon

solúvel é um heterodímero que compreende um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 52 e um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 54.

**[0338]** Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel é um heterodímero que compreende um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 56 e um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 58.

**[0339]** Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel é um heterodímero que compreende um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 40 e um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 43.

**[0340]** Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel é um heterodímero que compreende um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 41 e um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 42.

**[0341]** Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel é um heterodímero que compreende um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 53 e um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 55.

**[0342]** Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel é um heterodímero que compreende um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 57 e um polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 59.

**[0343]** Em algumas modalidades, um construto de receptor

de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 52. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo

menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 56. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 58. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43.

98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57. Em algumas modalidades, um construto de receptor de interferon Fc compreende um polipeptídeo que tem uma sequência de aminoácidos pelo menos 70 % idêntica, como 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou pelo menos 99,5 % idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59. Em algumas

modalidades, o polipeptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-4, 52, 54, 56, 58, 40, 43, 41, 42, 43, 55, 57 ou 59.

**[0344]** Em algumas modalidades, os seguintes construtos de receptor de interferon Fc têm uma sequência líder. Em algumas modalidades, os seguintes construtos de receptor de interferon Fc do não tem uma sequência líder.

**[0345]** Será entendido por uma pessoa de habilidade comum na técnica que as sequências líder e de ligante são opcionais e não são limitadas àquelas descritas nas modalidades acima. Por exemplo, os domínios IFNAR (por exemplo, IFNAR1, IFNAR2) podem ser diretamente fusionados ao terminal N e/ou C de um domínio Fc, ou variante ou fragmento do mesmo; o domínio líder pode ser qualquer um daqueles conhecidos na técnica como úteis para seu propósito desejado, por exemplo, aumentar a expressão e/ou secreção de proteína (por exemplo, MDWTWRILFLVAAATGTHA; SEQ ID NO: 13); o ligante pode ser qualquer ligante conhecido na técnica, por exemplo, (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>, NLG (vdgaSSpvnvsspsvqdi; SEQ ID NO: 18), LE, ligante de ciclopeptídeo de dissulfeto sensível a trombina, LEA(EAAAK)<sub>4</sub>ALEA(EAAAK)<sub>4</sub> (SEQ ID NO: 19), ou um ligante de dissulfeto clivável *in vivo*, como descrito no presente documento. Também será entendido que está nas habilidades de um elemento versado na técnica realizar as alterações correspondentes para as sequências de aminoácidos dos construtos de receptor de interferon Fc com o uso de métodos de clonagem e recombinação de rotina.

#### **Métodos de Composição de Receptores de Interferon Solúveis**

**[0346]** Os construtos de receptor de interferon Fc dessa

revelação podem ser amplamente feitos em células hospedeiras transformadas ou transfectadas com o uso de técnicas de DNA recombinante. Para fazer isso, uma molécula de DNA recombinante que codifica para o peptídeo é preparada. Métodos para preparar tais moléculas de DNA são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, as sequências que codificam para os construtos de receptor de interferon Fc podem ser excisadas a partir de DNA com o uso de enzimas de restrição adequadas. Alternativamente, a molécula de DNA pode ser sintetizada com o uso de técnicas de síntese química, como o método de fosforamidato. Ademais, uma combinação dessas técnicas pode ser usada.

**[0347]** A invenção também inclui um vetor com a capacidade para expressar os construtos de receptor de interferon Fc em um hospedeiro adequado. O vetor compreende a molécula de DNA que codifica o construto de receptor de interferon Fc operacionalmente acoplado às sequências de controle de expressão adequadas. Métodos para afetar essa ligação operativa, antes ou depois da molécula de DNA ser inserida no vetor, são bem conhecidos. As sequências de controle de expressão incluem promotores, ativadores, melhoradores, operadores, domínios de nuclease ribossomal, sinais de partida, sinais de parada, sinais de tamponamento, sinais de poliadenilação e outros sinais envolvidos com o controle de transcrição ou tradução.

**[0348]** O vetor resultante que tem a molécula de DNA no mesmo é usado para transformar ou transfectar um hospedeiro adequado. Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis da revelação podem ser feitos por cotransfecção ou cotransformação de dois ou mais vetores de

expressão que compreendem DNA que codificam um construto de receptor de interferon Fc em um hospedeiro adequado. Essa transformação ou transfecção pode ser realizada com o uso de métodos bem conhecidos na técnica.

**[0349]** Qualquer dentre um número grande de células hospedeiras disponíveis e bem conhecidas pode ser usado na prática dessa invenção. A seleção de um hospedeiro particular é dependente de um número de fatores reconhecidos pela técnica. Esses incluem, por exemplo, a compatibilidade com um vetor de expressão escolhido, a toxicidade dos construtos de receptor de interferon Fc codificados pela molécula de DNA, a taxa de transformação ou transfecção, facilidade para recuperação dos construtos de receptor de interferon Fc, características de expressão, biossegurança e despesas. Um equilíbrio desses fatores deve ser obtido com o entendimento de que nem todos os hospedeiros podem ser igualmente eficazes para a expressão de a sequência de DNA particular. Com essas orientações gerais, os hospedeiros microbianos úteis incluem bactérias (como E. coli), levedura (como Saccharomyces) e outras células de fungos, insetos, plantas, mamíferos (incluindo ser humano) em cultura, ou outros hospedeiros conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, os construtos de receptor de interferon Fc são produzidos em células de CHO.

**[0350]** Em seguida, o hospedeiro transformado ou transfectado é cultivado e purificado. Células hospedeiras podem ser cultivadas sob fermentação convencional ou condições de cultura de modo que os compostos desejados são expressos. Tais condições de fermentação e cultura são bem conhecidas na técnica. Finalmente, os construtos de

receptor de interferon Fc são purificados a partir de cultura por métodos bem conhecidos na técnica.

**[0351]** Os compostos também podem ser feitos por métodos sintéticos. Por exemplo, técnicas de síntese de fase sólida podem ser usadas. Técnicas adequadas são bem conhecidas na técnica, e incluem aquelas descritas em Merrifield (1973), *Chem. Polypeptides*, pp. 335-61 (Katsoyannis e Panayotis eds.); Merrifield (1963), *J. Am. Chem. Soc.* 85: 2149; Davis et al., *Biochem Intl* 1985;10: 394-414; Stewart e Young (1969), *Solid Phase Peptide Synthesis*; Patente US nº 3.941.763; Finn et al. (1976), *The Proteins* (3ª edição) 2: 105-253; e Erickson et al. (1976), *The Proteins* (3ª edição) 2: 257-527. Em algumas modalidades, compostos que contêm peptídeos derivados ou que contêm grupos não peptídeo podem ser sintetizados por técnicas de química orgânica bem conhecidas.

**[0352]** Outros métodos são de expressão/síntese de molécula são conhecidos, de modo geral, na técnica por uma pessoa de habilidade comum.

#### **Receptores de Interferon Solúveis com Glicosilação Alterada**

**[0353]** A glicosilação (por exemplo, glicosilação ligada a O ou ligado a N) pode impactar a vida média sérica do receptor de interferon solúvel da revelação, por exemplo, minimizando sua remoção da circulação por receptores de manose e asialogliproteína e outros receptores semelhantes a lectina. Consequentemente, em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis da revelação são preparados na forma aglicosilada, desglicosilada ou subglicosilada. Preferencialmente, a glicosilação ligada a N é alterada e o receptor de interferon solúvel é

aglicosilado.

**[0354]** Em algumas modalidades, todos os resíduos de asparagina em um receptor de interferon solúvel que se conformam a consenso de Asn-X-Ser/Thr (X podem ser qualquer outro aminoácido de ocorrência natural exceto Pro) são mutados para resíduos que não servem como aceitadores de glicosilação ligada a N (por exemplo, serina, glutamina), portanto, eliminando a glicosilação do receptor de interferon solúvel quando sintetizado em uma célula que glicosila proteínas.

**[0355]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel que carece de sítios de glicosilação ligada a N são produzidos em células de mamífero. Em uma modalidade, a célula de mamífero é uma célula de CHO. Conseqüentemente, em uma modalidade específica, um receptor de interferon solúvel aglicosilado é produzido em uma célula de CHO.

**[0356]** Em outras modalidades, uma redução ou falta de N-glicosilação é obtida, por exemplo, produzindo-se receptores de interferon solúveis em um hospedeiro (por exemplo, bactérias como *E. coli*), células de mamífero geneticamente modificadas para carecerem de uma ou mais enzimas importantes para glicosilação, ou células de mamífero tratadas com agentes que impedem a glicosilação, como tunicamicina (um inibidor de formação de Dol-PP-GlcNAc).

**[0357]** Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis são produzidos em eucariotas inferiores geneticamente modificadas para produzir glicoproteínas com N-glicanos complexos, em vez de açúcares do tipo manose alta (consultar, por exemplo, o documento US2007/0105127).

[0358] Em algumas modalidades, receptores de interferon solúveis glicosilados (por exemplo, aqueles produzidos em células de mamífero como células de CHO) são química ou enzimaticamente tratados para remover um ou mais resíduos de carboidrato (por exemplo, um ou mais resíduos de manose, fucose e/ou N-acetilglucosamina) ou para modificar ou mascarar um ou mais resíduos de carboidrato. Tais modificações ou mascaramento podem reduzir a ligação dos receptores de interferon solúveis a receptores de manose, e/ou receptores de asialoglicoproteína, e/ou outros receptores semelhantes a lectina. A desglicosilação química pode ser obtida tratando-se um receptor de interferon solúvel com ácido sulfônico trifluorometano (TFMS), como revelado em, por exemplo, Sojar et al., *JBC* 1989;264:2552-9 e Sojar et al., *Methods Enzymol* 1987;138:341-50, ou tratando-se com fluoreto de hidrogênio, como revelado em Sojar et al. (1987, *supra*). A remoção enzimática de carboidratos ligados a N do receptor de interferon solúvel pode ser obtido tratando-se um receptor de interferon solúvel com proteína N-glicosidase (PNGase) A ou F, como revelado em Thotakura et al. (*Methods Enzymol* 1987;138:350-9). Outras enzimas de desglicosilação comercialmente disponibilizadas reconhecidas na técnica que são adequadas para o uso incluem endo-alfa-N-acetil-galactosaminidase, endoglicosidase F1, endoglicosidase F2, endoglicosidase F3 e endoglicosidase H. Em algumas modalidades, uma ou mais dessas enzimas podem ser usadas para desglicolisar os receptores de interferon solúveis da revelação. Métodos alternativos para desglicosilação são revelados, por exemplo, no documento US 8.198.063.

**[0359]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel é parcialmente desglicolisado. A desglicosilação parcial pode ser obtida tratando-se o receptor de interferon solúvel com uma endoglicosidase (por exemplo, endoglicosidase H), que cliva carboidrato de manose alta ligada a N, mas não carboidratos do tipo complexo, deixando um resíduo de GlcNAc único ligado à asparagina. O receptor de interferon solúvel tratado com endoglicosidase H carecerá de carboidratos de manose alta, resultando em uma interação reduzida com o receptor de manose hepático. Embora esse receptor reconheça GlcNAc de terminal, a probabilidade de uma interação produtiva com o GlcNAc único na superfície de proteína não é tão boa como com uma estrutura de manose alta intacta.

**[0360]** Em outras modalidades, a glicosilação de um receptor de interferon solúvel é modificada, por exemplo, por oxidação, redução, desidratação, substituição, esterificação, alquilação, sialilação, clivagem de ligação de carbono-carbono, ou semelhantes, para reduzir a liberação dos receptores de interferon solúveis do sangue. Em algumas modalidades, os receptores de interferon solúveis são tratados com periodato e boroidrato de sódio para modificar a estrutura de carboidrato. O tratamento de periodato oxida dióis vicinais, clivando a ligação carbono-carbono e substituindo os grupos hidroxila por grupos aldeídos; o boroidrato reduz os aldeídos para hidroxilas. Diversos resíduos de açúcar incluem dióis vicinais e, portanto, são clivados por esse tratamento. A vida média sérica prolongada com periodato e boroidrato de sódio é exemplificada pelo tratamento sequencial da enzima  $\beta$ -

glucuronidase lisossomal com esses agentes (consultar, por exemplo, Houba et al. (1996) *Bioconjug Chem* 1996;7:606-11; Stahl et al. *PNAS* 1976;73:4045-9; Achord et al. *Pediat. Res* 1977;11:816-22; Achord et al. *Cell* 1978;15:269-78). Um método para tratamento com periodato e boroidrato de sódio é revelado em Hickman et al., *BBRC* 1974;57:55-61. Um método para tratamento com periodato e cianoboroidrato, que aumenta a vida média sérica e a distribuição de tecido de ricina, é revelado em Thorpe et al. *Eur J Biochem* 1985;147:197-206.

**[0361]** Em uma modalidade, as estruturas de carboidrato de um receptor de interferon solúvel podem ser mascaradas por adição de uma ou mais frações adicionais (por exemplo, grupos carboidrato, grupos fosfato, grupos alquila, etc.) que interferem com o reconhecimento da estrutura por um receptor de manose ou asialoglicoproteína ou outros receptores semelhantes a lectina.

**[0362]** Em algumas modalidades, um ou mais sítios de glicosilação potenciais são removidos por mutação do ácido nucleico que codifica o receptor de interferon solúvel, portanto, reduzindo a glicosilação (subglicosilação) do receptor de interferon solúvel quando sintetizado em uma célula que glicolisa proteínas, por exemplo, uma célula de mamífero como uma célula de CHO. Em algumas modalidades, pode ser desejável subglicolisar seletivamente os receptores de interferon solúveis mutando-se os sítios de glicosilação ligada a N potenciais nos mesmos se, por exemplo, o receptor de interferon solúvel subglicolisado exibe atividade aumentada ou contribui com a vida média sérica aumentada. Em outras modalidades, pode ser desejável

subglicolisar porções do receptor de interferon solúvel, de modo que determinados domínios careçam de N-glicosilação se, por exemplo, tal modificação aprimorar a vida média sérica dos receptores de interferon solúveis. Alternativamente, outros aminoácidos na vizinhança de receptores de glicosilação podem ser modificados, interrompendo um motivo de reconhecimento para enzimas de glicosilação sem alterar necessariamente o aminoácido que normalmente seria glicolisado.

**[0363]** Em algumas modalidades, a glicosilação de um receptor de interferon solúvel pode ser alterada introduzindo-se sítios de glicosilação. Por exemplo, a sequência de aminoácidos do receptor de interferon solúvel pode ser modificada para introduzir a sequência de consenso para glicosilação ligada a N de Asn-X-Ser/Thr (X é qualquer aminoácido diferente de prolina). Sítios de glicosilação ligados a N adicionais podem ser adicionados em qualquer lugar ao longo da sequência de aminoácidos do receptor de interferon solúvel. Preferencialmente, os sítios de glicosilação são introduzidos na posição na sequência de aminoácidos que não reduz substancialmente a atividade do receptor de interferon solúvel.

**[0364]** A adição de sítios de glicosilação ligados a O foi relatada para alterar a vida média sérica de proteínas, como hormônio de crescimento, hormônio estimulante de folículo, IGFBP-6, Fator IX e muitos outros (por exemplo, como revelado em Okada et al., *Endocr Rev* 2011;32:2-342; Weenen et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5204-12; Marinaro et al., *European Journal of Endocrinology* 2000;142:512-6; US 2011/0154516). Conseqüentemente, em

algumas modalidades, glicosilação ligada a O (em resíduos de serina/treonina) do receptor de interferon solúvel é alterada. Métodos para alterar a glicosilação ligada a O são rotina na técnica e podem ser obtidos, por exemplo, por beta-eliminação (consultar, por exemplo, Huang et al., *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2002;16:1199-204; Conrad, *Curr Protoc Mol Biol* 2001; Capítulo 17: Unidade 17.15A; Fukuda, *Curr Protoc Mol Biol* 2001; Capítulo 17; Unidade 17.15B; Zachara et al., *Curr Protoc Mol Biol* 2011; Unit 17.6; ); com o uso de kits comercialmente disponíveis (por exemplo, GlycoProfile™ Kit de Beta-Eliminação, Sigma); ou submetendo-se receptores de interferon solúveis a tratamento com uma série de exoglicosidases como, porém sem limitação,  $\beta$ 1-4 galactosidase e  $\beta$  -N-acetilglucosaminidase, até apenas Gal  $\beta$ 1-3GalNAc e/ou GlcNAc  $\beta$ 1-3GalNAc permanecer, seguido pelo tratamento com, por exemplo, endo- $\alpha$ -N-acetilgalactosaminidase (isto é, O-glicosidase). Tais enzimas são comercialmente disponibilizadas a partir de, por exemplo, New England Biolabs. Em ainda outras modalidades, os receptores de interferon solúveis são alterados para introduzir glicosilação ligada a O no receptor de interferon solúvel como revelado em, por exemplo, Okada et al. (*supra*), Weenen et al. (*supra*), documento US2008/0274958; e documento US2011/0171218. Em algumas modalidades, um ou mais sítios de consenso de glicosilação ligada a O são introduzidos nos receptores de interferon solúveis, como CXXGGT/S-C (SEQ ID NO: 29) (van den Steen et al., *In Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, Michael Cox, ed., 1998;33:151-208), NST-E/D-A (SEQ ID NO: 30), NITQS (SEQ ID

NO: 31), QSTQS (SEQ ID NO: 32), D/E-FT-R/K-V (SEQ ID NO: 33), C-E/D-SN (SEQ ID NO: 34), e GGSC-K/R (SEQ ID NO: 35). Sítios de glicosilação ligados a O adicionais podem ser adicionados em qualquer lugar ao longo da sequência de aminoácidos do receptor de interferon solúvel. Preferencialmente, os sítios de glicosilação são introduzidos na posição na sequência de aminoácidos que não reduz substancialmente a atividade dos receptores de interferon solúveis. Alternativamente, frações de açúcar ligadas a O são introduzidas modificando-se quimicamente um aminoácido nos receptores de interferon solúveis, como descrito em, por exemplo, documento WO 87/05330 e Aplin et al., *CRC Crit Rev Biochem* 1981;259-306).

**[0365]** Em algumas modalidades, ambos os sítios de glicosilação ligados a N e ligados a O são introduzidos nos receptores de interferon solúveis, preferencialmente nas posições na sequência de aminoácidos que não reduzem substancialmente a atividade dos receptores de interferon solúveis.

**[0366]** Está nas habilidades do elemento versado na técnica introduzir, reduzir ou eliminar a glicosilação (por exemplo, glicosilação ligada a N e ligada a O) em um receptor de interferon solúvel e determinar com o uso de métodos de rotina na técnica independentemente de tais modificações em estado de glicosilação aumentar ou diminuir a atividade ou vida média sérica do receptor de interferon solúvel.

**[0367]** Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel pode compreender uma glicofoma alterada (por exemplo, um glicano subfucosilado ou isento de fucose).

**[0368]** Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel com glicosilação alterada tem uma vida média sérica que é aumentada pelo menos cerca de 1,5 vez, como pelo menos 3 vezes, pelo menos 5 vezes, pelo menos 10 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes, pelo menos cerca de 100 vezes, pelo menos cerca de 200 vezes, pelo menos cerca de 300 vezes, pelo menos cerca de 400 vezes, pelo menos cerca de 500 vezes, pelo menos cerca de 600 vezes, pelo menos cerca de 700 vezes, pelo menos cerca de 800 vezes, pelo menos cerca de 900 vezes, pelo menos cerca de 1000 vezes, ou 1000 vezes ou mais com relação aos receptores de interferon solúveis glicosilados correspondentes (por exemplo, um receptor de interferon solúvel em que sítios de glicosilação ligada a N potenciais não são mutados). Métodos de rotina reconhecidos na técnica podem ser usados para determinar a vida média sérica de receptores de interferon solúveis com estado de glicosilação alterada.

**[0369]** Em algumas modalidades, um receptor de interferon solúvel com glicosilação alterada (por exemplo, receptores de interferon solúveis aglicosilados, desglicosilados ou subglicosilados) retém pelo menos 50 %, como pelo menos 60 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 %, pelo menos 91 %, pelo menos 92 %, pelo menos 93 %, pelo menos 94 %, pelo menos 95 %, pelo menos 96 %, pelo menos 97 %, pelo menos 98 %, pelo menos 99 %, pelo menos 99,5 %, ou 100 % da atividade do receptor de interferon solúvel glicosilado correspondente (por exemplo, um receptor de interferon solúvel em que os sítios de glicosilação ligada a N

potenciais não são mutados).

**[0370]** Em algumas modalidades, alterando-se o estado de glicosilação dos receptores de interferon solúveis pode aumentar a atividade, aumentando-se diretamente a atividade, ou aumentando-se a biodisponibilidade (por exemplo, vida média sérica). Consequentemente, em algumas modalidades, a atividade de um receptor de interferon solúvel com glicosilação alterada é aumentada pelo menos 1,3 vezes, como pelo menos 1,5 vez, pelo menos 2 vezes, pelo menos 2,5 vezes, pelo menos 3 vezes, pelo menos 3,5 vezes, pelo menos 4 vezes, pelo menos 4,5 vezes, pelo menos 5 vezes, pelo menos 5,5 vezes, pelo menos 6 vezes, pelo menos 6,5 vezes, pelo menos 7 vezes, pelo menos 7,5 vezes, pelo menos 8 vezes, pelo menos 8,5 vezes, pelo menos 9 vezes, pelo menos 9,5 vezes, ou 10 vezes ou mais, com relação ao receptor de interferon solúvel glicosilado correspondente (por exemplo, um receptor de interferon solúvel no qual os sítios de glicosilação ligada a N potenciais não são mutados).

**[0371]** O elemento versado na técnica pode prontamente determinar o estado de glicosilação de receptores de interferon solúveis com o uso de métodos reconhecidos na técnica. Em uma modalidade preferida, o estado de glicosilação é determinado com o uso de espectrometria de massa. Em outras modalidades, interações com Concanavalina A (Con A) pode ser avaliada para determinar a possibilidade de um receptor de interferon solúvel ser subglicosilado. Espera-se que o receptor de interferon solúvel subglicosilado exiba ligação reduzida a Con A-Sepharose em comparação ao receptor de interferon solúvel glicosilado

correspondente. A análise de SDS-PAGE também pode ser usada para comparar a mobilidade de uma proteína subglicosilada e proteína glicosilada correspondente. Espera-se que a proteína subglicosilada tenha uma maior mobilidade em SDS-PAGE em comparação à proteína glicosilada. Outros métodos reconhecidos na técnica adequados para analisar o estado de glicosilação de proteína são revelados em, por exemplo, Roth et al., *International Journal of Carbohydrate Chemistry* 2012;1-10.

**[0372]** As farmacocinéticas, como vida média sérica, de receptores de interferon solúveis com estado de glicosilação diferente podem ser ensaiados com o uso de métodos de rotina, por exemplo, introduzindo-se os receptores de interferon solúveis em camundongos, por exemplo, intravenosamente, colhendo-se amostras de sangue em pontos do tempo predeterminados, e ensaiando e comparando-se níveis e/ou atividade dos receptores de interferon solúveis nas amostras.

#### **Composições Farmacêuticas**

**[0373]** Em determinadas modalidades, um receptor de interferon solúvel é administrado por si só. Em determinadas modalidades, um receptor de interferon solúvel é administrado antes da administração de pelo menos um outro agente terapêutico. Em determinadas modalidades, um receptor de interferon solúvel é administrado de modo concomitante com a administração de pelo menos um outro agente terapêutico. Em determinadas modalidades, um receptor de interferon solúvel é administrado subsequente a uma administração de pelo menos um outro agente terapêutico. Em outras modalidades, um receptor de

interferon solúvel é administrado antes de uma administração de pelo menos um outro agente terapêutico. Será observado por um elemento versado na técnica, em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel é combinado com o outro agente/composto. Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel e outro agente são administrados simultaneamente. Em algumas modalidades, o receptor de interferon solúvel e outro agente não são administrados simultaneamente, com o receptor de interferon solúvel ser administrado antes ou depois do agente ser administrado. Em algumas modalidades, o indivíduo recebe tanto o receptor de interferon solúvel quanto o outro agente durante um mesmo período de prevenção, ocorrência de um transtorno e/ou período de tratamento.

**[0374]** Composições farmacêuticas da revelação podem ser administradas em terapia de combinação, isto é, combinados com outros agentes. Em determinadas modalidades, a terapia de combinação compreende o receptor de interferon solúvel, em combinação com pelo menos um outro agente. Os agentes incluem, porém sem limitação, composições químicas sinteticamente preparadas *in vitro*, anticorpos, regiões de ligação a antígeno e combinações e conjugados dos mesmos. Em determinadas modalidades, um agente pode atuar como um agonista, antagonista, modulador alostérico ou toxina.

**[0375]** Em determinadas modalidades, a revelação fornece composições farmacêuticas que compreendem um receptor de interferon solúvel em conjunto com um diluente farmacêuticamente aceitável, carreador, solubilizante, emulsificador, conservante e/ou adjuvante.

**[0376]** Em determinadas modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem um receptor de interferon solúvel e uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um agente terapêutico adicional, em conjunto com um diluente farmacêuticamente aceitável, carreador, solubilizante, emulsificador, conservante e/ou adjuvante.

**[0377]** Em determinadas modalidades, os materiais de formulação aceitáveis são, preferencialmente, não tóxicos para recipientes nas dosagens e concentrações empregadas. Em algumas modalidades, o(s) material(is) de formulação é/são para administração s.c. e/ou I.V. Em determinadas modalidades, a composição farmacêutica pode conter materiais de formulação para modificar, manter ou conservar, por exemplo, o pH, osmolalidade, viscosidade, clareza, cor, isotonicidade, odor, esterilidade, estabilidade, taxa de dissolução ou liberação, adsorção ou penetração da composição. Em determinadas modalidades, materiais de formulação adequados incluem, porém sem limitação, aminoácidos (como glicina, glutamina, asparagina, arginina ou lisina); antimicrobianos; antioxidantes (como ácido ascórbico, sulfeto de sódio ou sulfeto de hidrogênio de sódio); tampões (como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos ou outros ácidos orgânicos); agentes avolumantes (como manitol ou glicina); agentes quelantes (como ácido tetra-acético de etilenodiamina (EDTA)); agentes de complexação (como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina ou hidroxipropil-beta-ciclodextrina); cargas; monossacarídeos; dissacarídeos; e outros carboidratos (como glicose, manose ou dextrinas); proteínas (como gelatina); agentes

colorantes, saborizantes e diluentes; agentes emulsificantes; polímeros hidrofílicos (como polivinilpirrolidona); polipeptídeos de peso molecular baixo; contraíons de formação de sal (como sódio); conservantes (como cloreto de benzalcônio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, álcool fenetila, metilparabeno, propilparabeno, cloro-hexidina, ácido sórbico ou peróxido de hidrogênio); solventes (como glicerina, propileno glicol ou polietileno glicol); álcoois de açúcar (como manitol ou sorbitol); agentes de suspensão; tensoativos ou agentes umectantes (como plurônicos, PEG, ésteres de sorbitano, polissorbatos como polissorbato 20, polissorbato 80, triton, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); agentes melhoradores de estabilidade (como sacarose ou sorbitol); agentes de melhoramento de tonicidade (como haletos de metal alcalino, preferencialmente, cloreto de sódio ou potássio, manitol sorbitol); veículos de entrega; diluentes; excipientes e/ou adjuvantes farmacêuticos. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edição, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995). Em algumas modalidades, a formulação compreende PBS; 20 mM de NaOAC, pH 5,2, 50 mM de NaCl; e/ou 10 mM de NAOAC, pH 5,2, 9 % de Sacarose.

**[0378]** Em determinadas modalidades, um receptor de interferon solúvel e/ou uma molécula terapêutica é ligada a um veículo de extensão de meia vida conhecido na técnica. Tais veículos incluem, porém sem limitação, polietileno glicol, glicogênio (por exemplo, glicosilação do receptor de interferon solúvel) e dextrano. Tais veículos são descritos, por exemplo, no Pedido nº de Série US

09/428.082, agora Patente US nº 6.660.843 e Pedido publicado nº WO 99/25044.

**[0379]** Em determinadas modalidades, a composição farmacêutica ideal será determinada pelo elemento versado na técnica dependendo, por exemplo, da via de administração destinada, formato de entrega e dosagem desejada. Consultar, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, *supra*. Em determinadas modalidades, tais composições podem influenciar no estado físico, estabilidade, taxa de liberação *in vivo* e taxa de liberação *in vivo* dos anticorpos da invenção.

**[0380]** Em determinadas modalidades, o veículo ou carreador primário em uma composição farmacêutica pode ser aquoso ou não aquoso de natureza. Por exemplo, em determinadas modalidades, um veículo ou carreador adequado pode ser água para injeção, solução salina fisiológica ou fluido cerebrospinal artificial, possivelmente suplantado com outros materiais comuns em composições para administração parenteral. Em algumas modalidades, a solução salina compreende solução salina tamponada por fosfato isotônico. Em determinadas modalidades, composições farmacêuticas compreendem tampão Tris de cerca de pH 7,0-8,5, ou tampão de acetato de cerca de pH 4,0-5,5, que pode incluir adicionalmente sorbitol ou um substituinte adequado do mesmo. Em determinadas modalidades, uma composição que compreende um receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos agentes terapêuticos adicionais, pode ser preparada para armazenamento misturando-se a composição selecionada que tem o grau desejado de pureza com agentes de formulação adicionais (Remington's Pharmaceutical

Sciences, *supra*) na forma de um bolo liofilizado ou uma solução aquosa. Ademais, em determinadas modalidades, uma composição que compreende um receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos um agente terapêutico adicional, pode ser formulado como um liofilizado com o uso de excipientes adequados como sacarose.

**[0381]** Em determinadas modalidades, a composição farmacêutica pode ser selecionada para entrega parenteral. Em determinadas modalidades, as composições podem ser selecionadas para inalação ou para entrega através do trato digestivo, como oralmente. A preparação de tais composições farmacêuticamente aceitáveis está na habilidade de um elemento versado na técnica.

**[0382]** Em determinadas modalidades, os componentes de formulação estão presentes em concentrações que são aceitáveis para o sítio de administração. Em determinadas modalidades, tampões são usados para manter a composição em pH fisiológico ou em um pH ligeiramente inferior, tipicamente em uma faixa de pH de cerca de 5 a cerca de 8.

**[0383]** Em determinadas modalidades, quando a administração parenteral for contemplada, uma composição terapêutica pode estar na forma de uma solução aquosa parenteralmente aceitável isenta de pirogênio que compreende um receptor de interferon solúvel desejado, com ou sem agentes terapêuticos adicionais, em um veículo farmacêuticamente aceitável. Em determinadas modalidades, um veículo para injeção parenteral é água destilada estéril em que o receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos um agente terapêutico adicional, é formulado como uma solução isotônica estéril, adequadamente conservada. Em

determinadas modalidades, a preparação pode envolver a formulação da molécula desejada com um agente, como microesferas injetáveis, partículas bioerosíveis, compostos poliméricos (como ácido poliláctico ou ácido poliglicólico), esferas ou lipossomos, que podem fornecer a liberação controlada ou sustentada do produto que pode, então, ser entregue por meio de uma injeção de depósito. Em determinadas modalidades, ácido hialurônico também pode ser usado, e pode ter o efeito de promover duração sustentada na circulação. Em determinadas modalidades, dispositivos de entrega de fármaco implantáveis podem ser usados para introduzir a molécula desejada.

**[0384]** Em determinadas modalidades, uma composição farmacêutica pode ser formulada para inalação. Em determinadas modalidades, um receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos um agente terapêutico adicional, pode ser formulado como um pó seco para inalação. Em determinadas modalidades, uma solução de inalação que compreende um receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos um agente terapêutico adicional, pode ser formulado com um propulsor para entrega de aerossol. Em determinadas modalidades, as soluções podem ser nebulizadas. A administração pulmonar é descrita adicionalmente em pedido PCT nº PCT/US94/001875, que descreve a entrega pulmonar de proteínas quimicamente modificadas.

**[0385]** Em determinadas modalidades, contempla-se que as formulações podem ser administradas oralmente. Em determinadas modalidades, um receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos agentes terapêuticos

adicionais, que é administrado dessa forma pode ser formulado com ou sem aqueles carreadores normalmente usados na composição de formas de dosagem sólida como comprimidos e cápsulas. Em determinadas modalidades, uma cápsula pode ser projetada para liberação da porção ativa da formulação no ponto no trato gastrointestinal quando a biodisponibilidade for maximizada e a degradação pré-sistêmica é minimizada. Em determinadas modalidades, pelo menos um agente adicional pode ser incluído para facilitar a absorção de um receptor de interferon solúvel e/ou quaisquer agentes terapêuticos adicionais. Em determinadas modalidades, diluentes, saborizantes, ceras de ponto de derretimento baixas, óleos vegetais, lubrificantes, agentes de suspensão, agentes de desintegração de comprimido e inibidores também podem ser empregados.

**[0386]** Em determinadas modalidades, uma composição farmacêutica pode envolver uma quantidade eficaz de um receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos um agente terapêutico adicional, em uma mistura com excipientes não tóxicos que são adequados para a fabricação de comprimidos. Em determinadas modalidades, dissolvendo-se os comprimidos em água estéril, ou outro veículo apropriado, as soluções podem ser preparadas em forma de dosagem unitária. Em determinadas modalidades, excipientes adequados incluem, porém sem limitação, diluentes inertes, como carbonato de cálcio, carbonato ou bicarbonato de sódio, lactose, ou fosfato de cálcio; ou agentes de ligação, como amido, gelatina ou acácia; ou agentes lubrificantes como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco.

[0387] Composições farmacêuticas adicionais serão evidentes aos elementos versados na técnica, incluindo formulações que envolvem um receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos um agente (ou agentes) terapêutico adicional, em formulações de entrega sustentada ou controlada. Em determinadas modalidades, as técnicas para formular uma variedade de outros meios de entrega sustentada ou controlada, como carreadores de lipossomo, micropartículas bioerosíveis ou esferas porosas e injeções de depósito, também são conhecidos pelos elementos versados na técnica. Consultar, por exemplo, Pedido PCT nº PCT/US93/00829 que descreve a liberação controlada de micropartículas poliméricas porosas para a entrega de composições farmacêuticas. Em determinadas modalidades, preparações de liberação sustentada pode incluir matrizes poliméricas semipermeáveis na forma de artigos conformados, por exemplo, películas ou microcápsulas. Matrizes de liberação sustentadas podem incluir poliésteres, hidrogéis, polilactídeos (Patente US nº 3.773.919 e documento EP 058.481), copolímeros de ácido L-glutâmico e gama etil-L-glutamato (Sidman et al, *Biopolymers*, 22:547-556 (1983)), poli (2-hidroxietil-metacrilato) (Langer et al., *J Biomed Mater Res*, 15: 167-277 (1981) e Langer, *Chem Tech*, 12:98-105 (1982)), etileno vinil acetato (Langer et al, *supra*) ou ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico (documento EP 133.988). Em determinadas modalidades, composições de liberação sustentada também pode incluir lipossomos, que podem ser preparados por qualquer um dos diversos métodos conhecidos na técnica. Consultar, por exemplo, Eppstein et al, *PNAS*, 82:3688-3692 (1985); EP 036.676; EP 088.046 e EP 143.949.

**[0388]** A composição farmacêutica a ser usada para administração *in vivo* é tipicamente estéril. Em determinadas modalidades, isso pode ser obtido por filtração através de membranas de filtração estéril. Em determinadas modalidades, em que a composição é liofilizada, esterilização com o uso desse método pode ser conduzido antes ou após a liofilização e reconstituição. Em determinadas modalidades, a composição for administração parenteral pode ser armazenada na forma liofilizada ou em uma solução. Em determinadas modalidades, composições parenterais são, de modo geral, colocadas em um recipiente que tem uma porta de acesso estéril, por exemplo, uma bolsa ou um frasco de solução intravenosa que tem um batente penetrável por uma agulha de injeção hipodérmica.

**[0389]** Em determinadas modalidades, uma vez que a composição farmacêutica tenha sido formulada, a mesma pode ser armazenada em frascos estéreis como uma solução, suspensão, gel, emulsão, sólido ou como um pó desidratado ou liofilizado. Em determinadas modalidades, tais formulações podem ser armazenadas em uma forma pronta para o uso ou em uma forma (por exemplo, liofilizada) que é reconstituída antes da administração.

**[0390]** Em determinadas modalidades, os kits são fornecidos para produzir uma unidade de administração de dose única. Em determinadas modalidades, o kit pode conter tanto um primeiro recipiente que tem uma proteína seca quanto um segundo recipiente que tem uma formulação aquosa. Em determinadas modalidades, os kits que contêm seringas pré-carregadas de câmara única e múltiplas câmaras (por exemplo, seringas de líquido e liosseringas) são incluídos.

**[0391]** Em determinadas modalidades, a quantidade eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos um agente terapêutico adicional, a ser empregada terapêuticamente dependerá, por exemplo, do contexto terapêutico e objetivos. Um elemento versado na técnica observará que os níveis de dosagem adequados para o tratamento, de acordo com determinadas modalidades, variará, desse modo, dependendo, em parte, da molécula entregue, em que a indicação para qual um receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos um agente terapêutico adicional, é usada, a via de administração e o tamanho (peso corporal, superfície de corpo ou tamanho de órgão) e/ou condição (a idade e saúde geral) do paciente. Em determinadas modalidades, o clínico pode titular a dosagem e modificar a via de administração para obter o efeito terapêutico ideal. Em determinadas modalidades, uma dose típica pode estar em uma faixa de cerca de 0,1 µg/kg até cerca de 100 mg/kg ou mais, dependendo dos fatores mencionados acima. Em determinadas modalidades, a dosagem pode estar em uma faixa de 0,1 µg/kg até cerca de 100 mg/kg; ou 1 µg/kg até cerca de 100 mg/kg; ou 5 µg/kg até cerca de 100 mg/kg.

**[0392]** Em determinadas modalidades, a frequência de dosagem considerará os parâmetros farmacocinéticos de um receptor de interferon solúvel e/ou quaisquer agentes terapêuticos adicionais na formulação usada. Em determinadas modalidades, um clínico administrará a composição até ser alcançada uma dosagem que alcance o efeito desejado. Em determinadas modalidades, uma composição pode, portanto, ser administrada como uma dose

única, ou como duas ou mais doses (que podem ou não conter a mesma quantidade da molécula desejada) com o tempo, ou como uma infusão contínua por meio de um cateter ou dispositivo de implantação. Outro refinamento da dosagem apropriada é rotineiramente realizado por aqueles de habilidade comum na técnica e está dentro do âmbito de tarefas rotineiramente realizadas por eles. Em determinadas modalidades, as dosagens adequadas podem ser determinadas através do uso de dados de resposta de dose adequados.

**[0393]** Em determinadas modalidades, a via de administração da composição farmacêutica é de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, oralmente, através de injeção por vias intravenosa, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimal), intracerebroventricular, intramuscular, subcutaneamente, intraocular, intraarterial, intraportal ou intralesional; por sistemas de liberação sustentada ou por dispositivos de implantação. Em determinadas modalidades, as composições podem ser administradas por injeção de bolo ou continuamente por infusão ou por dispositivo de implantação.

**[0394]** Em determinadas modalidades, uma composição pode ser administrada localmente por meio de implantação de uma membrana, esponja ou outro material adequado no qual a molécula desejada foi absorvida ou encapsulada. Em determinadas modalidades, em que um dispositivo de implantação é usado, o dispositivo pode ser implantado em qualquer tecido ou órgão adequado, e a entrega da molécula desejada pode ser por meio de difusão, bolo de liberação programada ou administração contínua.

**[0395]** Em determinadas modalidades, pode ser desejável

use a composição farmacêutica que compreende um receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos um agente terapêutico adicional, de uma maneira *ex vivo*. Em tais exemplos, células, tecidos e/ou órgãos que foram removidos do paciente são expostos a uma composição farmacêutica que compreende um receptor de interferon solúvel, com ou sem pelo menos um agente terapêutico adicional, após o que as células, os tecidos e/ou os órgãos são subsequentemente implantados de volta no paciente.

**[0396]** Em determinadas modalidades, um receptor de interferon solúvel e/ou quaisquer agentes terapêuticos adicionais podem ser entregues implantando-se determinadas células que foram geneticamente modificadas, com o uso de métodos como aqueles descritos no presente documento, expressar e secretar os polipeptídeos. Em determinadas modalidades, tais células podem ser células de animal ou de ser humano, e podem ser autólogas, heterólogas ou xenogênicas. Em determinadas modalidades, as células podem ser imortalizadas. Em determinadas modalidades, a fim de diminuir a chance de uma resposta imunológica, as células podem ser encapsuladas para evitar a infiltração de tecidos circundantes. Em determinadas modalidades, os materiais de encapsulamento são tipicamente invólucros ou membranas poliméricas semipermeáveis e biocompatíveis que permitem a liberação do(s) produto(s) de proteína, mas impede a destruição das células pelo sistema imunológico do paciente ou por outros fatores prejudiciais dos tecidos circundantes.

#### **Ensaio *In vitro***

**[0397]** Diversos ensaios *in vitro* conhecidos na técnica

podem ser usados para avaliar a eficácia dos receptores de interferon solúveis da invenção.

**[0398]** Por exemplo, receptores de interferon solúveis podem ser avaliados quanto a suas habilidades para inibir a produção de fosfatase alcalina secretada induzida por IFN- $\alpha$  e/ou IFN- $\beta$  (SEAP) nas células HEK-Azul  $\alpha/\beta$ . Células HEK-Azul IFN- $\alpha/\beta$  (Invivogen, nº de Catálogo hkb-ifnab) produzem e secretam SEAP em resposta ao estímulo por IFN- $\alpha$  ou IFN- $\beta$ .

**[0399]** Para avaliar a habilidade dos receptores de interferon solúveis para inibir a atividade de IFN- $\alpha$  e/ou IFN- $\beta$ , IFN $\alpha$  e/ou IFN- $\beta$  pode ser adicionado aos inibidores (por exemplo, receptores de interferon solúveis (por exemplo, RSLV-601-604, RSLV-602-603) bem como moléculas de controle como anti-IFN- $\alpha$ , anti-IFN- $\beta$ , e IgG humano) em uma placa de cultura de tecido. Células de HEK-Azul IFN- $\alpha/\beta$  podem, então, ser adicionadas à placa e incubadas por uma quantidade de tempo predeterminada a 37 °C. Para avaliar a atividade de SEAP, o tensoativo de célula pode, então, ser adicionado ao reagente QUANTI-Azul e incubado por uma quantidade de tempo predeterminada a 37 °C. A atividade de SEAP pode ser detectada medindo-se a absorbância a 620 nm.

**[0400]** A eficácia dos receptores de interferon solúveis é demonstrada comparando-se os resultados de um ensaio a partir de células tratadas com os receptores de interferon solúveis revelados no presente documento aos resultados do ensaio a partir de células tratadas com um controle. Após o tratamento com um receptor de interferon solúvel eficaz, os níveis de IFN- $\alpha$  e/ou IFN- $\beta$  são comparáveis, de modo geral, aos níveis medidos após o tratamento com um controle anti-IFN- $\alpha$  ou anti-IFN- $\beta$ . Após o tratamento com um receptor de

interferon solúvel eficaz, os níveis de IFN- $\alpha$  e/ou IFN- $\beta$  são reduzidos, de modo geral, com relação aos níveis medidos após o tratamento com um controle negativo como IgG humana.

#### **Métodos de Tratamento**

**[0401]** Os receptores de interferon solúveis da revelação são particularmente eficazes no tratamento de transtornos autoimunes ou respostas imunológicas anormais. Nesse aspecto, será observado que os receptores de interferon solúveis da presente revelação podem ser usados para controlar, suprimir, modular, tratar ou eliminar respostas imunes desreguladas que resultam da produção em excesso de interferon.

**[0402]** Em outro aspecto, um receptor de interferon solúvel é adaptado para impedir (profilático) ou tratar (terapêutico) a doença ou transtorno, como uma doença autoimune, em um mamífero administrando-se um receptor de interferon solúvel em uma quantidade terapêuticamente eficaz ou uma quantidade suficiente ao mamífero em necessidade do mesmo, em que a doença é impedida ou tratada. Qualquer via de administração adequada para obter o efeito desejado é contemplada pela invenção (por exemplo, intravenosa, intramuscular, subcutânea). O tratamento da condição de doença pode resultar em uma diminuição nos sintomas associados à condição, que podem ser efeito de longo prazo ou curto prazo, ou até mesmo um efeito benéfico transiente.

**[0403]** Diversas condições de doença são adequadas para o tratamento com os receptores de interferon solúveis da revelação. Por exemplo, em alguns aspectos, uma doença ou

transtorno é uma doença autoimune ou câncer. Em alguns aspectos, a doença autoimune é diabetes mellitus dependente de insulina, esclerose múltipla, encefalomielite autoimune experimental, artrite reumatoide, atrite autoimune experimental, miastenia gravis, tireoidite, uma forma experimental de uveoretinite, tireoidite de Hashimoto, mixoedema primário, tirotoxicose, anemia perniciosa, gastrite atrófica autoimune, doença de Addison, menopausa prematura, infertilidade masculina, diabete juvenil, síndrome de Goodpasture, pênfigo vulgar, penfigoide, oftalmia simpática, uveíte facogênica, anemia hemolítica autoimune, leucopenia idiopática, cirrose biliar primária, hepatite crônica ativa Hbs-ve, cirosse criptogênica, colite ulcerativa, síndrome de Sjogren, escleroderma, granulomatose de Wegener, polimiosite, dermatomiosite, LE discoide, SLE ou doença de tecido conectivo.

**[0404]** Em uma modalidade específica, um receptor de interferon solúvel é usado para impedir ou tratar SLE ou síndrome de Sjogren. A eficácia de um receptor de interferon solúvel é demonstrada comparando-se o nível de expressão de determinados genes regulados por IFN conhecidos em mamíferos tratados com um receptor de interferon solúvel revelado no presente documento para mamíferos tratados com formulações de controle. Em algumas modalidades, o nível de expressão de um, dois, três, quatro, cinco ou mais genes regulados por IFN é medido. Por exemplo, em algumas modalidades, o nível de expressão de três ou mais genes regulados por IFN (por exemplo, HERC5, EPSTI, CMPK2) é medido. Em algumas modalidades, os genes regulados por IFN incluem aqueles descritos por Bennett et

al., J. Exp. Med., Volume 197, nº 6, 711-723, março de 2003. e Kennedy et al. Lupus Science and Medicine, 2015; 2:e00080. Doi:10.1136/lupus-2014-000080., em que ambos são incorporados no presente documento a título de referência.

**[0405]** Por exemplo, um indivíduo humano em necessidade de tratamento é selecionado ou identificado (por exemplo, um paciente que cumpre os critérios da American College of Rheumatology para SLE, ou um paciente que cumpre os Critérios de Classificação de Sjogren da American-European Consensus). O indivíduo pode ter necessidade por, por exemplo, redução de uma causa ou sintoma de SLE ou síndrome de Sjogren. A identificação do indivíduo pode ocorrer em um ambiente clínico, ou outra, por exemplo, na casa do indivíduo através do uso próprio do indivíduo de um kit de autoteste.

**[0406]** No momento zero, uma primeira dose adequada de um receptor de interferon solúvel é administrado ao indivíduo. O receptor de interferon solúvel é formulado como descrito no presente documento. Após um período de tempo após a primeira dose, por exemplo, 7 dias, 14 dias e 21 dias, a condição do indivíduo é avaliada, por exemplo, medindo-se a expressão de gene regulado por IFN. Por exemplo, a expressão de um ou mais dentre HERC5, EPSTI e CMPK2, que são genes estimulados por interferon, pode ser avaliada. Outros critérios relevantes também podem ser medidos. O número e força de doses são ajustados de acordo com as necessidades do indivíduo. O progresso de tratamento pode ser monitorado ensaiando-se quanto a uma alteração em expressão de gene regulado por IFN. Após o tratamento, uma diminuição e/ou aprimoramento pode ser observado na

expressão da expressão de gene regulado por IFN do indivíduo com relação à expressão de gene regulado por IFN antes do tratamento, ou com relação aos níveis medidos em um indivíduo afligido de modo semelhante, mas não tratado/de controle. Por exemplo, a expressão de HERC5, EPSTI, e/ou CMPK2, que são genes estimulados por interferon, seria diminuída com relação à expressão desses três genes antes do tratamento, ou com relação aos níveis desses genes em um indivíduo afligido de modo semelhante, mas não tratado/de controle.

**[0407]** Em algumas modalidades, a expressão de gene regulado por IFN é medida extraíndo-se o sangue total de um indivíduo, extraíndo-se o RNA e analisando-se a expressão dos genes regulados por interferon (por exemplo, HERC5, EPSTI, e/ou CMPK2) com o uso de técnicas bem conhecidas na técnica, como PCR. Métodos para ensaiar quanto a expressão de gene regulado por IFN são descritos em Kennedy *et al.* *Lupus Science and Medicine*, 2015; 2:e00080. Doi:10.1136/lupus-2014-000080 e Furie *et al.*, *Arthritis & Rheumatology*, Vo. 69, nº 2, fevereiro de 2017, 376-386, em que ambos são incorporados no presente documento a título de referência.

**[0408]** Em outro exemplo, um indivíduo roedor em necessidade de tratamento é selecionado ou identificado. A identificação do indivíduo pode ocorrer em um ambiente laboratorial ou outro lugar. No momento zero, uma primeira dose adequada de um receptor de interferon solúvel é administrado ao indivíduo. O receptor de interferon solúvel é formulado como descrito no presente documento. Após um período de tempo após a primeira dose, por exemplo, 7 dias,

14 dias e 21 dias, a condição do indivíduo é avaliada, por exemplo, medindo-se a expressão de gene regulado por IFN. Outros critérios relevantes também podem ser medidos. O número e força de doses são ajustados de acordo com as necessidades do indivíduo. O progresso de tratamento pode ser monitorado ensaiando-se quanto a uma alteração em expressão de gene regulado por IFN.

**[0409]** Após o tratamento, a expressão de gene regulado por IFN do indivíduo é diminuída e/ou aprimorada com relação à expressão de gene regulado por IFN antes do tratamento, ou com relação aos níveis medidos em um indivíduo afligido de modo semelhante, mas não tratado/de controle.

**[0410]** Em algumas modalidades, os genes regulados por IFN que podem ser sobrerregulados em um transtorno autoimune (por exemplo, SLE) incluem, IFN induzível por IFP35, IRF7B, MX1, MX2, fator de ass. XIAP, GS3686, P69 2'5' oligoA sintetase, hep-C ass. microtubular agg. prot., RIGE/TSA1 sim para camundongo Ly6, agrin prec, IFN induzível por IFI-56, EST sim. para proteína de 17 kD de IFN ind, cig 5, ISG 15, TRIP 14 2'5' oligoA semelhante a sintetase, cig49, MCP-1 quimiotático de monócito, Tudor rpt ass com PCTAIRE, fosfolídeo scramblase MMTRA 1B, coenzima-A ligase de ácido graxo FACL 1, isoforma E18 de TRAIL, 2'5' oligoA sintetase, GBP-1 proteína de ligação de guanilato 1, C1-INH inibidor CC1, CD64 rec para fragmento Fc de IgG, componente de complemento C2, der de plaqueta de terminação hPD-ECGF. GF1, ISGF3, EST hutel1, TSC403 DC LAMP, receptor sequestrante MAC2-BP, 1-8U, TAP1, IFI 6-16, gene semelhante a forbolina inovador, G6PD guanossina monoP redutase, HERC5,

EPSTI e CMPK2.

**[0411]** Em algumas modalidades, os genes regulados por IFN que podem ser sub-regulados em um transtorno autoimune (por exemplo, SLE) incluem receptor delta de célula T TCR $\gamma$ , gene1 de leucemia ass. LEU 1, COX11P cyt C oxidase ass. prot, JKTBP nuc ribonucleoproteína semelhante a D, tetra tricoeptídeo rpt TPRD, proteína de ass. De morte DAP3, mRNA U90916, proteína prion PRIP, ANT 3 ADP.ATP translocase, fac de iniciação de transl. ElF-4B, proteína de ligação poliA PABP4, proteína de ligação de RAB 4A GTP e CD3 $\gamma$ .

**[0412]** Em algumas modalidades, a eficácia de um receptor de interferon solúvel é demonstrada avaliando-se o índice de Gravidade e Área de Doença de Lupus Eritematoso Cutâneo (CLASI), o índice do Grupo de Avaliação de Lupus das Ilhas Britânicas (BILAG), Índice de Resposta de Lupus Eritematoso Sistêmico (SLE) (SRI-4), e/ou a Avaliação Funcional de escala de fadiga de Terapia de Doença Crônica (FACIT) em animais tratados com um receptor de interferon solúvel revelado no presente documento quando comparado aos mamíferos tratados com formulações de controle. Em algumas modalidades, um mamífero tratado com um receptor de interferon solúvel demonstrará um aprimoramento no índice de gravidade CLASI, índice BILAG, índice SRI-4, e/ou na escala de fadiga FACIT quando comparado ao índice de gravidade CLASI, índice BILAG, índice SRI-4 e/ou a escala de fadiga FACIT de mamífero antes do tratamento, ou quando comparado a um mamífero tratado com uma formulação de controle.

**[0413]** Em algumas modalidades, a eficácia de um receptor

de interferon solúvel é demonstrada avaliando-se uma redução em uso de esteroide em mamíferos tratados com um receptor de interferon solúvel revelado no presente documento quando comparado aos mamíferos tratados com formulações de controle. Em algumas modalidades, um mamífero tratado com um receptor de interferon solúvel demonstrará uma redução em uso de esteroide quando comparado ao uso de esteroide do mamífero antes do tratamento, ou quando comparado a um mamífero tratado com uma formulação de controle.

**[0414]** Por exemplo, um indivíduo humano em necessidade de tratamento é selecionado ou identificado (por exemplo, um paciente que cumpre os critérios da American College of Rheumatology para SLE, ou um paciente que cumpre os Critérios de Classificação de Sjorgren da American-European Consensus). O indivíduo pode ter necessidade por, por exemplo, redução de uma causa ou sintoma de SLE ou síndrome de Sjogren. A identificação do indivíduo pode ocorrer em um ambiente clínico, ou outra, por exemplo, na casa do indivíduo através do uso próprio do indivíduo de um kit de autoteste.

**[0415]** No momento zero, uma primeira dose adequada de um receptor de interferon solúvel é administrado ao indivíduo. O receptor de interferon solúvel é formulado como descrito no presente documento. Após um período de tempo após a primeira dose, por exemplo, 7 dias, 14 dias, e 21 dias, a condição do indivíduo é avaliada, por exemplo, por índice de gravidade CLASI, índice BILAG, índice SRI-4, a escala de fadiga FACIT, e/ou uma redução em uso de esteroide. Outros critérios relevantes também podem ser medidos. O número e

força de doses são ajustados de acordo com as necessidades do indivíduo. Após o tratamento, um aprimoramento em um ou mais dentre os seguintes resultados pode ser observado: (1) um aprimoramento no índice de gravidade CLASI com relação ao índice de gravidade CLASI antes do tratamento, ou com relação a um indivíduo afligido de modo semelhante, mas não tratado/de controle, (2) um aprimoramento no índice BILAG com relação ao índice BILAG antes do tratamento, ou com relação a um indivíduo afligido de modo semelhante, mas não tratado/de controle, (3) um aprimoramento no índice SRI-4 com relação ao índice SRI-4 antes do tratamento, ou com relação a um indivíduo afligido de modo semelhante, mas não tratado/de controle, (4) um aprimoramento pode ser observado na escala de fadiga FACIT com relação à escala de fadiga FACIT antes do tratamento, ou com relação a um indivíduo afligido de modo semelhante, mas não tratado/de controle, (5) a redução em uso de esteroide com relação a uso de esteroide antes do tratamento, ou com relação a um indivíduo afetado de modo semelhante, mas não tratado/de controle.

**[0416]** Em outro exemplo, um indivíduo roedor em necessidade de tratamento é selecionado ou identificado. A identificação do indivíduo pode ocorrer em um ambiente laboratorial ou outro lugar. No momento zero, uma primeira dose adequada de um receptor de interferon solúvel é administrado ao indivíduo. O receptor de interferon solúvel é formulado como descrito no presente documento. Após um período de tempo após a primeira dose, por exemplo, 7 dias, 14 dias, e 21 dias, a condição do indivíduo é avaliada, por exemplo, por índice de gravidade CLASI, índice BILAG,

índice SRI-4, a escala de fadiga FACIT, e/ou uma redução em uso de esteroide. Outros critérios relevantes também podem ser medidos. O número e força de doses são ajustados de acordo com as necessidades do indivíduo.

**[0417]** Após o tratamento, um aprimoramento em um ou mais dentre os seguintes resultados pode ser observado: (1) um aprimoramento no índice de gravidade CLASI com relação ao índice de gravidade CLASI antes do tratamento, ou com relação a um indivíduo afligido de modo semelhante, mas não tratado/de controle, (2) um aprimoramento no índice BILAG com relação ao índice BILAG antes do tratamento, ou com relação a um indivíduo afligido de modo semelhante, mas não tratado/de controle, (3) um aprimoramento no índice SRI-4 com relação ao índice SRI-4 antes do tratamento, ou com relação a um indivíduo afligido de modo semelhante, mas não tratado/de controle, (4) um aprimoramento pode ser observado na escala de fadiga FACIT com relação à escala de fadiga FACIT antes do tratamento, ou com relação a um indivíduo afligido de modo semelhante, mas não tratado/de controle, (5) a redução em uso de esteroide com relação a uso de esteroide antes do tratamento, ou com relação a um indivíduo afetado de modo semelhante, mas não tratado/de controle.

**[0418]** Outro aspecto da presente invenção é usar métodos de terapia de gene para tratar ou impedir transtornos, doenças e condições com um ou mais receptores de interferon solúveis. Os métodos de terapia de gene relacionados à introdução de sequências de ácido nucleico de construto de receptor de interferon Fc (DNA, RNA e DNA ou RNA antissenso) em um animal em necessidade do mesmo para obter

a expressão do polipeptídeo ou dos polipeptídeos da presente revelação. Esse método pode incluir a introdução de um ou mais polinucleotídeos que codificam um construto de receptor de interferon Fc da presente revelação operacionalmente acoplado a um promotor e quaisquer outros elementos genéticos necessários para a expressão do polipeptídeo pelo tecido-alvo.

**[0419]** Em aplicações de terapia de gene, os genes de construto de receptor de interferon Fc são introduzidos em células a fim de obter síntese *in vivo* de um produto genético terapeuticamente eficaz. "Terapia de gene" inclui tanto terapias de gene convencionais em que um efeito duradouro é obtido por um tratamento único, quanto uma administração de agentes terapêuticos de gene, que envolvem a administração de uma vez ou repetida de um DNA ou mRNA terapeuticamente eficaz. Os oligonucleotídeos podem ser modificados para melhorar suas aceitações, por exemplo, substituindo-se seus grupos fosfodiésteres negativamente carregados por grupos não carregados.

#### Outras Modalidades

**[0420]** A revelação também se refere às seguintes modalidades que possuem heterodímeros da revelação e o uso dos mesmos. Ao longo dessa seção, o termo modalidade é abreviado como "E" seguido por um número. Por exemplo, E1 é equivalente à Modalidade 1.

E1. Um heterodímero que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 1 (IFNAR1) operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio variante de Fc, e em que o

segundo polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 2 (IFNAR2) operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio variante de Fc.

E2. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E1, em que o domínio variante de Fc do primeiro ou do segundo polipeptídeo compreende uma ou mais substituições de aminoácido que aumentam uma formação de heterodímeros em comparação a tipo selvagem.

E3. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E2, em que o domínio variante de Fc do primeiro ou do segundo polipeptídeo compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, L351Y, F405A, e Y407V.

E4. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E2, em que o domínio variante de Fc do primeiro ou do segundo polipeptídeo compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, T366L, K392L e T394W.

E5. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E1, em que o domínio Fc do primeiro ou do segundo polipeptídeo compreende um domínio Fc de imunoglobulina humana, como um domínio Fc de IgG1 humana.

E6. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E5, em que o domínio Fc do primeiro ou do segundo polipeptídeo compreende um domínio de dobradiça, um domínio CH2 e um domínio CH3.

E7. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E5, em que o domínio Fc compreende uma sequência de aminoácidos que tem uma ou mais dentre as substituições de aminoácido P238S, P331S, SCC, SSS (resíduos 220, 226, e 229), G236R,

L328R, L234A e L235A.

E8. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E1, em que o domínio variante de Fc do primeiro ou do segundo polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em C220S, P238S e P331S.

E9. O heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações E1-E4, em que o domínio variante de Fc compreende adicionalmente uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em C220S, P238S e P331S.

E10. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E1, em que o domínio de receptor de interferon 1 (IFNAR1) do primeiro polipeptídeo é operativamente acoplado to o domínio variante de Fc por meio de um domínio ligante.

E11. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E1, em que o domínio de receptor de interferon 2 (IFNAR2) do segundo polipeptídeo é operativamente acoplado to o domínio variante de Fc por meio de um domínio ligante.

E12. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E10 ou reivindicação E11, em que o domínio ligante é um ligante de polipeptídeo.

E13. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E12, em que o domínio ligante é um ligante Gly-Ser.

E14. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E1, em que o domínio variante de Fc do primeiro polipeptídeo é diferente do domínio variante de Fc do segundo polipeptídeo.

E15. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E14, em que o domínio variante de Fc do primeiro polipeptídeo

compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, L351Y, F405A, e Y407V, e em que o domínio variante de Fc do segundo polipeptídeo compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, T366L, K392L e T394W.

E16. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E14, em que o domínio variante de Fc do primeiro polipeptídeo compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o domínio variante de Fc do segundo polipeptídeo compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, L351Y, F405A e Y407V.

E17. O heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações E15 ou E16, em que o domínio variante de Fc do primeiro polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em C220S, P238S e P331S, e em que o domínio variante de Fc do segundo polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em C220S, P238S e P331S.

E18. Um heterodímero que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo,

em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 2 (IFNAR2) operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio variante de Fc que compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em

T350V, L351Y, F405A, e Y407V, e

em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 1 (IFNAR1) operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio variante de Fc que compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, T366L, K392L e T394W.

E19. Um heterodímero que compreende um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo,

em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 1 (IFNAR1) operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio variante de Fc que compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, L351Y, F405A, e Y407V, e

em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 2 (IFNAR2) operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio variante de Fc que compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, T366L, K392L e T394W.

E20. O heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações E18-E19, em que o domínio variante de Fc do primeiro polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais mutações selecionadas a partir do grupo que consiste em C220S, P238S e P331S, e em que o domínio variante de Fc do segundo polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais mutações selecionadas a partir do grupo que consiste em C220S, P238S e P331S.

E21. Um heterodímero que compreende

um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo,  
em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 2 (IFNAR2) operativamente acoplado por meio de um domínio ligante Gly-Ser a um domínio variante de Fc, em que o domínio variante de Fc do primeiro polipeptídeo compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, L351Y, F405A, e Y407V, e em que o domínio variante de Fc do primeiro polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais mutações selecionadas a partir do grupo que consiste em C220S, P238S e P331S; e

em que o segundo polipeptídeo compreende um receptor de interferon 1 (IFNAR1) operativamente acoplado por meio de um domínio ligante Gly-Ser a um domínio variante de Fc, em que o domínio variante de Fc do segundo polipeptídeo compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o domínio variante de Fc do segundo polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais mutações selecionadas a partir do grupo que consiste em C220S, P238S e P331S.

E22. Um heterodímero que compreende

um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo,  
em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 1 (IFNAR1) operativamente acoplado por meio de um domínio ligante Gly-Ser a um domínio variante de Fc, em que o domínio variante de Fc do primeiro polipeptídeo compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, L351Y, F405A, e Y407V, e em que o domínio

variante de Fc do primeiro polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais mutações selecionadas a partir do grupo que consiste em C220S, P238S e P331S; e

em que o segundo polipeptídeo compreende um receptor de interferon 2 (IFNAR2) operativamente acoplado por meio de um domínio ligante Gly-Ser a um domínio variante de Fc, em que o domínio variante de Fc do segundo polipeptídeo compreende uma ou mais substituições de aminoácido selecionadas a partir do grupo que consiste em T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o domínio variante de Fc do segundo polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais mutações selecionadas a partir do grupo que consiste em C220S, P238S e P331S.

E23. Uma composição que compreende o heterodímero conforme definido em qualquer uma das reivindicações anteriores e um carreador farmacologicamente aceitável.

E24. Um ácido nucleico que codifica o primeiro polipeptídeo do heterodímero, de acordo com a reivindicação E1.

E25. Um ácido nucleico que codifica o segundo polipeptídeo do heterodímero, de acordo com a reivindicação E1.

E26. Um vetor de expressão recombinante que compreende um ácido nucleico, de acordo com a reivindicação E24.

E27. Um vetor de expressão recombinante que compreende um ácido nucleico, de acordo com a reivindicação E25.

E28. Uma célula hospedeira transformada com o vetor de expressão recombinante, de acordo com a reivindicação E26, e o vetor de expressão recombinante, de acordo com a reivindicação E27.

E29. Um método para compor o heterodímero, de acordo com a reivindicação E1, que compreende: fornecer uma célula

hospedeira que compreende um ácido nucleico sequência que codifica o primeiro polipeptídeo e um ácido nucleico que codifica o segundo polipeptídeo; e manter a célula hospedeira sob condições em que o primeiro e o segundo polipeptídeos são expressos.

E30. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E1, para o uso em um método para tratar ou impedir uma condição associada a uma resposta imunológica anormal.

E31. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E30, em que a condição é uma doença autoimune.

E32. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E31, em que a doença autoimune é SLE.

E33. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E1 para o uso na fabricação de um medicamento para tratar ou impedir uma condição associada a uma resposta imunológica anormal.

E34. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E33, em que a condição é uma doença autoimune.

E35. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E34, em que a doença autoimune é SLE.

E36. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E1, em que o heterodímero liga os interferons do tipo I.

E37. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E36, em que o interferon do tipo I é interferon  $\alpha$ .

E38. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E36, em que o interferon do tipo I é interferon  $\beta$ .

E39. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E1, em que o heterodímero liga o interferon  $\alpha$  a uma extensão similar como um anticorpo anti-IFN $\alpha$  de controle.

E40. O heterodímero, de acordo com a reivindicação E1, em

que o heterodímero liga o interferon  $\beta$  a uma extensão similar como um anticorpo anti-IFN $\beta$  de controle.

#### **EXEMPLOS**

**[0421]** Abaixo são exemplos de modalidades específicas para realizar a presente invenção. Os exemplos são oferecidos para fins ilustrativos apenas, e não são destinados a limitar o escopo da presente invenção de qualquer forma. Foram realizados esforços para garantir a precisão com relação aos números usados (por exemplo, quantidades, temperaturas, etc.), mas algum erro ou desvio experimental deve, evidentemente, ser permitido.

**[0422]** A prática da presente invenção empregará, salvo se indicado o contrário, métodos convencionais de química de proteína, bioquímica, técnicas de DNA recombinante e farmacologia, naqueles elementos versados na técnica. Tais técnicas são explicadas completamente na literatura. Consultar, por exemplo, T.E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., edição atual); Sambrook, et al, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2ª edição, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick e N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edição (Easton, Pensilvânia: Mack Publishing Company, 1990); *Carey and Sundberg Advanced Organic Chemistry* 3ª edição. (Plenum Press) Volumes A e B (1992).

#### **EXEMPLO 1**

##### **Geração de Receptores de Interferon Solúveis**

**[0423]** Várias modalidades dos receptores de interferon solúveis são mostradas na Figura 1 com sequências de

aminoácidos de cada uma apresentadas na **Tabela 1**. As seguintes proteínas de fusão de Fc de imunoglobulina de receptor de interferon domínio extracelular (ECD) foram construídas: RSLV-601, RSLV-602, RSLV-603, RSLV-604, RSLV-606, RSLV-608, RSLV-611, e RSLV-613 (Figura 1). Os construtos foram gerados através de síntese direta com o uso de serviços comercialmente disponíveis. As sequências de aminoácidos foram fornecidas para GeneArt; e o uso de códon foi otimizado e os genes forma sintetizados e inseridos no vetor de expressão de célula de mamífero pcDNA3.1+

**[0424]** RSLV-601 (SEQ ID NO:1) tem a configuração: Sequência Líder (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>-domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W, em que o IFNAR1 ECD é operacionalmente acoplado por meio de uma sequência (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub> a um domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W.

**[0425]** RSLV-602 (SEQ ID NO:2) tem a configuração: Sequência Líder (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR2 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>-domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W, em que IFNAR2 ECD é operacionalmente acoplado por meio de uma sequência (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub> a um domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W.

**[0426]** RSLV-603 (SEQ ID NO:3) tem a configuração: Sequência Líder (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>-domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/l351Y/F405A/Y407V, em que o IFNAR1 ECD é operacionalmente acoplado por meio de uma sequência

(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub> a um domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/l351Y/F405A/Y407V.

**[0427]** RSLV-604 (SEQ ID NO:4) tem a configuração: Sequência Líder (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR2 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>-domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/l351Y/F405A/Y407V, em que o IFNAR2 ECD é operacionalmente acoplado por meio de uma sequência (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub> a um domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/l351Y/F405A/Y407V.

**[0428]** RSLV-606 (SEQ ID NO: 52) tem a configuração: Sequência Líder (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>-domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W, em que o IFNAR1 ECD é operacionalmente acoplado por meio de uma sequência (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub> a um domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W.

**[0429]** RSLV-608 (SEQ ID NO: 56) tem a configuração: Sequência Líder (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W, em que o IFNAR1 ECD é operacionalmente acoplado a um domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W.

**[0430]** RSLV-611 (SEQ ID NO: 54) tem a configuração: Sequência Líder (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR2 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>-domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/l351Y/F405A/Y407V, em que o IFNAR2 ECD é operacionalmente acoplado por meio de uma sequência (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub> a um domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/l351Y/F405A/Y407V.

**[0431]** RSLV-613 (SEQ ID NO:58) tem a configuração:

Sequência Líder (MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR2 ECD-domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/I351Y/F405A/Y407V, em que o IFNAR2 ECD é operacionalmente acoplado por meio de uma sequência (Gly<sub>4</sub>Ser) a um domínio Fc (216-447) com mutações C220S/P238S/P331S/T350V/I351Y/F405A/Y407V.

**[0432]** Os construtos de receptor de interferon Fc da invenção também pode ser gerado com o uso de técnicas de clonagem convencionais bem conhecidas na técnica, por exemplo, preparando-se cassetes modulares de cada componente dos construtos de receptor de interferon Fc (por exemplo, INFAR ECD, domínio ligante, Fc) com sítios de enzima de restrição compatíveis para permitir o fechamento e troca de domínio. Um polinucleotídeo que codifica cada componente dos construtos de receptor de interferon Fc (por exemplo, INFAR ECD, domínio ligante, imunoglobulina Fc) pode ser prontamente obtido amplificando-se o componente de interesse com o uso de reação de cadeia de polimerase (PCR) a partir de uma biblioteca de cDNA adequada. Por exemplo, as sequências de nucleotídeo de comprimento total de INFAR ECD humano, domínio ligante e imunoglobulina Fc podem ser amplificadas a partir de cDNA iniciado aleatoriamente e iniciado por dT oligo derivado de RNA total pancreático humano comercialmente disponível com o uso de sequência específica de iniciadores 5' e 3' com base nas sequências publicadas do componente que é amplificado.

**[0433]** Os ligantes (por exemplo, ligantes (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>) podem ser gerados por sobreposição de PCR com o uso de métodos de rotina, ou através de síntese direta com o uso de serviços comercialmente disponíveis e projetados para

ter saliências ou serem brutos para facilitar a clonagem subsequente para permitir a fusão com outros domínios de interesse.

## **EXEMPLO 2**

### **Expressão Transiente de Receptores de Interferon Solúveis**

**[0434]** Para a expressão transiente, pares de vetores de expressão que contêm os construtos Fc de receptor de interferon ECD do Exemplo 1 foram cotransfectados em células de CHO-S. Por exemplo, RSLV-601 e RSLV-604; RSLV-602 e RSLV-603; RSLV-606 e RSLV-611; e RSLV-608 e RSLV-613 foram cotransfectados em células de CHO-S.

**[0435]** Plasmídeos obtidos a partir de GeneArt foram transformados em *E. coli* competente DH10B e as culturas expandidas sob seleção de ampicilina. O DNA plasmidial foi subsequentemente isolado das culturas com o uso de kits QIAGEN plasmid plus maxi.

**[0436]** As transfecções foram realizadas com o uso do Sistema de Expressão de CHO FreeStyle MAX obtido a partir da Life Technologies. Um dia antes da transfecção, as células de CHO-S foram semeadas em uma densidade de  $5 \times 10^5$  células/ml em 100 ml de meio de expressão de CHO FreeStyle suplementado com 8 mM de L-glutamina; os frascos foram subsequentemente colocados em um agitador orbital que gira a 120-135 rpm e incubados de um dia para o outro em uma incubadora de 8 % de CO<sub>2</sub> a 37 °C. No dia da transfecção, as células de CHO-S foram colhidas, então, semeadas novamente em uma densidade de  $1 \times 10^6$  de células/ml em 100 ml de Meio de Expressão de CHO FreeStyle suplementado com 8 mM de L-glutamina. 1:1 as cotransfecções foram realizadas. 62,5 µg de RSLV-601 e 62,5 µg de RSLV-604; e 62,5 µg de RSLV-602 e

62,5 µg ou RSLV-603 foram adicionados em OptiPRO SFM com um volume final de 2 ml, e misturados por inversão repetida. Em um tubo separado, 125 µl de reagente de transfecção FreeStyle MAX foram misturados com 1875 µl de OptiPRO SFM e misturados por inversão repetida. O reagente de transfecção FreeStyle MAX diluído foi, então, imediatamente adicionado à solução de DNA plasmidial diluída (volume total = 4 ml); a solução resultante foi misturada gentilmente por inversão e permitiu-se que os complexos se formassem por 10 minutos em temperatura ambiente. A mistura de transfecção foi, então, lentamente adicionada à cultura de 100 ml de células de CHO-S enquanto se agita gentilmente o frasco. De modo semelhante, 37,5 µg de RSLV-606 e 37,5 µg de RSLV-611; e 37,5 µg de RSLV-608 e 37,5 µg de RSLV-613, foram cotransfectados em 60 ml de culturas de CHO-S.

**[0437]** As culturas foram incubadas em uma plataforma de agitador orbital (120-135 rpm) a 37 °C em uma incubadora de 8 % de CO<sub>2</sub>. Após 7 dias de crescimento, as células foram colhidas por centrifugação (1000 rpm por 10 min) e o meio condicionado foi recuperado e filtrado por passagem através de uma membrana de 0,22 µm.

**[0438]** Cada meio de cultura clarificado (RSLV-601/604, RSLV-602/603, RSLV-606/611 e RSLV-608/613 cotransfectado) foi purificado passando-se através de uma coluna de proteína-A (Bio-Rad BioScale Mini Protein A, nº de Catálogo 7324600) e lavado com 10 volumes de coluna de tampão de PBS a pH 7,2. O material ligado foi eluído com 5 volumes de coluna de tampão de citrato em pH 3,6 com cada fração neutralizada com TRIS a pH 11. As frações que contêm

proteína foram agrupadas e balanceadas em PBS por diálise com o uso de uma unidade de diálise MWCO de 10 k.

**[0439]** Análise de Western Blot: A expressão dos receptores de interferon solúveis foi ensaiada por análise de Western Blot padrão. Com base na concentração de proteína estimada, 4 $\mu$  g de proteína foram carregados em cada faixa e as amostras eletroforisadas em 4-20 % de gel de gradiente de Tris Glicina Novex sob condições de desnaturação +/- agente de redução (R, NR). As amostras de IFNAR1 rhu e rhu IFNAR2 purificadas (Sino Biological, n° de Catálogo 13222-H08H e 10359-H08H) foram executadas como controles. As duplicatas de gel foram preparadas e cada gel continha uma faixa única de padrões de peso molecular. Após a eletroforese, as proteínas foram manchadas em nitrocelulose e as manchas subsequentemente bloqueadas por incubação em Tampão de Bloqueio Odyssey por 1 h. A Mancha 1 foi, então, sequencialmente exposta a: 0,1  $\mu$ g/ml de anticorpo humano anti IFNAR1 de cabra policlonal (R&D Systems, n° de Catálogo AF245) e uma diluição de 1:10000 de IgG anti cabra de burro conjugado Dylight 800 Rockland, n° de Catálogo 605-745-002). A Mancha 2 foi sequencialmente exposta a 1  $\mu$ g/ml de anti IFNAR2 humano de ovelha policlonal (R&D Systems, n° de Catálogo AF4015) e uma diluição de 1:50000 de IgG Anti-Ovelha de Burro AffiniPure Conjugado de Alexa Fluor 680 (Jackson, n° de Catálogo 713-625-147). As manchas foram imageadas com o uso de um Licor Odyssey.

**[0440]** Observou-se que a expressão dos receptores de interferon solúveis RSLV 601-604 e RSLV 602-603 foi executada ligeiramente maior que o peso molecular previsto,

possivelmente devido a glicosilação das proteínas (dados não mostrados).

**[0441]** SDS-PAGE, Azul de Coomassie: Os receptores de interferon solúveis foram purificados, eletroforizados e visualizados com o uso de azul de Coomassie. As frações geradas durante as purificações de Proteína A de meio condicionado colhidas a partir de cotransfecções de RSLV 601-604, RSLV 602-603, e RSLV 608-613 em células de CHO-S foram visualizadas por SDS-PAGE com manchamento de Azul de Coomassie. 15 µl de cada amostra foram diluídos com 5 µl de Tampão de Carregamento de Proteína 4X e calor desnaturado. As amostras foram aplicadas a 4-20 % de géis de gradiente de Tris Glicina e corados com coloração Simply Blue Safe após a eletroforese, e imageadas com o uso de um Licor Odyssey. Cada gel teve uma faixa única de padrões de MW para referência.

**[0442]** As frações positivas identificadas foram agrupadas e balanceadas em PBS por diálise com o uso de um cassete de diálise MWCO de 10k. As estimativas de concentração de proteína foram determinadas por valores de OD<sub>280</sub>. 500 ng de cada receptor de interferon solúvel (RSLV 601-604, RSLV 602-603, e RSLV 608-613) +/- agente de redução foram aplicadas a 4-20 % de gel de gradiente de Tris Glicina Novex e corados com coloração Simply Blue Safe após eletroforese, e imageados com o uso de Licor Odyssey.

**[0443]** Uma banda maior foi detectada no material de partida e em frações 2-5 do receptor de interferon solúvel de RSLV 602-603 purificado (dados não mostrados). A massa teórica do receptor de interferon solúvel RSLV-602-603 é de 130.754 Daltons e foi executada mais que o previsto em SDS-

PAGE possivelmente devido à glicosilação. De modo semelhante, uma banda maior foi detectada no material de partida e em frações 2-4 do receptor de interferon solúvel de RSLV 601-604 purificado (dados não mostrados). A massa teórica do receptor de interferon solúvel RSLV-601-604 é de 130.754 Daltons e foi executada mais que o previsto em SDS-PAGE possivelmente devido à glicosilação. Resultados similares foram obtidos para RSLV-608-613, bem como RSLV-606 e RSLV-611 (dados não mostrados). As frações reduzidas e não reduzidas de RSLV 608-613 purificado de Proteína A foram submetidas a análise de SDS-PAGE e a identidade e o peso molecular de RSLV 608-613 expressados em sobrenadantes de CHO foram verificados por western blot com o uso de anticorpos anti-IFNAR (dados não mostrados).

### **EXEMPLO 3**

#### **Inibição de Atividade de IFN $\alpha$**

[0444] Os receptores de interferon solúveis foram avaliados quanto a suas habilidades para inibir a produção de fosfatase alcalina secretada induzida por IFN $\alpha$  (SEAP) em células HEK-Azul  $\alpha/\beta$ .

[0445] Células HEK-Azul IFN- $\alpha/\beta$  (Invivogen, nº de Catálogo hkb-ifnab) produzem e secretam SEAP em resposta ao estímulo por IFN- $\alpha$  ou IFN- $\beta$ . Para avaliar a inibição da atividade de IFN- $\alpha$ , foram preparadas réplicas de titulações de inibidores (RSLV 601-604, RSLV 602-603 e controle de IFN $\alpha$  anti-humano) em uma placa de 96 poços. Uma concentração fixa de IFN $\alpha$  (0,2 ng/ml de concentração final) foi adicionada aos poços. As células HEK-Azul IFN- $\alpha/\beta$  foram, então, adicionadas à placa em 50000 células/poço e as placas foram incubadas por 20-24 horas a 37 °C em 5 % de

CO<sub>2</sub>. 20 µl de sobrenadante de célula foram, então adicionados a 180 µl de reagente QUANTI-Azul em uma placa de 96 poços de cultura de tecido, e incubados por 1-3 h a 37 °C. A atividade de SEAP foi, então, detectada medindo-se a absorbância a 620 nm.

**[0446]** Os ensaios de inibição de atividade de IFN $\alpha$  foram realizados em triplicata. Como mostrado na Figura 2, tanto RSLV 601-604 quanto RSLV 602-603 tiveram a capacidade para inibir a produção de SEAP induzida por IFN $\alpha$  em uma extensão semelhante como a molécula de controle anti-IFN $\alpha$ . RSLV 601-604 teve um valor de IC<sub>50</sub> de 0,534 nM, RSLV 602-603 teve um valor de IC<sub>50</sub> de 0,461 nM, e o controle de anti-IFN $\alpha$  teve um valor de IC<sub>50</sub> de 0,138 nM.

#### **EXEMPLO 4**

##### **Inibição de Atividade de IFN $\beta$**

**[0447]** Os receptores de interferon solúveis foram avaliados quanto a suas habilidades para inibir a produção de fosfatase alcalina secretada induzida por IFN $\beta$  (SEAP) em células HEK-Azul  $\alpha/\beta$ .

**[0448]** Células HEK-Azul IFN- $\alpha/\beta$  (Invivogen, n° de Catálogo hkb-ifnab) produzem e secretam SEAP em resposta ao estímulo por IFN- $\alpha$  ou IFN- $\beta$ . Para avaliar a inibição da atividade de IFN- $\beta$ , foram preparadas réplicas de titulações de inibidores (RSLV 601-604, RSLV 602-603 e controle de IFN $\beta$  anti-humano) em uma placa de 96 poços. Uma concentração fixa de IFN $\beta$  (5 pg/ml de concentração final) foi adicionada aos poços. As células HEK-Azul IFN- $\alpha/\beta$  foram, então, adicionadas à placa em 50000 células/poço e as placas foram incubadas por 20-24 horas a 37 °C em 5 % de

CO<sub>2</sub>. 20 µl de sobrenadante de célula foram, então adicionados a 180 µl de reagente QUANTI-Azul em uma placa de 96 poços de cultura de tecido, e incubados por 1-3 horas a 37 °C. A atividade de SEAP foi, então, detectada medindo-se a absorbância a 620 nm.

**[0449]** Quatro réplicas dos ensaios de inibição de atividade de IFN $\beta$  foram realizadas. Como mostrado na Figura 3, tanto RSLV 601-604 quanto RSLV 602-603 tiveram a capacidade para inibir a produção de SEAP induzida por IFN $\beta$  em uma extensão maior que a molécula de controle anti-IFN $\beta$ . RSLV 601-604 teve um valor de IC<sub>50</sub> de 0,020 nM, RSLV 602-603 teve um valor de IC<sub>50</sub> de 0,015 nM, e o controle de anti-IFN $\beta$  teve um valor de IC<sub>50</sub> de 0,059 nM.

#### **Exemplo 5**

##### **Impacto de Comprimento de Ligante na Inibição de Atividade de IFN- $\alpha$**

**[0450]** O impacto do comprimento de ligante sobre a habilidade dos receptores de interferon solúveis para inibir IFN- $\alpha$  foi ensaiada de acordo com os métodos descritos no Exemplo 3. Os inibidores usados no ensaio foram RSLV 601-604, RSLV 606-611, RSLV 608-613 e controle de IFN $\alpha$  anti-humano. RSLV 601-604 tem um ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>; RSLV 606-611 tem um ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, e RSLV 608-613 não inclui um domínio ligante.

**[0451]** Os ensaios de inibição de atividade de IFN $\alpha$  foram realizados duas vezes. Como mostrado na Fig. 4, todos os construtos tiveram a capacidade para inibir a produção de SEAP induzida por IFN $\alpha$ , embora os construtos sem ligantes ou ligantes encurtados parecessem ser mais potentes. Por exemplo, RSLV 601-604 teve um valor de IC<sub>50</sub> de 1,051 nM,

RSLV 606-611 teve um valor de  $IC_{50}$  de 0,835 nM, e RSLV 608-613 teve um valor de  $IC_{50}$  de 0,375. O controle de IFN $\alpha$  anti-humano teve um valor de  $IC_{50}$  de 0,640 nM. Quando os construtos com ligantes diferentes foram comparados entre si, observou-se que a afinidade e a potência de ligação de IFN- $\alpha$  aumentou conforme o comprimento de ligante diminuiu.

#### **Exemplo 6**

##### **Impacto de Comprimento de Ligante na Inibição de Atividade de IFN- $\beta$**

[0452] O impacto do comprimento de ligante sobre a habilidade dos receptores de interferon solúveis para inibir IFN- $\beta$  foi ensaiada de acordo com os métodos descritos no Exemplo 4. Os inibidores usados no ensaio foram RSLV 601-604, RSLV 606-611, RSLV 608-613 e controle de IFN $\alpha$  anti-humano. RSLV 601-604 tem um ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>; RSLV 606-611 tem um ligante (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>, e RSLV 608-613 não inclui um domínio ligante.

[0453] Os ensaios de inibição de atividade de IFN $\beta$  foram realizados duas vezes. Como mostrado na Fig. 5, todos os construtos tiveram a capacidade para inibir a produção de SEAP induzida por IFN $\beta$  em uma extensão maior que a molécula de controle anti-IFN $\beta$ . RSLV 601-604 teve um valor de  $IC_{50}$  de 0,011 nM, RSLV 606-611 teve um valor de  $IC_{50}$  de 0,015 nM, e RSLV 608-613 teve um valor de  $IC_{50}$  de 0,010. O controle de IFN $\beta$  anti-humano teve um valor de  $IC_{50}$  de 0,043 nM. Quando os construtos com ligantes diferentes foram comparados entre si, observou-se que o comprimento de ligante não teve um impacto sobre a afinidade e a potência de ligação de IFN- $\beta$ .

#### **Exemplo 7**

**Impacto de Construtos de Receptor de Interferon Solúvel em uma inibição de expressão genética de interferon induzida por soros de SLE em PBMC**

[0454] Para avaliar se a expressão genética de interferon (IFN) poderia ser inibida pelos construtos de receptor de interferon solúvel, os genes regulados por interferon foram induzidos em células mononucleares de sangue periférico (PBMC) obtidas a partir de um voluntário saudável com o uso de soro de lúpus eritematoso sistêmico (SLE) de pacientes que foram anteriormente identificados como assinatura positiva de gene de IFN. Por exemplo, um substituto de três genes (HERC5, EPSTI, e CMPK2) (métrica de assinatura de interferon (ISM)) para a assinatura de interferon (IS) pode ser usado como um biomarcador para distinguir pacientes com SLE em características sorológicas (Kennedy et al., *Lupus Science and Medicine*, 2015; 2:e000080. Doi10.1136/lupus-2014-000080, cujos conteúdos inteiros são incorporados no presente documento a título de referência).

*Descongelamento de PBMC*

[0455] PBMC de um único voluntário saudável foram descongelados de acordo com o seguinte protocolo: Meios completos de RPMI foram feitos adicionando-se 10 % de FBS inativado por calor e 1 % de pen/strep. Nove ml de RPMI completo foram aliquotados em um cone de 15 ml para cada criofrasco a ser descongelado. Cada criofrasco foi parcialmente submerso em um banho de água a 37 °C e movido para frente e para trás para descongelar parcialmente o frasco. O frasco foi, então, removido do

banho de água e o exterior foi pulverizado com 70 % de etanol. O criofrasco foi, então, desencapado e 1 ml de RPMI completo foi adicionado ao frasco por gotejamento. Os PMBC descongelados foram, então, transferidos para a alíquota de 9 ml de RPMI completo. As células de PBMC em RPMI completo foram, então, centrifugadas a 300xg por 7-10 minutos a temperatura ambiente. O sobrenadante foi removido das células e as células foram suspensas em RPMI completo a  $2 \times 10^6$  de células/ml. As células foram, então, transferidas a um frasco de cultura de tecido de 25 ml e permitiu-se que o mesmo repousasse de um dia para o outro em 5 % de CO<sub>2</sub> a 37 °C.

*Estímulo de PBMC com Soros de Paciente de SLE +/- Inibidores de RSLV*

**[0456]** PBMC foram estimulados com soros de paciente de SLE a partir de seis pacientes (com ou sem o inibidor de RSLV 608-613 ou com ou sem o inibidor de RSLV601-604) de acordo com o seguinte protocolo: Os soros de paciente de SLE foram pré-incubados com o inibidor de RSLV adicionando-se 15µ g de RSLV 608-613 (27 µl de RSLV-608-613 a 555 µg/ml) ou 15 µg de RSLV 601-604 (50 µl de RSLV 601-604 a 306 µg/ml) a 200 µl de soros de paciente de SLE em poços em duplicata de uma placa de 24 poços. Para soros de paciente de SLE sem inibidores, 27µ l de RPMI completo foram adicionados a 200µ l de soros de paciente de SLE para duplicar os poços de uma placa de 24 poços. As amostras foram misturadas gentilmente e incubadas por 30 minutos a 37 °C. Durante a incubação de 30 minutos, PBMC foram colhidos a partir dos frascos de cultura de tecido de 25 ml

e centrifugados para pélete. Os PBMC foram contabilizados e ressuspensos em  $2 \times 10^7$  de células/ml em RPMI completo. Os PBMC ressuspensos foram adicionados a poços que contêm o soro de SLE e incubados por seis horas em 5 % de  $\text{CO}_2$  a 37 °C.

*Preparação de RNA a partir de PBMC estimulado com o uso de Mini Kit RNeasy Plus*

**[0457]** Após a incubação dos PBMCs com ou sem os construtos de RSLV, RNA do PBMC estimulado foi preparado com o uso do Mini Kit RNeasy® Plus da Qiagen®, de acordo com o protocolo do fabricante. PBMC foram colhidos a partir de cada poço da placa de 24 poços em tubos Eppendorf de 1,5 ml e centrifugados por 2 minutos a 1000xg para peletizar as células. O sobrenadante foi aspirado a partir dos tubos e as células peletizadas foram retidas. Qualquer PBMC restante nos poços da placa de 24 poços foram lisadas com 350 µl de tampão RLT plus. Os lisados de célula foram, então, adicionados ao pélete de célula adequada e vortexados por 30 segundos. O lisado homogeneizado foi transferido para uma coluna de giro Eliminadora de gDNA e colocado em um tubo de coleta de 2 ml. Os tubos foram centrifugados por 30 segundos a  $\geq 8000xg$  ( $\geq 10000$  rpm). O fluxo atravessante foi salvo e a coluna foi descartada. 350 µl de 70 % de etanol foram adicionados ao fluxo atravessante e misturados em poço por pipetagem. 700 µl da amostra, incluindo qualquer precipitado foram imediatamente transferidos para uma coluna de giro RNeasy e colocados em um tubo de coleta de 2 ml. Os tubos foram centrifugados por 15 segundos a  $\geq 8.000xg$  e o fluxo atravessante foi descartado. 700 µl de tampão RW1 foram adicionados à coluna

de giro RNeasy Mini (em um tubo de coleta de 2 ml), as tampas foram fechadas, e os tubos foram centrifugados por 15 segundos a  $\geq 8.000xg$ . O fluxo atravessante foi descartado. 500 $\mu$  l de tampão RPE foram adicionados à coluna de giro RNeasy Mini (em um tubo de coleta de 2 ml), as tampas foram fechadas, e os tubos foram centrifugados por 15 segundos a  $\geq 8.000xg$ . O fluxo atravessante foi descartado. 500 $\mu$  l de tampão RPE foram adicionados à coluna de giro RNeasy Mini (em um tubo de coleta de 2 ml), as tampas foram fechadas, e os tubos foram centrifugados por 2 minutos a  $\geq 8.000xg$ . O fluxo atravessante foi descartado. A coluna de giro RNeasy foi, então, colocada em um novo tubo de coleta de 2 ml e centrifugada em velocidade total por 1 minuto para secar adicionalmente a membrana. A coluna de giro RNeasy foi, então, colocada em um novo tubo de coleta de 1,5 ml e 30  $\mu$ l de água isenta de RNase foi adicionada diretamente à membrana de coluna de giro. As tampas foram fechadas e os tubos foram, então, centrifugados por 1 minuto a  $\geq 8.000xg$  para eluir o RNA.

#### *Síntese de cDNA*

**[0458]** O RNA derivado dos PBMCs tratado com ou sem os construtos de RSLV foi convertido em cDNA, conforme o seguinte: O cDNA de primeira cepa foi gerado a partir do RNA isolado (como descrito acima) com o uso do kit de síntese de cDNA SuperScript VILO (Life Technologies). O cDNA foi sintetizado a partir de 10 ng de RNA em uma reação de 20 $\mu$  l. Um controle sem transcriptase reversa também foi realizada para cada amostra. O RNA foi quantificado com base na absorbância a 260 nm em um espectrofotômetro

Nanodrop 2000 (ThermoFisher) com o uso de um fator de conversão de  $1_{A260} = 40\mu\text{g/ml}$ . 10 ng de RNA foram usados como entrada para síntese de cDNA.

**[0459]** A mistura de reação de cDNA foi preparada para todas as reações a serem executadas. A mistura para um única reação consiste em:  $4\mu\text{ l}$  de Mistura de Reação 5X VIL0,  $2\mu\text{ l}$  de Mistura de Enzima 10X, e  $10\mu\text{ l}$  de água de grau molecular. A mistura de Reação suficiente carece da mistura de Enzima 10X foi preparada para o uso com uma amostra de RNA a partir de cada amostra (amostra de paciente com ou sem o inibidor RSLV, controle de RNA positivo de IFN e o controle de RNA negativo de IFN). A placa de reação de cDNA foi colocada no gelo, e para cada reação  $16\mu\text{ l}$  da mistura de reação adequada foi adicionada ao poço desejado de uma placa de 96 poços de QPCR.  $4\mu\text{ l}$  de RNA foram adicionados a cada poço de reação e misturados por pipetagem para cima e para baixo diversas vezes. Os poços foram capeados e a placa foi transferida para um ciclador térmico e incubada a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 10 minutos, seguido por  $42\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 1 hora, seguido por  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  por cinco minutos.  $80\mu\text{ l}$  de água isenta de RNase foram adicionados a cada reação de cDNA e misturados por pipetagem para cima e para baixo diversas vezes.

#### *Medição de QPCR de Assinatura de Interferon*

**[0460]** QPCR (Taqman) foi usado para medir os níveis de três genes induzíveis por interferon (HERC5, EPSTI1, e CMPK2) e três genes de referência (HPRT1, GUSB, e TFRC) presentes nos cDNAs preparados acima.  $1\mu\text{ l}$  de  $1\text{ mM}$  de corante de referência ROX (fornecido com Mistura de

Brilliant Multiplex Masters) foi adicionado a 500 µl de água para produzir uma solução de estoque de 2 µM. A mistura de reação de QPCR foi preparada para todas as reações.

**[0461]** A mistura de reação de QPCR foi dividida em sete alíquotas com mistura de reação suficiente para cada um dentre os seis conjuntos de iniciador/sonda (sequências mostradas abaixo) mais uma alíquota adicional de mistura para um conjunto sem controles de RT. Um único conjunto de iniciador/sonda foi adicionado a cada alíquota. A concentração de estoque dos conjuntos de iniciador e sonda foi de 40X. Portanto, 0,625 µl de iniciador/sonda foi usado para cada 25 µl de reação. Um conjunto de iniciador e sonda foi preparado para cada um dos seis genes e um único conjunto de iniciador/sonda foi preparado para os poços de controle sem RT. 20 µl de cada mistura de reação foram transferidos para os poços de uma placa de 96 poços de QPCR. 5 µl de cada amostra de cDNA foram carregados nos poços de QPCR que contêm cada mistura de iniciador/sonda, e misturados completamente por pipetagem para cima e para baixo. Todos os poços foram capeados com capas de tira de QPCR, e a placa foi ligeiramente girada a 1000 rpm. A placa foi carregada em um instrumento QPCR Mx3005p e executada de acordo com as seguintes condições de ciclagem: 95 °C por 10 minutos, seguidos por 40 ciclos de: 95 °C por 15 segundos e 60 °C por 1 minuto. As seguintes configurações de detecção foram usadas: os dados foram coletados com o uso de FAM, e conjuntos de filtros ROX no fim de cada etapa de 60 °C (configurações de ganho de filtro: ROX x 1, FAM x 8).

/56-FAM/CCA TTG TCA /ZEN/TAT ACC CGG TTC AGC  
 Sonda TFRC CT/3IABkFQ/  
 Iniciador 1 TFFATC TAC AGC AAG TTT CAT CTC CA  
 Iniciador 2 TFFCA AGC TAG ATC AGC ATT CTC TAA C

Sonda HPRT1 /56-FAM/TCC ATT CCT /ZEN/ATG ACT GTA GAT TTT ATC AGA  
 CTG AAG A/3IABkFQ/

Iniciador

HPRT1 CCA ATT ACT TTT ATG TCC CCT GTT

Iniciador

HPRT1 CAT CAA AGC ACT GAA TAG AAA TAG TGA

Sonda GUSB /56-FAM/TGC AGG GTT /ZEN/TCA CCA GGA TCC AC/3IABkFQ/  
 Iniciador 1 GU GTT TTT GAT CCA GAC CCA GAT G  
 Iniciador 2 GU GCC CAT TAT TCA GAG CGA GTA

Sonda CMPK2 /56-FAM/ATG CCA CGG /ZEN/GTA AAA CCA CGG T/3IABkFQ/  
 Iniciador 1 CMF AGG ACA GCC TTA AGT GAA TCT G  
 Iniciador 2 CMF GCC CAA AAC AGA TCC AGA AAG

Sonda HERC5 /56-FAM/ATA CCC AAC /ZEN/AAG CTC AGC CAC CA/3IABkFQ/  
 Iniciador 1 HEF CCC AAA TCA GAA ACA TAG GCA AG  
 Iniciador 2 HEF TCA ACA CAG AAT GAG CTA AGA CC

Sonda EPSTI1 /56-FAM/AGA GCC AAA /ZEN/ATC CAC CAG ACT GAA CA/3IABkFQ/  
 Iniciador 1 EPS: TCC AAC AGC CTC CAG ATT G  
 Iniciador 2 EPS: GTG AAT TAC TGG AAC TGA AAC GG

### *Análise de Dados*

**[0462]** Os dados de QPCR foram, então, analisados. Os valores de limite de ciclo (Ct) para cada reação de QPCR foram obtidos com o uso de software MxPro versão 4.10. Os valores de fluorescência de limite foram estabelecidos

automaticamente pelo software com limite com base em amplificação, linha de base adaptativa e opções médias móveis verificadas. Para cada amostra a expressão relativa escalonada de  $\log_2$  de genes regulados por IFN foi calculada como a média Ct dos 3 genes regulados por IFN (CMPK2, HERC5, e EPSTI1) menos a média Ct dos 3 genes de referência (GUSB, HPRT1, e TFRC). Essa quantidade foi multiplicada por -1 para gerar a direcionalidade correta para o valor.

#### *Sumário*

**[0463]** Como mostrado na Figura 6, RSLV-601-604 inibiu a expressão genética de interferon induzida por soros de SLE em PBMC a partir de cada um dos seis pacientes de SLE. De modo semelhante, RSLV 608-613 também inibiu soros de paciente de SLE de induzirem estímulo de gene de interferon (Fig. 7). Esses dados demonstram que os construtos de receptor de interferon solúvel são eficazes na inibição das citocinas em soro de SLE que são responsáveis por induzir a expressão de gene de interferon.

\*\*\*\*\*

**[0464]** Embora a invenção tenha sido particularmente mostrada e descrita com referência a uma modalidade preferida e diversas modalidades alternantes, será entendido pelos elementos versados na técnica relevante que diversas alterações na forma e detalhes podem ser feitas no presente documento sem se afastar do espírito e do escopo da invenção.

**[0465]** Todas as referências, patentes depositadas e pedidos de patente citados no corpo do presente relatório descritivo são incorporados em sua totalidade ao presente documento a título de referência, para todos os propósitos.

**Tabela 1: LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS**

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
1	RSLV-601 Líder-IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc (aa216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSESVGNVTFVSFDYQKTGMDNWKLSGCQNITS TKCNFSSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPNGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKLPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGGSGGGGGSGGGGGSEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYVLPVPPSRDELTKNQVSLCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2	RSLV-602 Líder-IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser)4- IgG1 Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSDPDYTDSECTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFP SIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNFYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGGGSGGGGGSEPKSSDKTHT CPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYVLPVPPSRDELTKNQVSLCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
3	RSLV-603 Líder-IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSVGNVTFVDFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEINIYSRHKIYKLSPETTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPNGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKLPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
4	RSLV-604 Líder-IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- IgG1 Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, e ZW1 Cadeia A mutações T350V, L351Y, F405A, Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISL RNFRLSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIMSFEPPEFEIVGF'TNHINVMVKFPSSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNFYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEPKSSDKTHT CPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
5	IFNAR1 ACESSO NP_000620	MMVVLLGATTLVVLVAVAPWVLSAAAGGKNLKSPPQKVEV DIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFVFDYQKTGMDNWIKL SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSW YEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKD SVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIEINIYSRHKIY KLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENE LPPPENIEVSVQONQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF KRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVPQNVFQKGIYL LRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNA ERKIIIEKKTDTVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKS SVFSDAVCEKTKPGNTSKIWLIVGICIALFALPFVIYA AKVFLRCINIVFFPSPKPSSSIDYFSEQPLKNLLST SEEQIEKCFIIEENISTIATVEETNQTDDEHKKYSSQTS QDSGNYSNEDESESKTSEELQQDFV
6	IFNAR2 ACESSO NP_997468	MLLSQNAFIFRSLNVLVMVYISLVFGISYDSDPDYTD CTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKP EDLKVVKNCANTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFS GNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTHINVMV KFP SIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMS GNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCT LLPPGQESESAESAIGGIITVFLIALVLTSTIVTLKW IGYICLRNSLPKVLNHFHFLAWPFNLPPLLEAMDMVEV IYINRKKKVWDYNYDDESDSDTEAAPRTSGGGYTMHGL TVRPLGQASATSTESQLIDPESEEEPDLPEDVELPTM PKDSPQQLELLSGPCERRKSPLQDPFPEEDYSSTEGSG GRITFNVDLNSVFLRVLDDESDSDDLEAPLMLSSHLEEM VDPEDPDNVQSNHLLASGEGTQPTFPSPSSEGLWSEDA PSDQSDTSESDVDLGDGYIMR

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
7	IFNAR1 Domínio extracelular (com sequência de sinal)	MMVVLLGATTLVVLVAVAPWVLSAAAAGGKNLKSPQKVEV DIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSFYQKTGMDNWIKL SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSW YEVDSTPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKD SVMWALDGLSFTYSLLIWKNSSGVEERIEINIYSRHKIY KLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENE LPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF KRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYL LRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSL SDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNA ERKIIIEKKTDTVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKS SVFSDAVCEKTKPGNTSK
8	IFNAR2 Domínio extracelular (com sequência de sinal)	MLLSQNAFIFRSLNLVLMVYISLVFGISYDSDPDYDDES CTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKP EDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYTVVLEGF GNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMV KFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMS GNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCT LLPPGQESESAESAK
9	IgG1 Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP ASIEKTIISKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLT LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFA LVSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMSVMEALHNHYTQKSLSL SPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
10	IgG1 Fc (aa216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP ASIEKTTISKAKGQPREPQVYVLPSPSRDELTKNQVSLLC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
11	IFNAR1 (aa28- 436)	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHIISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQONQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAFILKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIIFWENTSNAERKIIIEKKTDTVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSK
12	IFNAR2 (aa27- 243)	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAK
13	Sequência Líder	MDWTWRILFLVAAATGTHA
14	Sequência líder VK3LP	METPAQLLFLLLLWLPDITG
15	(Gly4Ser)4	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
16	(Gly4Ser)3	GGGGSGGGGSGGGGS
17	(Gly4Ser)5	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
18	Ligante NLG	VDGASSPVMVSSPSVQDI
19	ligante	LEA(EAAAK) <sub>4</sub> ALEA(EAAAK) <sub>4</sub> ALE

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
20	IgG1 Fc (dobradiça SCC)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
21	domínio Fc de IgG1 (dobradiça SSS)	EPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
22	domínio Fc de IgG1 com P238S (dobradiça SCC)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
23	domínio Fc de IgG1 com P331S	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
24	domínio Fc de IgG1 com SSS, P238S e P331S	EPKSSDKTHTSPPSPAPPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
25	domínio Fc de IgG1 com SCC, P238S e P331S	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP ASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
26	Domínio Fc de IgG1 humana (tipo selvagem)	EPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
27	ligante	GGSG
28	ligante	GSAT
29	sítio de consenso de glicosilação ligada a O	CXXGGT/S-C
30	sítio de consenso de glicosilação ligada a O	NST-E/D-A

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
31	sítio de consenso de glicosilação ligada a O	NITQS
32	sítio de consenso de glicosilação ligada a O	QSTQS
33	sítio de consenso de glicosilação ligada a O	D/E-FT-R/K-V
34	sítio de consenso de glicosilação ligada a O	C-E/D-SN
35	sítio de consenso de glicosilação ligada a O	GGSC-K/R

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
36	IFNAR1 (sem sequência de sinal)	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQONQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAFKRNPNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKIWLIVGICI ALFALPFVIYAAKVFLRCINYVFFPSLKPSSSIDEYFS EQPLKNLLSTSEEQIEKCFIENISTIATVEETNQTD EDHKKYSSQTSQDSGNYSNEDESESKTSEELQQDFV
37	IFNAR2 (sem sequência de sinal)	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAIGGIITVFLIA LVLTSTIVTLKWIGYICLRNSLPKVLNPHNFWLAWPPFN LPPLEAMDMVEVIYINRKKKVDYNYDDESDDSDTEAAP RTSGGGYTMHGLTVRPLGQASATSTESQLIDPESEEEEP DLPEVDVELPTMPKDSPPQLELLSGPCERRKSPLQDPF PEEDYSSTEGSGGRITFNVDLNSVFLRVLDDESDDDLE APLMLSSHLEEMVDPEDPDNVQSNHLLASGEGTQPTFP SPSSEGLWSEDAPSDQSDTSESDVDLGDGYIMR
38	(Gly4Ser)2	GGGGSGGGGS
39	(Gly4Ser)1	GGGGS

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
40	RSLV-601 Sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSEFDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQONQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAFKRNPNHLYKWKQIPDCENVKTTQCQVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYVLPVSRD ELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTW PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
41	RSLV-602 Sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCAANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYVLPVSRDEL TKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHN HYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
42	RSLV-603 Sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSEFDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQONQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAFKRNPNHLYKWKQIPDCENVKTTQCQVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFL FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
43	RSLV-604 sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQESSESAESAKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFP PKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYVYPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHN HYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
44	Líder-IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser)2-IgG1 Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELL GGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY VLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFPYSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
45	IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser)2-IgG1 Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W, sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQESSESAESAKGGGGSGGGGSE PKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCL VKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
46	Líder-IFNAR2 (aa27-243) - IgG1 Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYVLPFSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNH YTQKSLSLSPGK
47	IFNAR2 (aa27-243) - IgG1 Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W, sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQESSESAESAKEPKSSDKTHTC PPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAK GQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVVFSCSVMEALHNHNTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
48	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- IgG1 Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSVGNVTFVDFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEINIYSRHKIYKLSPETTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFVQVWLHAFKRNPNHNL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPE LLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIISKAKGQPREPQ VYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
49	IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2-IgG1 Fc (aa216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V, sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSEFDY QKTGMNDNWKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSTPFRKAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNNQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAFKRNPNHLYKWKQIPDCENVKTTQCQVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIEKKTDVTVPNLPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PASIEKTIISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
50	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSVGNVTFVDFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEINIYSRHKIYKLSPETTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPNHNL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTIISKAKGQPREPQVYVYPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
51	IFNAR1 (aa28-436)- IgG1 Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V, sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDY QKTGM DNWIKLSGCQNITSTKCNFSS LKLN VYEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPF RKAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQ NQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAF LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQC VF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIEKKTDVTVPNL KPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTSKEPKSSDKTH TCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISK AKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
52	RSLV-606 Líder- IFNAR1 (aa28- 436)- (Gly4Ser)2- Fc (aa216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSESVGNVTFVDFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEINIYSRHKIYKLSPETTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPE LLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIISKAKGQPREPQ VYVLPQRSDELTKNQVSLCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
53	RSLV-606 Sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSTPFRKAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHI SPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQONQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQIPDCENVKTTQC VF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EII FWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PASIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSL CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
54	RSLV-611 Líder- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIMDSFEPPEFEIVGF'TNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNF'TYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELL GGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY VYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
55	RSLV-611 Sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAEGGGGGSGGGGSE PKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTISKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFAL VSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
56	RSLV-608 Líder- IFNAR1 (aa28- 436)- Fc (aa216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDESVGNVTFSDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEENIYSRHKIYKLSPEPTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQLHAFKRNPNHNL YKWKQIPDCENVKTTQCVPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYVLPVSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWP PVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
57	RSLV-608 Sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQONQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAFKRNPNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKEPKSSDKTH TCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISK AKGQPREPQVYVLPSPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
58	RSLV-613 Líder- IFNAR2 (aa27-243)- Fc (aa 216-447) com mutações C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSDPDYTDSECTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNFTYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSINKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPSRDEL KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
59	RSLV-613 Sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAEPKSSDKTHTC PPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIKAK GQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDFALVSKLTVDKSR WQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
60	Líder- IFNAR1 (aa28- 436)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDESVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEINIYSRHKIYKLSPETTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKT'TVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPNGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
61	IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAFKRNPNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
62	Líder- IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIMSFEPPEFEIVGF <sup>T</sup> NHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNF <sup>T</sup> YII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
63	IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLEYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHN HYTQKSLSLSPGK
64	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSESVGNVTFSDYQKTGMNDWIKLSGCQNITS TKCNFSSKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEENIYSRHKIYKLSPETTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPNHNL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGGSGGGGGSGGGGGSEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLTSLKLTVD KSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
65	IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGM DNWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAF LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EII FWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
66	Líder- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSDPDYTDSECTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIMSFEPPEFEIVGF <sup>T</sup> NHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNF <sup>T</sup> YII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTT <sup>T</sup> PPVLDSDGSFFLTSKLTVDKS RWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
67	IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQSESAESAEGGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDSFFFLYTKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
68	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSVGNTVFSFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEENIYSRHKIYKLSPEPTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF <del>L</del> KRNPNHNL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSGDSFFFLYTKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
69	IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPFPRKAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHI SPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQIPDCENVKTTQC VF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EII FWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLY CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
70	Líder- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIMSFEPPEFEIVGF <sup>T</sup> NHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNF <sup>T</sup> YII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
71	IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGGGSGGGGSE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
72	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSVGNTVFSFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEENIYSRHKIYKLSPEPTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF_LKRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
73	IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSTPFRKAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAFILKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLTSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
74	Líder- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGF'TNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNF'TYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
75	IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGGGSGGGGSE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL TSKLTVDKSRWQQGNVFS <del>CS</del> VMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
76	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDESVGNVTFSDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEENIYSRHKIYKLSPETTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF <del>L</del> KRNPNGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDS <del>GS</del> FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS <del>CS</del> VMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
77	IFNAR1 (aa28-436)- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF <del>S</del> FDY QKTGM <del>D</del> NWIKLSGCQ <del>N</del> ITSTKCNFSS <del>L</del> KLNVYEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFT <del>P</del> FRKAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQ <del>N</del> QNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAF <del>L</del> KRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIEKKTDVTVPNLKLPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD <del>T</del> LMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYK <del>T</del> TPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFS <del>C</del> SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
78	Líder- IFNAR2 (aa27-243)- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSDPDY <del>T</del> DESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTL <del>L</del> YTIMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVK <del>K</del> HKPEIKGNMSGNFTYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKD <del>T</del> LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVS <del>N</del> KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL KNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK <del>T</del> TPV LSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS <del>C</del> SVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
79	IFNAR2 (aa27-243)- domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
80	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDESVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEIENIYSRHKIYKLSPEPTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKT'TVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPNGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLITSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
81	IFNAR1 (aa28-436)- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSTFDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPFPRKAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAFILKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIIFWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD <sup>1</sup> TLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYK <sup>2</sup> TPPVLDSDGSFFL <sup>3</sup> TSKLTVDK SRWQQGNVFS <sup>4</sup> CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	Líder- IFNAR2 (aa27-243)- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSDPDYTDSECTFKISL RNF <sup>5</sup> RSILSWELKNHSIVPTHYTL <sup>6</sup> LYTIMSKPEDLKVVK NCANT <sup>7</sup> TRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVK <sup>8</sup> HKHPEIKGNMSGNF <sup>9</sup> TYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKEPKSCDK <sup>10</sup> THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKD <sup>11</sup> TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVS <sup>12</sup> NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK <sup>13</sup> TPPV LSDSDGSFFL <sup>14</sup> TSKLTVDKSRWQQGNVFS <sup>15</sup> CSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
82	IFNAR2 (aa27-243)- domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDSFFLTSKLTVDKSR WQQGNVFS <sup>CS</sup> VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
83	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDESVGNVTF <sup>S</sup> FDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEIENIYSRHKIYKLSPETTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKT <sup>T</sup> VENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF <sup>L</sup> KRNPGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGGSGGGGGSGGGGGSEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFS <sup>CS</sup> VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
84	IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNYVWLKWDYTYANM TFQVQWLHAFKRNPNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIIFWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SGGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
	Líder- IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSDPDYTDSECTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIMDSFEPPEFEIVGF'TNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNFYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGSEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
85	IFNAR2 (aa27-243) - (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGGGGSGGGSG GGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHN HYTQKSLSLSPGK
86	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSEVGNVTFSDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSSLKLNVEEIKLRIRAEEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEENIYSRHKIYKLSPEPTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPNHNL YKWKQIPDCENVKTTQCVPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGGSGGGGGSGGGGGSEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
87	IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAFKRNPNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIIFWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SGGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
88	Líder- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSDPDYTDSECTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIMSFEPPEFEIVGF'TNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNFYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGGGSGGGGGSEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
89	IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)4- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGGGGSGGGSG GGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
90	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSVGNTVFSFDYQKTGMNDWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEENIYSRHKIYKLSPEPTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF <sup>W</sup> LKRNPNGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
91	IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSTPFRKAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNYVWLKWDYTYANM TFQVQWLHAFKRNPNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
92	Líder- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIMSFEPPEFEIVGF'TNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNFYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
93	IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGGGSGGGGSE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
94	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEENIYSRHKIYKLSPEPTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPNHNL YKWKQIPDCENVKTTQCVPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
95	IFNAR1 (aa28-436)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDY QKTGMNDWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSTPFRKAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAFKRNPNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIIIEKKTDTVPNLPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
96	Líder- IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGF <sup>T</sup> NHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNF <sup>T</sup> YII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
97	IFNAR2 (aa27-243)- (Gly4Ser)2- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGGGSGGGGSE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
98	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEENIYSRHKIYKLSPEPTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPNHNL YKWKQIPDCENVKTTQCVPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
99	IFNAR1 (aa28-436)- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF <sup>S</sup> FDY QKTGM <sup>D</sup> NWIKLSGCQ <sup>N</sup> ITSTKCNFSS <sup>L</sup> KLNVYEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFT <sup>P</sup> FRKAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQ <sup>N</sup> QNYVLKWDYTYANM TFQVQWLHAF <sup>L</sup> KRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EIIFWENTSNAERKIEKKTDVTPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFS <sup>D</sup> AVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD <sup>T</sup> LMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYK <sup>T</sup> TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFS <sup>C</sup> SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
100	Líder- IFNAR2 (aa27-243)- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSDPDY <sup>T</sup> DESCTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTL <sup>L</sup> LYTIMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVK <sup>H</sup> KHPEIKGNMSGNFTYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKD <sup>T</sup> LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVS <sup>N</sup> KNALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK <sup>T</sup> TPPV LSDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS <sup>C</sup> SVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
101	IFNAR2 (aa27-243)- domínio Fc de IgG1 com mutação T366W sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
102	Líder- IFNAR1 (aa28-436)- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFI LRWNRSDESVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITS TKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTP FRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDG LSFTYSLVIWKNSSGVEERIEIENIYSRHKIYKLSPETTY CLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKT'TVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPNGNHL YKWKQIPDCENVKTTQCVPQNVFQKGIYLLRVQASDG NNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYI GAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEKK TDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVC EKTKPGNTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
103	IFNAR1 (aa28-436)- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V sem uma sequência líder	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDY QKTGM DNWIKLSGCQNITSTKCNFSSSLKLNVEEIKLR IRAEKENTSSWYEVDSFTPF RKAQIGPPEVHLEAEDKA IVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSP VHCIKTTVENELPPPENIEVSVQONQNVLKWDTYANM TFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVF PQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAF LLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIY EII FWENTSNAERKIEKKTDVTVPNLKPLTVYCVKAR AHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKD TLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDK SRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
104	Líder- IFNAR2 (aa27-243)- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSDPDYTD ECTFKISL RNFRSILSWELKNHSIVPTHYTL LLYTIMSKPEDLKVVK NCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFS CSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVE EELQFDLSLVIEEQSEGIVKHKHPEIKGNMSGNFYII DKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP KPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LSDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
105	IFNAR2 (aa27-243)- domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V sem uma sequência líder	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPT HYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFE IVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIV KKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVYLEHSD EQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	domínio Fc de IgG1 com mutação T366Y (knob hole 1)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
107	domínio Fc de IgG1 com mutação Y407T (knob hole 1)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LTSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
108	domínio Fc de IgG1 com mutação T366W (knob hole 2)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
109	domínio Fc de IgG1 com mutações T366S, L368A e Y407V (knob hole 2)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
110	IgG4 humana	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPESSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVKDKRVESKYGPPCPSCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLK
111	domínio Fc de IgG4 humana	PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQ REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLK
112	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRT PEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL K

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
113	Domínio Fc representativo proveniente de Dulaglutídeo (S228P, F234A, L235A, L445P (EU) e K478del (Kabat))	AESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLG-
114	IgG4 humana com mutações K196Q, S228P, F296Y, E356K, R409K e H435R mutações de emicizumabe	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYTCNV <del>D</del> HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNRYTQKSLSLSLGK
115	IgG4 humana com mutações K196Q, S228P, F296Y, R409K e K439E mutações de emicizumabe	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYTCNV <del>D</del> HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQESL <del>S</del> SLSLGK
116	domínio Fc de IgG4 humana com mutações F296Y, E356K, R409K, e H435R mutações de emicizumabe	PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSQKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
117	domínio Fc de IgG4 humana com mutações F296Y, R409K e K439E mutações de emicizumabe	PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ <u>YN</u> STYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK <u>LT</u> VDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQ <u>ES</u> LSLSLKG
118	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutações S228P, F296Y, E356K, R409K, H435R, L445P, G446del (EU) e K478del(Kabat) mutações de emicizumabe	ESKYGPPCPP <u>CP</u> PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQ <u>YN</u> STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ <u>EM</u> TKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSK <u>LT</u> VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN <u>RY</u> TQKSLSLSP--
119	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutações S228P, F296Y, R409K, K439E, L445P, G446del (EU) e K478del(Kabat) mutações de emicizumabe	ESKYGPPCPP <u>CP</u> PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQ <u>YN</u> STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSK <u>LT</u> VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQ <u>ES</u> LSLSLSP--

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
120	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutações T350V, T366L, K392L, T394W (zymeworks)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPQEEEMTKNQ VSLTCLLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
121	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutações T350V, L351Y, F405A, Y407V (zymeworks)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSPQEEEMTKNQ VSLTCLLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFALYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
122	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutação T366Y (knob hole 1)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYVTLPPSPQEEEMTKNQ VSLYCLLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
123	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutação Y407T (knob hole 1)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYVTLPPSPQEEEMTKNQ VSLTCLLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
124	IgG4 humana Dobradiça + domínio Fc com mutação T336W (knob hole 2)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
125	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutações T366S, L368A, Y407V (knob hole 2)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
126	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutação S228P (estabilidade: troca de braço Fab reduzida)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
127	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutação L235E (ligação de FcR diminuída) (Alegre et al 1992)	ESKYGPPCPSCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:	DESCRIÇÃO	SEQUÊNCIA
128	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutação F234A, L235A (ligação de FcR diminuída) Xu et al Cell Immunol 2000 200(1):16-26)	ESKYGPPCPSCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
129	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutação S228P, L235E (ligação de FcR diminuída) Reddy et al., J Immunol 2000 164(4):1925-33)	ESKYGPPCP <u>P</u> CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
130	Dobradiça de IgG4 humana + domínio Fc com mutação N297A (afeta a glicosilação, desse modo, a ligação de FcR) Borrok et al ACS Chem Biol 2012 7(9):1596-1602	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQF <u>A</u> STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK

**REFERÊNCIAS**

Von Kreudenstein *et al.*, *mAbs* 5:5, 646-654; setembro-outubro de 2013.

Bennett *et al.*, *J. Exp. Med.*, Volume 197, nº 6, 711-723, março de 2003.

Kennedy *et al.* *Lupus Science and Medicine*, 2015; 2:e00080. Doi:10.1136/lupus-2014-000080.

Spiess *et al.* *Molecular Immunology*, 2015, outubro; 67 (2 Pt A)95-106.

Ridgeway *et al.*, (1996) *Prot. Eng.* 9, 617-621.

Atwell *et al.*, (1997) *J. Mol. Biol.* 270, 26-35.

Labrijn *et al.*, (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 5145-5150.

Gunasekaran *et al.*, (2010) *J. Biol. Chem.* 285, 19637-19646.

Strop *et al.*, (2012) *J. Mol. Biol.* 420, 204-219.

Moore *et al.*, (2011) *mAbs* 3, 546-557.

Davis *et al.*, (2010) *Protein Eng. Des. Sel.* 23, 195-202

Davis *et al.*, (2013), Patente US nº 8.586.713

Doedens *et al.*, *J. immunol.*, 17 de agosto de 2016, doi:10.4049/jimmunol.1601142.

Khamashta *et al.*, *Ann Rheum Dis* 2016; 0:1-8. Doi:10.1136/annrheumdis-2015-208562.

deWeerd *et al.*, *J. Biol. Chem.*, (2007) Volume 282, nº 28, 20053-20057.

Furie *et al.*, *Arthritis & Rheumatology*, Volume 69, nº 2, fevereiro de 2017, 376-386.

**EQUIVALENTES**

**[0466]** Aqueles versados na técnica reconhecerão, ou

poderão ter a capacidade para determinar o uso não mais que o experimento de rotina, diversos equivalentes das modalidades específicas descritas no presente documento. Tais equivalentes pretendem ser abrangidos pelas seguintes reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 1 (IFNAR1) operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio Fc mutante, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio de receptor de interferon 2 (IFNAR2) operativamente acoplado com ou sem um domínio ligante a um domínio Fc mutante.

2. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 1, sendo o heterodímero **caracterizado por** se ligar a interferons do tipo I selecionados a partir de interferon- $\alpha$  (INF $\alpha$ ), interferon- $\beta$  (INF $\beta$ ), ou tanto INF $\alpha$  quanto INF $\beta$ .

3. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado pelo** fato de que o interferon do tipo I é INF $\alpha$ .

4. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado pelo** fato de que o interferon do tipo I é INF $\beta$ .

5. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-2, sendo o heterodímero **caracterizado por** inibir uma atividade de INF $\alpha$ .

6. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-2, sendo o heterodímero **caracterizado por** inibir uma atividade de INF $\beta$ .

7. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-2, sendo o heterodímero **caracterizado por** inibir a indução de expressão genética de interferon do

tipo I (IFN).

8. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, **caracterizado pelo** fato que o domínio IFNAR1 do primeiro polipeptídeo é operativamente acoplado ao domínio Fc mutante sem um domínio ligante.

9. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, **caracterizado pelo** fato de que o domínio IFNAR2 do segundo polipeptídeo é operativamente acoplado ao domínio Fc mutante sem um domínio ligante.

10. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, sendo o heterodímero **caracterizado por** ter aumentado a ligação a interferons do tipo I com relação a um heterodímero no qual cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende um domínio ligante de polipeptídeo.

11. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado por** ter aumentado a ligação a IFN $\alpha$  com relação a um heterodímero no qual cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende um domínio ligante de polipeptídeo.

12. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, **caracterizado pelo** fato que o primeiro polipeptídeo compreende um ligante de polipeptídeo, e em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser.

13. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7 ou 12, **caracterizado pelo** fato que o segundo polipeptídeo compreende um ligante de polipeptídeo, e em que o ligante de polipeptídeo é um ligante Gly/Ser.

14. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10-13, **caracterizado pelo** fato de que o

ligante de polipeptídeo é de cerca de 1-50, cerca de 5-40, cerca de 10-30, ou cerca de 15-20 aminoácidos em comprimento.

15. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10-13, **caracterizado pelo** fato de que o ligante de polipeptídeo é de cerca de 20 aminoácidos ou menos, cerca de 15 aminoácidos ou menos, cerca de 10 aminoácidos ou menos, ou cerca de 5 aminoácidos ou menos em comprimento.

16. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10-13, **caracterizado pelo** fato de que o ligante de polipeptídeo é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 aminoácidos em comprimento.

17. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende um domínio Fc de imunoglobulina humana mutante.

18. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende uma ou mais mutações em um domínio CH2.

19. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende uma ou mais mutações em um domínio CH3.

20. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende

uma ou mais mutações em um domínio CH2 e uma ou mais mutações em um domínio CH3.

21. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18-20, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende um domínio Fc de IgG1 humana mutante.

22. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18-20, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante de cada um dentre o primeiro e o segundo polipeptídeos compreende um domínio de IgG4 humana mutante.

23. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo compreende mutação T366Y, e em que o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU.

24. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo compreende mutação Y407T, e em que o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende mutação T336Y, de acordo com a numeração EU.

25. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo

compreende mutação T366W, e em que o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU.

26. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 21,

**caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo

compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende mutação T366W, de acordo com a numeração EU.

27. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo

compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU.

28. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo

compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU.

29. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 22 **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo

compreende mutação T366Y, e em que o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU.

30. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo

compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende

mutação T366Y, de acordo com a numeração EU.

31. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo

compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU.

32. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo

compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU.

33. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18-32, **caracterizado pelo** fato de que os um ou mais promotores de mutações de Fc, aumentam ou melhoram a formação de um heterodímero com relação a um heterodímero que compreende um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 e um segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAF2, em que cada um compreende um domínio Fc do tipo selvagem.

34. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 23-28, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo e/ou o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais mutações que promovem, aumentam ou melhoram a estabilidade do domínio Fc, e/ou reduzem a ligação a receptores de Fc.

35. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 34, **caracterizado pelo** fato de que a mutação é selecionada a partir do grupo que consiste em: C220S, C226S, C229S, P238S e P331S e uma combinação dos mesmos, de acordo com a numeração EU.

36. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado pelo** fato de que as mutações compreendem C220S, P238S e P331S.

37. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado pelo** fato de que as mutações compreendem C220S, C226S, C229S, P238S e P331S.

38. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que o primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11.

39. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que o segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR2 compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12.

40. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU.

41. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo

compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação Y407T, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T336Y, de acordo com a numeração EU.

42. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T366W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU.

43. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutação T336W, de acordo com a numeração EU.

44. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um

domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU.

45. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG1 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU.

46. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T366Y, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação Y407T, de acordo com a numeração EU.

47. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação Y407T, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T336Y, de acordo com a numeração EU.

48. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo

compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T366W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, de acordo com a numeração EU.

49. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T366S, L368A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutação T336W, de acordo com a numeração EU.

50. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, e em que o segundo polipeptídeo compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, de acordo com a numeração EU.

51. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo, em que o primeiro polipeptídeo compreende um domínio IFNAR1 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, L351Y, F405A e Y407V, e em que o segundo polipeptídeo

compreende um domínio IFNAR2 operativamente acoplado a um domínio Fc de IgG4 mutante que compreende mutações T350V, T366L, K392L e T394W, de acordo com a numeração EU.

52. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40-51, sendo o heterodímero **caracterizado por** se ligar a interferons do tipo I selecionados a partir de interferon- $\alpha$  (INF $\alpha$ ), interferon- $\beta$  (INF $\beta$ ), ou tanto INF $\alpha$  quanto INF $\beta$ .

53. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizado pelo** fato de que o interferon do tipo I é INF $\alpha$ .

54. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizado pelo** fato de que o interferon do tipo I é INF $\beta$ .

55. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-52, sendo o heterodímero **caracterizado por** inibir uma atividade de INF $\alpha$ .

56. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-52, sendo o heterodímero **caracterizado por** inibir uma atividade de INF $\beta$ .

57. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51-52, sendo o heterodímero **caracterizado por** inibir a indução de expressão genética de interferon do tipo I (IFN).

58. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40-57, **caracterizado pelo** fato de que os um ou mais promotores de mutações de Fc, aumentam ou melhoram a formação de um heterodímero com relação a um heterodímero que compreende um primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 e um segundo polipeptídeo que compreende um

domínio IFNAF2, em que cada um compreende um domínio Fc do tipo selvagem.

59. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40-45, **caracterizado pelo** fato de que o domínio Fc mutante do primeiro polipeptídeo e/ou o domínio Fc mutante do segundo polipeptídeo compreende adicionalmente uma ou mais mutações selecionadas a partir do grupo que consiste em: C220S, C226S, C229S, P238S e P331S e uma combinação dos mesmos, de acordo com a numeração EU.

60. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado pelo** fato de que as mutações compreendem C220S, P238S e P331S.

61. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado pelo** fato de que as mutações compreendem C220S, C226S, C229S, P238S e P331S.

62. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40-61, **caracterizado pelo** fato de que o primeiro polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR1 compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 11.

63. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40-62, **caracterizado pelo** fato de que o segundo polipeptídeo que compreende um domínio IFNAR2 compreende a sequência de aminoácidos na SEQ ID NO: 12.

64. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo e um segundo polipeptídeo selecionado a partir de:

(i) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da

SEQ ID NO: 43;

(ii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42;

(iii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; e

(iv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59;

(v) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 55 e SEQ ID NO: 59;

(vi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 53 e SEQ ID NO: 57;

(vii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45 e SEQ ID NO: 47;

(viii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 49 e SEQ ID NO: 51;

(ix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 55 e SEQ ID NO: 59;

(x) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 53 e SEQ ID NO: 57;

(xi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 55 e SEQ ID NO: 59;

(xii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 53 e SEQ ID NO: 57;

(xiii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 45 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 49 e SEQ ID NO: 51;

(xiv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 47 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 49 e SEQ ID NO: 51;

(xv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45 e SEQ ID NO: 47;

(xvi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 51 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 45 e SEQ ID NO: 47;

(xvii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 61 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 75 e SEQ ID NO: 82;

(xviii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 63 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 e SEQ ID NO: 81;

(xix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 65 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71 e SEQ ID NO: 79;

(xx) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 67 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 69 e SEQ ID NO: 77;

(xxi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 69 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 75 e SEQ ID NO: 82;

(xxii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 e SEQ ID NO: 81;

(xxiii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 73 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71 e SEQ ID NO: 79;

(xxiv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 75 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 69 e SEQ ID NO: 77;

(xxv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 75 e SEQ ID NO: 82;

(xxvi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 79 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 73 e SEQ ID NO: 81;

(xxvii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71 e SEQ ID NO: 79;

(xxviii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 69 e SEQ ID NO: 77;

(xxix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 84 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 97 e SEQ ID NO: 105;

(xxx) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 85 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 95 e SEQ ID NO: 103;

(xxxi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 87 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 101;

(xxxii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 89 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 91 e SEQ ID NO: 99;

(xxxiii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 91 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 97 e SEQ ID NO: 105;

(xxxiv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 93 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 95 e SEQ ID NO: 103;

(xxxv) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 95 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 101;

(xxxvi) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 97 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 91 e SEQ ID NO: 99;

(xxxvii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 99 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 97 e SEQ ID NO: 105;

(xxxviii) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 101 e um segundo

polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 95 e SEQ ID NO: 103;

(xxxix) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 103 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 101; e

(xl) um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 105 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 91 e SEQ ID NO: 99.

65. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 40 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43.

66. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42.

67. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55.

68. Heterodímero que se liga a interferons do tipo I **caracterizado por** compreender um primeiro polipeptídeo que

compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 57 e um segundo polipeptídeo que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59.

69. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 64-68, sendo o heterodímero **caracterizado por** se ligar a interferons do tipo I selecionados a partir de interferon- $\alpha$  (INF $\alpha$ ), interferon- $\beta$  (INF $\beta$ ), ou tanto INF $\alpha$  quanto INF $\beta$ .

70. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 69, **caracterizado pelo** fato de que o interferon do tipo I é INF $\alpha$ .

71. Heterodímero, de acordo com a reivindicação 69, **caracterizado pelo** fato de que o interferon do tipo I é INF $\beta$ .

72. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 64-68, sendo o heterodímero **caracterizado por** inibir uma atividade de INF $\alpha$ .

73. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 64-68, sendo o heterodímero **caracterizado por** inibir uma atividade de INF $\beta$ .

74. Heterodímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 64-68, sendo o heterodímero **caracterizado por** inibir a indução de expressão genética de interferon do tipo I (IFN).

75. Composição **caracterizada por** compreender o heterodímero conforme definido em qualquer uma das reivindicações anteriores e um carreador farmacologicamente aceitável.

76. Ácido nucleico **caracterizado por** codificar o primeiro polipeptídeo do heterodímero conforme definido em

uma das reivindicações 1-74.

77. Ácido nucleico **caracterizado por** codificar o segundo polipeptídeo do heterodímero conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-74.

78. Vetor de expressão recombinante **caracterizado por** compreender um ácido nucleico conforme definido na reivindicação 76.

79. Vetor de expressão recombinante **caracterizado por** compreender um ácido nucleico conforme definido na reivindicação 77.

80. Célula hospedeira **caracterizada por** ser transformada com o vetor de expressão recombinante conforme definido na reivindicação 78 e o vetor de expressão recombinante conforme definido na reivindicação 79.

81. Método de diminuição da expressão genética de interferon (IFN) em um indivíduo **caracterizado por** compreender administrar ao indivíduo um heterodímero conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-74 ou uma composição conforme definida na reivindicação 75.

82. Método de inibição da atividade de interferons do tipo I em um indivíduo **caracterizado por** compreender administrar ao indivíduo um heterodímero conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-74 ou uma composição conforme definida na reivindicação 75.

83. Método, de acordo com a reivindicação 82, **caracterizado pelo** fato de que o interferon do tipo I é  $INF\alpha$ .

84. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 82 e 83, **caracterizado pelo** fato de que o interferon do tipo I é  $INF\beta$ .

85. Método de tratamento de uma doença autoimune em um indivíduo **caracterizado por** compreender administrar ao indivíduo um heterodímero conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-74 ou uma composição conforme definida na reivindicação 75.

86. Método, de acordo com a reivindicação 85, **caracterizado pelo** fato de que a doença autoimune é SLE.

87. Método, de acordo com a reivindicação 85, **caracterizado pelo** fato de que a doença autoimune é síndrome de Sjogren.

88. Uso **caracterizado por** ser de um heterodímero conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-74 e um carreador farmacologicamente aceitável opcional, na fabricação de um medicamento para tratar ou atrasar a progressão de uma doença autoimune em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que o tratamento compreende a administração do medicamento a um indivíduo em necessidade do mesmo.

89. Kit **caracterizado por** compreender um medicamento que compreende um heterodímero conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-74 e um carreador farmacologicamente aceitável opcional e um inserto de pacote que compreende instruções para a administração do medicamento para tratar ou atrasar a progressão de uma doença autoimune em um indivíduo em necessidade do mesmo.

90. Kit **caracterizado por** compreender um recipiente que compreende um heterodímero conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-74 e um carreador farmacologicamente aceitável opcional e um inserto de pacote que compreende instruções para a administração do

heterodímero para tratar ou atrasar a progressão de uma doença autoimune em um indivíduo em necessidade do mesmo.

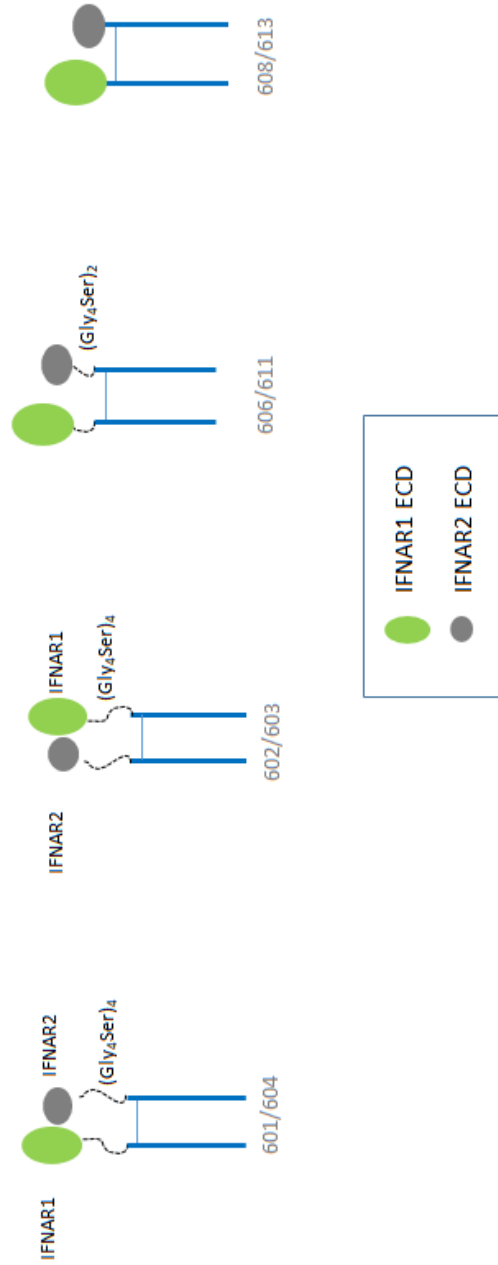


Fig. 1

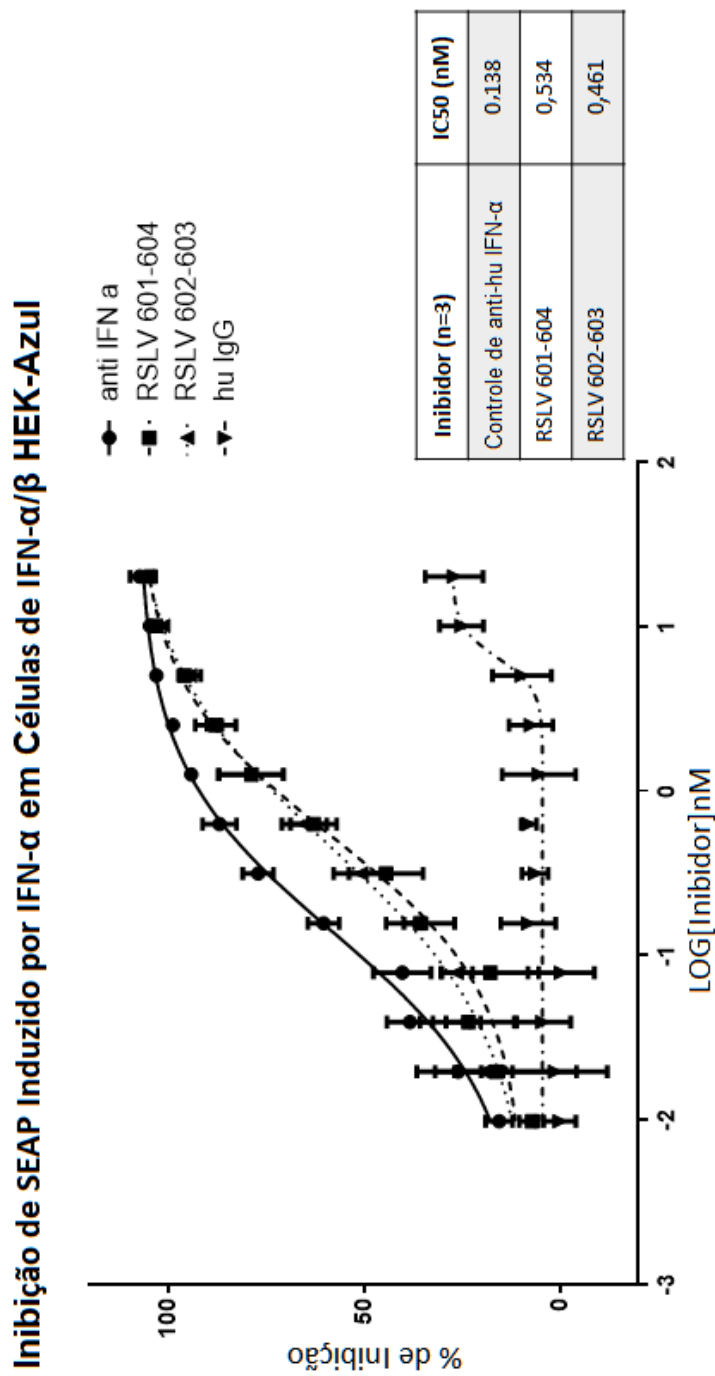


Fig. 2

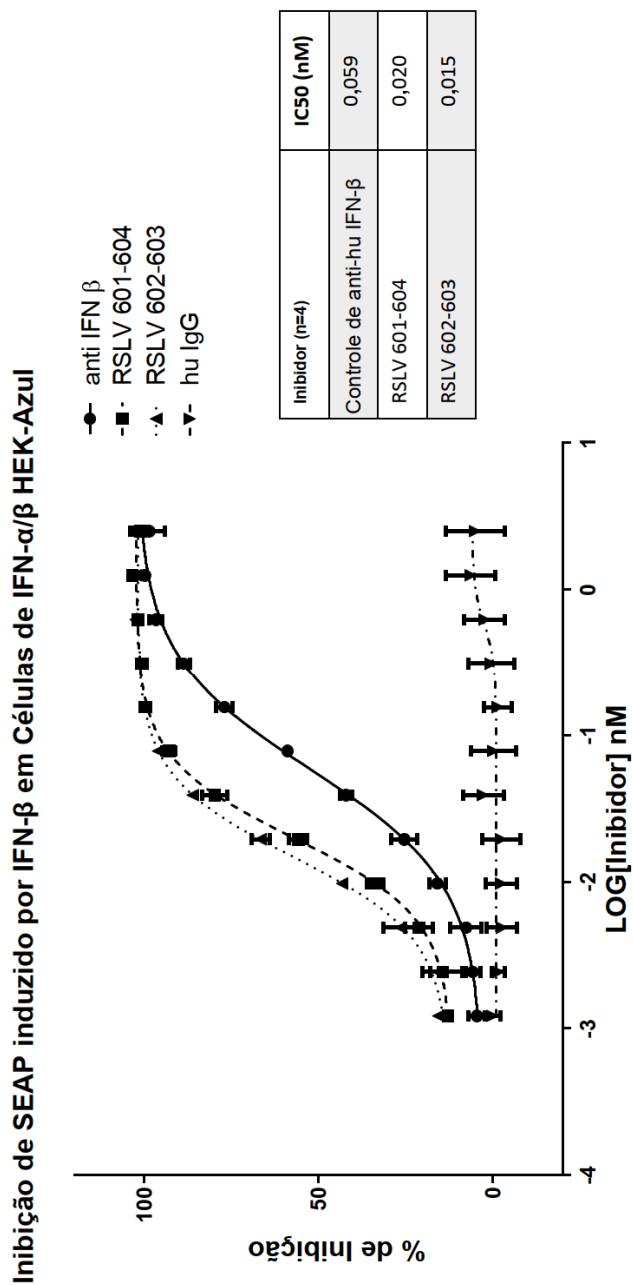


Fig. 3

**Impacto de Comprimento de Ligante em Produção de SEAP Induzido por IFN- $\alpha$  em Células de IFN- $\alpha$ / $\beta$  HEK-Azul**

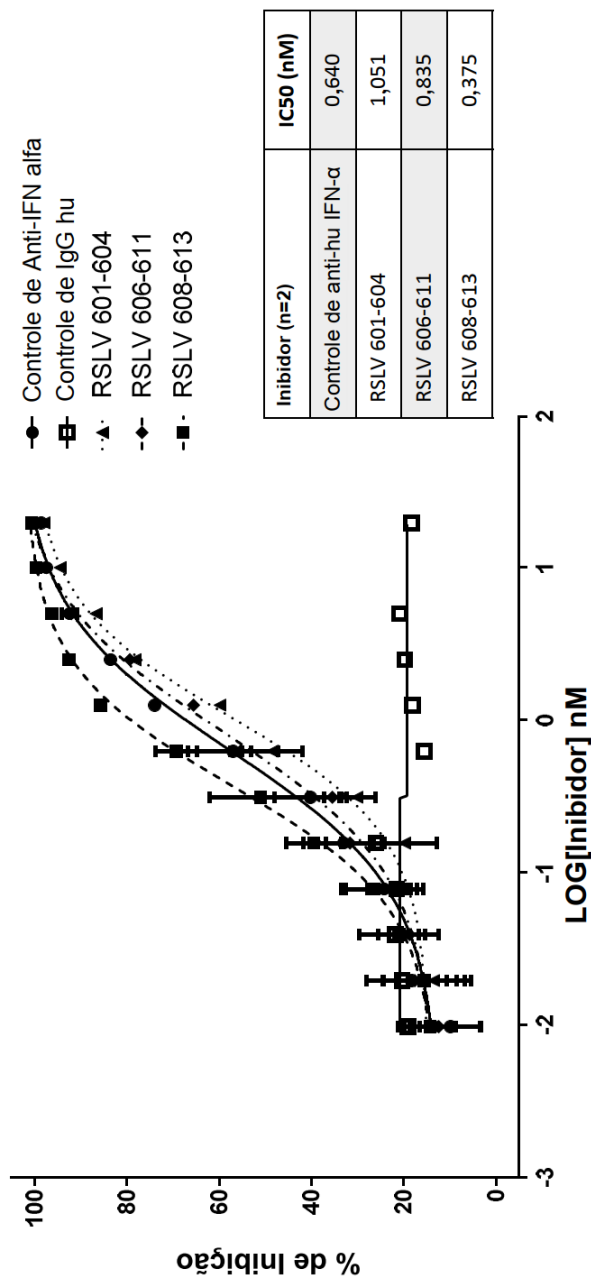


Fig. 4

**Impacto de Comprimento de Ligante em Produção de SEAP Induzido por IFN- $\alpha$  em Células de IFN- $\alpha$ / $\beta$  HEK-Azul**

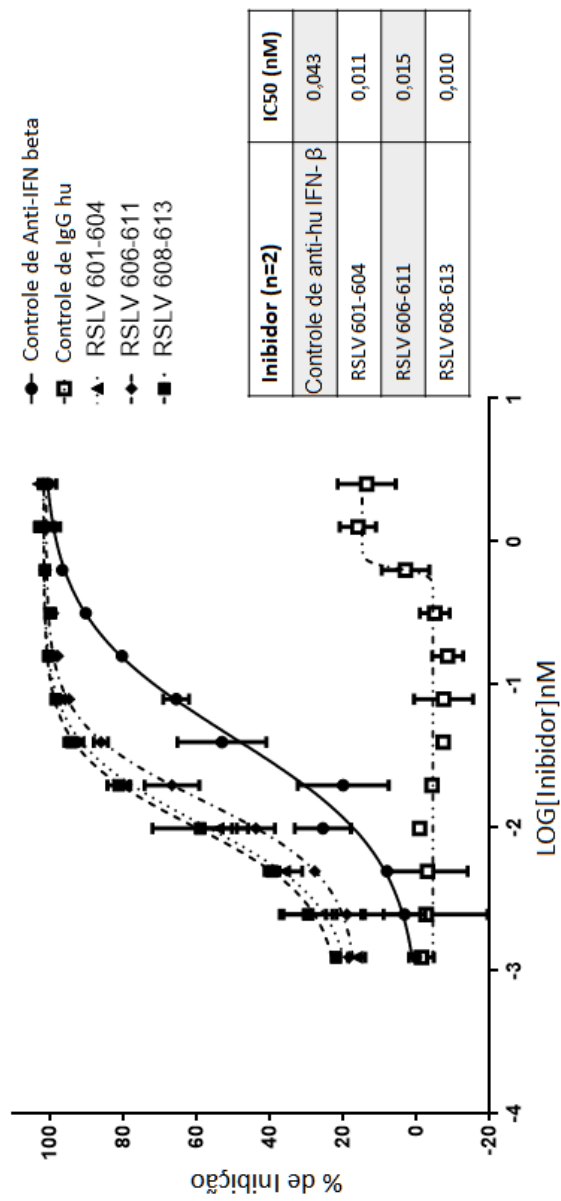


Fig. 5

Inibição de expressão de gene de interferon induzida por soros de SLE em PBMC congelado com RSLV 601-604

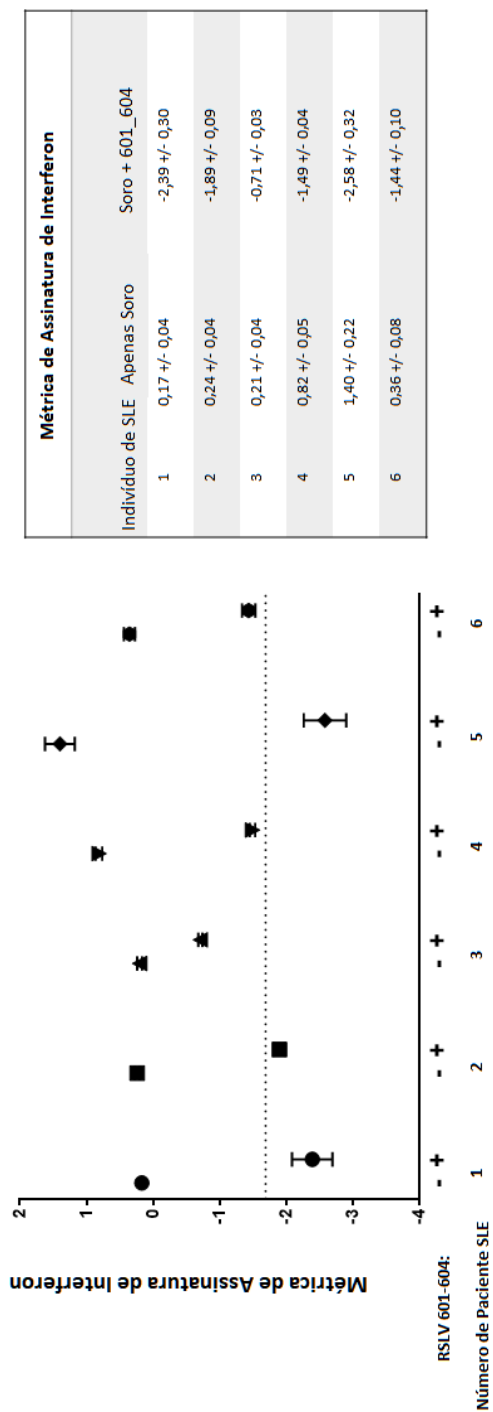


Fig. 6

**Inibição de expressão de gene de interferon induzida por soros de SLE em PBMC congelado com RSLV 608-613**

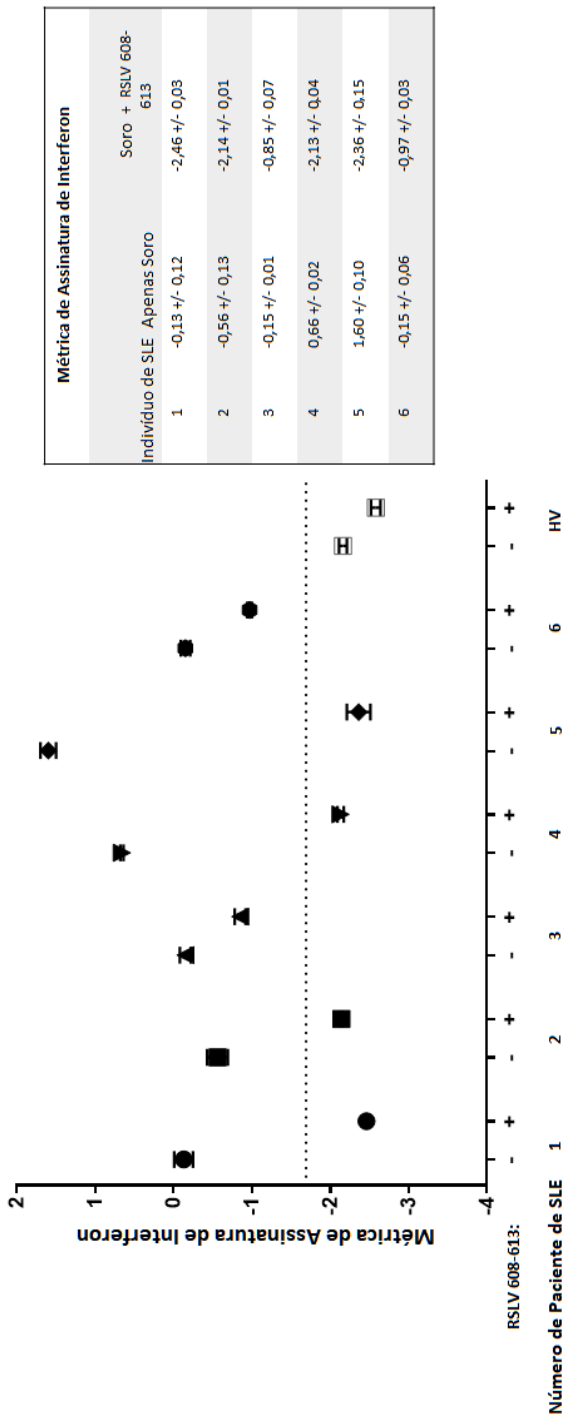


Fig. 7

**RESUMO**

**"RECEPTORES DE INTERFERON SOLÚVEIS E USOS DOS MESMOS"**

A presente revelação fornece receptores de interferon solúveis. Os métodos da revelação podem ser usados para tratar ou impedir uma condição associada a uma resposta imunológica anormal.

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

### Código de Controle

Campo 1



Campo 2



### Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 202000221 2020-5619\_2018-11-02 SBN-001PC\_ST25 -
- Data de Geração do Código: 21/02/2020
- Hora de Geração do Código: 08:31:38
- Código de Controle:
  - Campo 1: 8CB05F1F99269B10
  - Campo 2: 5E37B0522CA96D5D