



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

(21) BR 112020013621-2 A2



(22) Data do Depósito: 11/01/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 01/12/2020

(54) Título: ANTICORPOS CONTRA PAC1 E USOS DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: C07K 16/28; A61K 39/00.

(30) Prioridade Unionista: 12/01/2018 US 62/617,157.

(71) Depositante(es): AMGEN INC..

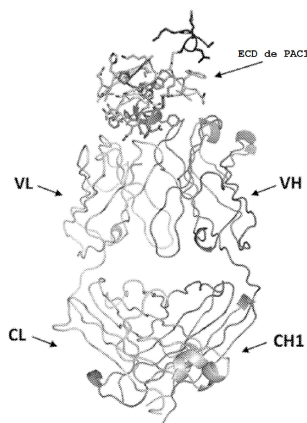
(72) Inventor(es): NEERAJ JAGDISH AGRAWAL; IRWIN CHEN; SU CHONG; BRYNA FUCHSLOCHER; KEVIN GRAHAM; AGNES EVA HAMBURGER; MARK LEO MICHAELS; CHRISTOPHER MOHR; DEREK E. PIPER; KENNETH WILLIAM WALKER; ZHULUN WANG; CEN XU.

(86) Pedido PCT: PCT US2019013227 de 11/01/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/140216 de 18/07/2019

(85) Data da Fase Nacional: 02/07/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a anticorpos neutralizantes do receptor de polipeptídeo hipofisário ativador de adenilato ciclase tipo I (PAC1) humano e composições farmacêuticas compreendendo tais anticorpos. Também são descritos métodos de tratamento ou prevenção de condições de dor de cabeça, tais como enxaqueca e dor de cabeça em salvas, usando os anticorpos neutralizantes.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"ANTICORPOS CONTRA PAC1 E USOS DOS MESMOS".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos E.U.A. Nº 62/617,157, depositado em 12 de janeiro de 2018, que é deste modo incorporado por referência em sua totalidade.

DESCRIÇÃO DO FICHEIRO DE TEXTO SUBMETIDO ELETRONICAMENTE

[002] O presente pedido contém uma Listagem de Sequências, que foi submetida eletronicamente em formato ASCII e é deste modo incorporada por referência em sua totalidade. A cópia do formato legível por computador da Listagem de Sequências, que foi criada em 20 de dezembro de 2018, é denominada A-2189-WO-PCT_SeqList_ST25 e tem 490 quilobytes de tamanho.

CAMPO DA INVENÇÃO

[003] A presente invenção refere-se à área de biofarmacêuticos. Em particular, a invenção refere-se a anticorpos que se ligam especificamente ao receptor de polipeptídeo hipofisário ativador de adenilato ciclase tipo I (PAC1) humano e inibem potentemente sua atividade biológica. A invenção refere-se também às composições farmacêuticas compreendendo os anticorpos bem como métodos de produção e uso de tais anticorpos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[004] As enxaquecas são dores de cabeça episódicas que podem envolver dor significativa, são frequentemente acompanhadas por náusea, vômito e extrema sensibilidade à luz (fotofobia) e som (fonofobia) e são por

vezes precedidas por sintomas ou sinais de alerta sensoriais (auras). A enxaqueca é uma doença altamente prevalente em todo o mundo com aproximadamente 12% da população europeia, e 18% das mulheres, 6% dos homens nos Estados Unidos sofrendo de ataques de enxaqueca (Lipton *et al*, *Neurology*, Vol. 68: 343-349, 2007; Lipton *et al.*, *Headache*, Vol. 41: 646-657, 2001). Um estudo para se avaliar a prevalência de enxaqueca nos Estados Unidos relatou que quase metade da população de pacientes com enxaqueca tinha três ou mais enxaquecas por mês (Lipton *et al*, *Neurology*, Vol. 68: 343-349, 2007). Adicionalmente, as enxaquecas estão associadas a um número de comorbidades médicas e psiquiátricas tais como depressão e disfunções vasculares (Buse *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Vol. 81: 428-432, 2010; Bigal *et al.*, *Neurology*, Vol. 72: 1864-1871, 2009). A maioria das terapias correntes para a enxaqueca não é bem tolerada ou é ineficaz (Loder *et al.*, *Headache*, Vol. 52:930-945, 2012; Lipton *et al*, 2001); assim, a enxaqueca permanece uma necessidade médica não atendida.

[005] Um componente principal da patogênese da enxaqueca envolve a ativação do sistema trigeminovascular. A liberação de neurotransmissores trigeminais e parassimpáticos a partir de fibras nervosas perivasculares (Sánchez-del-Río e Reuter, *Curr. Opin. Neurol.*, Vol. 17 (3): 289-93, 2004) resulta em vasodilatação dos vasos sanguíneos cranianos e foi sugerido que está associada ao início de dores de cabeça de enxaqueca (Edvinsson, *Cephalagia*, Vol. 33 (13): 1070-1072, 2013; Goadsby *et al.*, *New Engl J Med.*, Vol. 346 (4): 257-270, 2002).

[006] Os polipeptídeos hipofisários ativadores de adenilato ciclase (PACAP) são peptídeos de 38 aminoácidos (PACAP38) ou 27 aminoácidos (PACAP27) que foram isolados pela primeira vez a partir de um extrato

hipotalâmico de ovinos com base em sua capacidade de estimularem a formação de AMP cíclico (cAMP) em células hipofisárias anteriores (Miyata *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun.*, Vol. 164: 567-574, 1989; Miyata *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun.*, Vol.170: 643-648, 1990). PACAP pertence à superfamília de VIP/secretina/glucagon. A sequência de PACAP27 corresponde aos 27 aminoácidos N-terminais de PACAP38 e partilha 68% de identidade com o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) (Pantaloni *et al.*, *J. Biol. Chem.*, Vol. 271: 22146-22151, 1996; Pisegna e Wank, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 90: 6345-49, 1993; Campbell e Scanes, *Growth Regul.*, Vol. 2: 175–191, 1992). A principal forma de peptídeo PACAP no corpo humano é PACAP38, e não foi mostrado que a farmacologia de PACAP38 é diferente da farmacologia de PACAP27. Três receptores de PACAP foram relatados: um receptor que se liga a PACAP com elevada afinidade e tem uma afinidade muito mais baixa por VIP (receptor de PAC1), e dois receptores que reconhecem PACAP e VIP igualmente bem (receptores de VPAC1 e VPAC2) (Vaudry *et al.*, *Pharmacol Rev.*, 61: 283-357, 2009).

[007] Modelos experimentais de enxaqueca em humanos usando PACAP como um agente de desafio para induzir dores de cabeça tipo enxaqueca apoiam a abordagem do antagonismo da via de sinalização de PACAP/PAC1 como um tratamento para a profilaxia da enxaqueca. PACAP38 está elevado no plasma durante ataques espontâneos de enxaqueca em pacientes com enxaqueca, e estes níveis elevados de PACAP38 podem ser normalizados com sumatriptano, uma terapia para a enxaqueca aguda (Tuka *et al.*, *Cephalalgia*, Vol. 33: 1085-1095, 2013; Zagami *et al.*, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, Vol.1: 1036-1040, 2014). A infusão de PACAP38 causa dores de cabeça em sujeitos saudáveis e dores de cabeça tipo enxaqueca em pacientes com enxaqueca (Schytz *et al.*, *Brain*,

Vol. 132: 16-25, 2009; Amin *et al.*, Brain, Vol. 137: 779-794, 2014; Guo *et al.*, Cephalalgia, Vol. 37: 125-135, 2017). No entanto, no mesmo modelo, VIP não causa dores de cabeça tipo enxaqueca em pacientes com enxaqueca (Rahmann *et al.*, Cephalalgia, Vol. 28: 226-236, 2008). A falta de indução de dores de cabeça tipo enxaqueca a partir da infusão de VIP sugere que os efeitos do peptídeo PACAP38 são mediados através do receptor de PAC1, em vez dos receptores de VPAC1 ou VPAC2, porque VIP tem uma afinidade muito mais elevada em estes dois últimos receptores. Esta noção é adicionalmente suportada por estudos animais nos quais os antagonistas do receptor de PAC1 inibem a atividade neuronal nociceptiva no complexo trigeminocervical em um modelo de enxaqueca in vivo (Akerman *et al.*, Sci. Transl. Med., Vol. 7: 308ra157, 2015; Hoffmann *et al.*, Cephalalgia, Vol. 37 (1S): 3, Resumo OC-BA-004, 2017). Tomados em conjunto, estes dados sugerem que agentes farmacológicos que inibem a ativação do receptor de PAC1 por PACAP têm o potencial de tratar a enxaqueca.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] A presente invenção é baseada, em parte, no desenho e geração de anticorpos de elevada afinidade que se ligam especificamente a e inibem potentemente PAC1 humano. Os anticorpos da invenção têm potência inibidora intensificada contra PAC1 humano em comparação com anticorpos anti-PAC1 previamente descritos, com valores de IC50 na gama picomolar. Os anticorpos isolados e seus fragmentos de ligação ao antígeno podem ser usados para inibir, interferir com ou modular a atividade biológica de PAC1 humano, incluindo inibição ou redução da ativação de PAC1 induzida por PACAP, inibição ou redução da vasodilatação e melhoria ou tratamento de sintomas de enxaqueca e outras dores de cabeça vasculares.

[009] Em algumas modalidades, os anticorpos isolados e seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam especificamente a PAC1 humano em um epítopo que compreende um ou mais aminoácidos selecionados de Asp59, Asn60, Ile61, Arg116, Asn117, Thr119, Glu120, Asp121, Gly122, Trp123, Ser124, Glu125, Pro126, Phe127, Pro128, His129, Tyr130, Phe131, Asp132 e Gly135 da SEQ ID N^o: 1. Em certas modalidades, o epítopo compreende pelo menos os aminoácidos Asn60, Ile61, Glu120 e Asp121 de PAC1 humano. Em estas e outras modalidades, os anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem aminoácidos específicos em posições particulares dentro das regiões variáveis de cadeia leve e cadeia pesada que interagem com estes resíduos de epítopo. Por exemplo, em uma modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma região variável de cadeia leve na qual o aminoácido na posição 29 de acordo com a numeração de AHo é um aminoácido básico (por exemplo, arginina ou lisina) que interage com os aminoácidos Glu120 ou Asp121 de PAC1 humano. Em outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma região variável de cadeia pesada na qual o aminoácido na posição 61 de acordo com a numeração de AHo é um aminoácido hidrofóbico, básico ou hidrofílico neutro (por exemplo, isoleucina, valina, leucina, glutamina, asparagina, arginina ou lisina) que interage com os aminoácidos Asn60 ou Ile61 de PAC1 humano. Em ainda outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma região variável de cadeia pesada na qual o aminoácido na posição 66 de acordo com a numeração de AHo é um aminoácido básico ou hidrofílico neutro (por exemplo, glutamina, asparagina, arginina ou lisina) que interage com os aminoácidos Asn60 ou Ile61 de PAC1 humano.

[0010] Os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem inibir a ativação do receptor de PAC1 induzida por ligantes. Por exemplo, em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno inibem a ativação de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 menor do que 500 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno inibem a ativação de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 menor do que 300 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno inibem a ativação do receptor de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 entre cerca de 50 pM e cerca de 500 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células.

[0011] Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção reagem de modo cruzado com os receptores de PAC1 de outras espécies. Em uma modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno se ligam especificamente a e inibem a ativação do receptor de PAC1 de macaco-cinomólogo induzida por PACAP. Em uma tal modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno podem inibir a ativação do receptor de PAC1 de macaco-cinomólogo induzida por PACAP com uma IC50 entre cerca de 0,1 nM e cerca de 1 nM ou entre cerca de 50 pM e cerca de 500 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno se ligam especificamente a e inibem a ativação do receptor de PAC1 de rato induzida por PACAP. Os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno podem inibir a ativação induzida por PACAP do receptor de PAC1 de rato com uma IC50 menor do que 10 nM,

por exemplo com uma IC50 entre cerca de 0,1 nM e cerca de 10 nM ou entre cerca de 100 pM e cerca de 2 nM como medida por um ensaio de cAMP à base de células.

[0012] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo regiões determinantes da complementaridade CDRL1, CDRL2 e CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo regiões determinantes da complementaridade CDRH1, CDRH2 e CDRH3. As regiões variáveis de cadeia leve e cadeia pesada ou CDR podem ser de qualquer um dos anticorpos anti-PAC1 descritos aqui. Por exemplo, em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma CDRL1 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 5-16; uma CDRL2 compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 26; uma CDRL3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 36-38; uma CDRH1 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 88-96; uma CDRH2 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 106-166; e uma CDRH3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 171-177. Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma CDRL1 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 17-25; uma CDRL2 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 27-35; uma CDRL3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 39-51; uma CDRH1 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 97-105; uma CDRH2 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 167-170; e uma CDRH3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 178-190.

[0013] Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou

fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica ou pelo menos 95% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 54-66 e SEQ ID N^{os}: 68-87. Em estas e outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia pesada que compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica ou pelo menos 95% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 191-312. Em uma modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 54-66 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 191-295. Em outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 68-87 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 296-312.

[0014] Em qualquer uma das modalidades descritas aqui, incluindo as modalidades descritas acima, o anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção é um anticorpo monoclonal ou seu fragmento de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o anticorpo monoclonal ou seu fragmento de ligação ao antígeno é um anticorpo quimérico ou seu fragmento de ligação ao antígeno. Em outras modalidades, o anticorpo monoclonal ou seu fragmento de ligação ao antígeno é um anticorpo humanizado ou seu fragmento de ligação ao antígeno. Em ainda outras modalidades, o anticorpo monoclonal ou seu fragmento de ligação ao antígeno é um anticorpo totalmente humano ou seu fragmento de ligação ao antígeno. O anticorpo monoclonal pode ser

de qualquer isotipo, tal como uma IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 humana. Em uma modalidade particular, o anticorpo monoclonal é um anticorpo IgG1 humano. Em outra modalidade particular, o anticorpo monoclonal é um anticorpo IgG2 humano. O anticorpo monoclonal pode compreender uma cadeia leve que compreende uma região constante capa humana. Em algumas modalidades, a região constante capa humana compreende a sequência da SEQ ID N°: 318 ou SEQ ID N°: 319. Assim, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem compreender uma cadeia leve que compreende qualquer uma das sequências de região variável de cadeia leve listadas na Tabela 1A fundida a uma região constante capa humana compreendendo a sequência da SEQ ID N°: 318 ou SEQ ID N°: 319. Em outras modalidades, o anticorpo monoclonal pode compreender uma cadeia leve que compreende uma região constante lambda humana. Em certas modalidades, a região constante lambda humana compreende a sequência da SEQ ID N°: 315. Assim, em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem compreender uma cadeia leve que compreende qualquer uma das sequências de região variável de cadeia leve listadas na Tabela 1A fundida a uma região constante lambda humana compreendendo a sequência da SEQ ID N°: 315.

[0015] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem conter uma ou mais modificações que afetam a glicosilação do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma ou mais mutações para reduzir ou eliminar a glicosilação. Em tais modalidades, o anticorpo aglicosilado pode compreender uma mutação na posição de aminoácido N297 (de acordo com o esquema de numeração de EU), tal como uma mutação

N297G, em sua cadeia pesada. O anticorpo aglicosilado pode compreender mutações adicionais para estabilizar a estrutura do anticorpo. Tais mutações podem incluir pares de substituições de cisteína, tais como A287C e L306C, V259C e L306C, R292C e V302C e V323C e I332C (posições de aminoácidos de acordo com o esquema de numeração de EU). Em uma modalidade, o anticorpo aglicosilado compreende as mutações R292C e V302C (de acordo com o esquema de numeração de EU) em sua cadeia pesada. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 aglicosilado compreende uma região constante de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID N°: 324 ou SEQ ID N°: 325.

[0016] A presente invenção inclui também polinucleotídeos isolados e vetores de expressão codificando os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui bem como célula hospedeiras, tais como células CHO, compreendendo os polinucleotídeos e vetores de expressão codificantes. Em certas modalidades, a presente invenção inclui métodos para produção de anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui. Em uma modalidade, o método compreende cultivo de uma célula hospedeira compreendendo um vetor de expressão codificando o anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno sob condições que permitam expressão do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno e recuperação do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno a partir do meio de cultura ou célula hospedeira.

[0017] Os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui podem ser usados na fabricação de uma composição farmacêutica ou medicamento para o tratamento ou prevenção de condições associadas à atividade biológica de PAC1, tais como dor de cabeça, enxaqueca, dor de cabeça em salvas e sintomas vasomotores.

Assim, a presente invenção proporciona também uma composição farmacêutica compreendendo um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui e um excipiente farmacêuticamente aceitável. As composições farmacêuticas podem ser usadas em qualquer um dos métodos descritos aqui.

[0018] Em certas modalidades, a presente invenção proporciona métodos para tratamento ou prevenção de uma condição de dor de cabeça em um paciente com sua necessidade compreendendo administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui. Em algumas modalidades, a condição de dor de cabeça a ser tratada ou prevenida com os métodos da invenção é enxaqueca. A enxaqueca pode ser enxaqueca episódica ou enxaqueca crônica. Em outras modalidades, a condição de dor de cabeça a ser tratada ou prevenida com os métodos da invenção é dor de cabeça em salvas. Em certas modalidades, os métodos proporcionam tratamento profilático para estas condições.

[0019] Em algumas modalidades dos métodos da invenção, os métodos compreendem administração de um segundo agente terapêutico para a dor de cabeça ao paciente em combinação com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção. O segundo agente terapêutico para a dor de cabeça pode ser um agente terapêutico para a dor de cabeça aguda, tal como um agonista do receptor de serotonina (por exemplo, agonista de um receptor de serotonina 5HT1B, 5HT1D e/ou 5HT1F). Em algumas modalidades, o agente terapêutico para a dor de cabeça aguda é um triptano, ergotamina, fármaco anti-inflamatório não esteroide ou um opioide. Em outras modalidades, o segundo agente terapêutico para a dor de cabeça a ser administrado em combinação com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção

é um agente terapêutico profilático para a dor de cabeça, tal como um antiepilético, um betabloqueador, um antidepressivo ou toxina onabotulínica A. O segundo agente terapêutico para a dor de cabeça pode ser administrado ao paciente antes de, após ou concomitantemente com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção.

[0020] Em certas modalidades dos métodos da invenção, os métodos compreendem administração de um antagonista da via de CGRP ao paciente em combinação com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção. O antagonista da via de CGRP pode ser um antagonista do receptor de CGRP humano, tal como um anticorpo que se liga especificamente ao receptor de CGRP humano. Em uma modalidade, o antagonista da via de CGRP administrado em combinação com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção é erenumab. Em outras modalidades, o antagonista da via de CGRP pode ser um antagonista do ligante de CGRP, tal como um anticorpo que se liga especificamente a α -CGRP e/ou β -CGRP humano. Em uma tal modalidade, o antagonista da via de CGRP administrado em combinação com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção é fremanezumab. Em outra tal modalidade, o antagonista da via de CGRP administrado em combinação com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção é galcanezumab. Em ainda outra tal modalidade, o antagonista da via de CGRP administrado em combinação com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção é eptinezumab.

[0021] A presente invenção inclui também métodos de inibição da vasodilatação em um paciente com sua necessidade. Em uma modalidade, o método compreende administração ao paciente de uma quantidade eficaz de qualquer um dos anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação

ao antígeno descritos aqui. Em algumas modalidades, o paciente com necessidade de tratamento tem uma condição de dor de cabeça, tal como enxaqueca ou dor de cabeça em salvas. Em outras modalidades, o paciente com necessidade de tratamento tem sintomas vasomotores (por exemplo, ondas de calor, rubor facial, sudorese e suores noturnos), tais como aqueles associados à menopausa.

[0022] O uso dos anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno em qualquer um dos métodos divulgados aqui ou para preparação de medicamentos para administração de acordo com qualquer um dos métodos divulgados aqui é especificamente contemplado. Por exemplo, a presente invenção inclui um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno para uso em um método para tratamento ou prevenção de uma condição de dor de cabeça em um paciente com sua necessidade. A condição de dor de cabeça inclui enxaqueca (por exemplo, enxaqueca episódica e crônica) e dor de cabeça em salvas. Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno para uso em um método para inibição da vasodilatação em um paciente com sua necessidade. Em tais modalidades, o paciente pode ser diagnosticado com ou ter uma condição de dor de cabeça. Em outras modalidades, a presente invenção proporciona um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno para uso em um método para inibição da ativação de receptor de PCA1 humano em um paciente tendo uma condição de dor de cabeça. A condição de dor de cabeça pode ser enxaqueca (por exemplo, enxaqueca episódica ou crônica) ou dor de cabeça em salvas.

[0023] A presente invenção inclui também o uso de um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno na preparação de um medicamento para tratamento ou prevenção de uma condição de dor de

cabeça em um paciente com sua necessidade. A condição de dor de cabeça inclui enxaqueca (por exemplo, enxaqueca episódica e crônica) e dor de cabeça em salvas. Em certas modalidades, a presente invenção engloba o uso de um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno na preparação de um medicamento para inibição da vasodilatação em um paciente com sua necessidade. Em tais modalidades, o paciente pode ser diagnosticado com ou ter uma condição de dor de cabeça. Em outras modalidades, a presente invenção inclui o uso de um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno na preparação de um medicamento para inibição da ativação de receptor de PAC1 humano em um paciente tendo uma condição de dor de cabeça. A condição de dor de cabeça pode ser enxaqueca (por exemplo, enxaqueca episódica ou crônica) ou dor de cabeça em salvas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0024] A Figura 1A é uma vista frontal da estrutura cristalina do complexo entre o domínio extracelular (ECD) de PAC1 humano e o fragmento Fab do anticorpo 29G4v9. VL = região variável de cadeia leve; CL = região constante de cadeia leve; VH = região variável de cadeia pesada; e CH1 = região constante CH1 de cadeia pesada.

[0025] A Figura 1B é uma vista lateral da estrutura cristalina do complexo entre o ECD de PAC1 humano e o fragmento Fab do anticorpo 29G4v9. A vista ilustra a estrutura mostrada na Figura 1A rodada 90° para a esquerda. Em esta vista, a região variável de cadeia leve (VL) está posicionada atrás da região variável de cadeia pesada (VH) e a região constante de cadeia leve (CL) está posicionada atrás da região constante CH1 de cadeia pesada.

[0026] A Figura 2A é uma vista expandida da interface entre ECD de PAC1 humano e a CDR1 de cadeia leve (aminoácidos 24 a 34 da SEQ ID

Nº: 3) do Fab 29G4v9. A zona 1 contém resíduos Glu120 e Asp121 de ECD de PAC1 humano (SEQ ID Nº: 1), ao passo que a Zona 3 contém o resíduo Phe127 de ECD de PAC1 humano.

[0027] A Figura 2B é uma vista expandida da interface entre ECD de PAC1 humano e o resíduo Arg93 na CDR3 de cadeia leve do Fab 29G4v9.

[0028] A Figura 3A é uma vista expandida da interface entre ECD de PAC1 humano e os aminoácidos de CDR1 de cadeia pesada Arg31 e Phe32 do Fab 29G4v9. Os dois aminoácidos de CDR1 de cadeia pesada residem em qualquer um dos lados do resíduo Phe131 de ECD de PAC1 humano.

[0029] A Figura 3B é uma vista expandida da interface entre uma região do ECD de PAC1 humano contendo os resíduos de aminoácidos Asn60 e Ile61 (em relação a SEQ ID Nº: 1) e aminoácidos de CDR2 de cadeia pesada Tyr53, Asp54 e Gly56 do Fab 29G4v9.

[0030] A Figura 3C é uma vista expandida da interface entre ECD de PAC1 humano e os aminoácidos de CDR3 de cadeia pesada Val102, Leu103 e Thr104 do Fab 29G4v9.

[0031] A Figura 4 é um esquema do processo de seleção para mutantes de ligação melhorados a partir de uma biblioteca de mutantes de Fab de anticorpo exibida em levedura.

[0032] A Figura 5 é um esquema do processo de seleção dirigido por velocidade de dissociação de ligação para mutantes de ligação de elevada afinidade a partir de uma biblioteca exibida em leveduras.

[0033] A Figura 6 mostra o efeito inibidor de anticorpos anti-PAC1 no aumento induzido por maxadilano no fluxo sanguíneo dérmico em ratos. Um de sete anticorpos (420653, 420845, 420943, 421873, 420889 (PL-50347), 421091 (PL-50350) e 421051 (PL-50351)) foi administrado a ratos intravenosamente a uma dose de 0,1 mg/kg ou 0,3 mg/kg vinte e quatro

horas antes do desafio com 10 ng de maxadilano (injeção intradérmica). O fluxo sanguíneo dérmico foi avaliado 30 minutos após desafio com maxadilano com imagens com Doppler a laser. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ em comparação com o grupo com veículo com ANOVA de Uma Via seguida por MCT de Dunnett.

[0034] A Figura 7A mostra o efeito dependente da dose do anticorpo anti-PAC1 420653 no aumento induzido por maxadilano no fluxo sanguíneo dérmico em ratos. O anticorpo foi administrado a ratos intravenosamente a uma de sete doses variando de 0,01 mg/kg a 3 mg/kg vinte e quatro horas antes do desafio com 10 ng de maxadilano (injeção intradérmica). O fluxo sanguíneo dérmico foi avaliado 30 minutos após desafio com maxadilano com imagens com Doppler a laser. * $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$ em comparação com o grupo com veículo com ANOVA de Uma Via seguida por MCT de Dunnett.

[0035] A Figura 7B mostra o efeito dependente da dose do anticorpo anti-PAC1 420845 no aumento induzido por maxadilano no fluxo sanguíneo dérmico em ratos. O anticorpo foi administrado a ratos intravenosamente a uma de cinco doses variando de 0,01 mg/kg a 3 mg/kg vinte e quatro horas antes do desafio com 10 ng de maxadilano (injeção intradérmica). O fluxo sanguíneo dérmico foi avaliado 30 minutos após desafio com maxadilano com imagens com Doppler a laser. **** $p < 0,0001$ em comparação com o grupo com veículo com ANOVA de Uma Via seguida por MCT de Dunnett.

[0036] A Figura 7C mostra o efeito dependente da dose do anticorpo anti-PAC1 420943 no aumento induzido por maxadilano no fluxo sanguíneo dérmico em ratos. O anticorpo foi administrado a ratos intravenosamente a uma de seis doses variando de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg vinte e quatro horas antes do desafio com 10 ng de maxadilano (injeção

intradérmica). O fluxo sanguíneo dérmico foi avaliado 30 minutos após desafio com maxadilano com imagens com Doppler a laser. **** $p < 0,0001$ em comparação com o grupo com veículo com ANOVA de Uma Via seguida por MCT de Dunnett.

[0037] A Figura 7D mostra o efeito dependente da dose do anticorpo anti-PAC1 421873 no aumento induzido por maxadilano no fluxo sanguíneo dérmico em ratos. O anticorpo foi administrado a ratos intravenosamente a uma de cinco doses variando de 0,3 mg/kg a 30 mg/kg vinte e quatro horas antes do desafio com 10 ng de maxadilano (injeção intradérmica). O fluxo sanguíneo dérmico foi avaliado 30 minutos após desafio com maxadilano com imagens com Doppler a laser. * $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$ em comparação com o grupo com veículo com ANOVA de Uma Via seguida por MCT de Dunnett.

[0038] A Figura 8A é o perfil de concentração no soro-tempo para os anticorpos anti-PAC1 420653, 420845, 420943 e 421873 após uma dose intravenosa única de 1 mg/kg em ratos.

[0039] A Figura 8B é o perfil de concentração no soro-tempo para os anticorpos anti-PAC1 420653, 420845, 420943 e 421873 após uma dose intravenosa única de 5 mg/kg em ratos.

[0040] A Figura 8C é o perfil de concentração no soro-tempo para os anticorpos anti-PAC1 420653, 420845, 420943 e 421873 após uma dose intravenosa única de 25 mg/kg em ratos.

[0041] A Figura 9 é o perfil de concentração no soro-tempo para os anticorpos anti-PAC1 420653, 420845, 420943, 421873 e 29G4v22 após uma dose intravenosa única de 10 mg/kg em macacos-cinomólogos.

[0042] As Figuras 10A e 10B mostram o decurso temporal dos efeitos inibidores dos anticorpos anti-PAC1 420653 e 29G4v22 no aumento induzido por maxadilano no fluxo sanguíneo dérmico em macacos-

cinomólogos. Vinte e quatro macacos-cinólogos receberam uma única injeção de bólus i.v. do anticorpo 420653 a 0,1 mg/kg ou 3 mg/kg ou anticorpo 29G4v22 a 10 mg/kg no dia 0. Nos Dias 2, 4, 7, 10, 14, 21, 28 e 36 após dosagem do anticorpo, as respostas pós-maxadilano foram medidas. Em cada caso, o fluxo sanguíneo dérmico foi medido por imagem com Doppler a laser 30 minutos após injeção intradérmica de 1 ng de maxadilano. Todos os dados são expressos como a média \pm erro padrão da média. A Figura 10A mostra a % de mudança a partir da linha de base no fluxo sanguíneo dérmico induzido por injeção intradérmica de maxadilano nos dias indicados após tratamento com anticorpo. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ em comparação com o Dia 0 dentro do mesmo grupo de tratamento por ANOVA de uma via seguida pelo Teste de Comparação Múltipla de Bonferroni. Oito animais por grupo exceto no Dia 36 no qual quatro animais foram testados com o anticorpo 420653 a 3 mg/kg como denotado pelo símbolo \wedge . A Figura 10B mostra o efeito inibidor de tratamento com anticorpo no aumento induzido por maxadilano no fluxo sanguíneo expresso como % de inibição. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ comparação entre o anticorpo 420653 a 3 mg/kg e o anticorpo 29G4v22 a 10 mg/kg em cada ponto do tempo por teste t não emparelhado bicaudal.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0043] A presente invenção se relaciona com anticorpos isolados e seus fragmentos de ligação ao antígeno que se ligam especificamente ao receptor de polipeptídeo hipofisário ativador de adenilato ciclase tipo I (PAC1), particularmente PAC1 humano. Os anticorpos da invenção têm potência inibidora intensificada contra PAC1 humano em comparação com anticorpos antagonistas anti-PAC1 previamente descritos. Os anticorpos da invenção reagem também de modo cruzado com o receptor de PAC1 de rato e o receptor de PAC1 de macaco-cinólogo, permitindo deste

modo a avaliação pré-clínica in vivo dos anticorpos em estas espécies.

[0044] PAC1 humano é uma proteína de 468 aminoácidos (Sequência de Referência de NCBI NP_001109.2) codificada pelo gene ADCYAP1R1 no cromossomo 7. O receptor de PAC1 humano é um receptor acoplado à proteína G que está positivamente acoplado à adenilato ciclase. A ativação do receptor de PAC1 humano por seus ligantes endógenos (por exemplo, PACAP38 ou PACAP27) resulta em um aumento no AMP cíclico (cAMP) intracelular. A sequência de aminoácidos de PAC1 humano é proporcionada em baixo como SEQ ID N°: 1.

```

      1  MAGVVHVSLA      ALLLLPMAPA      MHSDCIFKKE
QAMCLEKIQR ANELMGFNDS SPGCPGMWDN
      61  ITCWKPAHVG      EMVLVSCPEL      FRIFNPDQVW
ETETIGESDF GDSNSLDLSD MGVVSRNCTE
      121 DGWSEPFPHY      FDACGFDEYE      SETGDQDYYY
LSVKALYTVG YSTSLVTLTT AMVILCRFRK
      181  LHCTRNFHIM      NLFVSFMLRA      ISVFIKDWIL
YAEQDSNHCF ISTVECKAVM VFFHYCVVSN
      241  YFWLFIEGLY      LFTLLVETFF      PERRYFYWYT
IIGWGTPTVC VTVWATLRLY FDDTGCWDMN
      301  DSTALWWVIK      GPVVG SIMVN      FVLFIGIIVI
LVQKLQSPDM GGNESIIYLR LARSTLLLIP
      361  LFGIH YTVFA      FSPENVSKRE      RLVFELGLGS
FQGFVVAVLY CFLNGEVQAE IKRKWRSWKV
      421  NRYFAVDFKH      RHPSLASSGV      NGGTQLSILS
KSSSQIRMSG LPADNLAT

```

[0045] Os aminoácidos 1 a 23 da proteína PAC1 humana (SEQ ID N°: 1) constituem um peptídeo sinal, que é geralmente removido da proteína madura. A proteína PAC1 humana madura tem a estrutura básica de um

receptor acoplado à proteína G consistindo em um domínio de sete transmembranas, um domínio extracelular composto por uma região N-terminal e três alças extracelulares, três alças intracelulares e um domínio citoplasmático C-terminal. O domínio extracelular N-terminal está aproximadamente nos aminoácidos 24-153 da SEQ ID Nº: 1, e o primeiro de sete domínios transmembranares começa no aminoácido 154 da SEQ ID Nº: 1. O domínio citoplasmático C-terminal está localizado aproximadamente nos aminoácidos 397-468 da SEQ ID Nº: 1. Ver Blechman e Levkowitz, *Front. Endocrinol.*, Vol. 4 (55): 1-19, 2013 para localização de domínios dentro da sequência de aminoácidos. Os termos "PAC1 humano", "receptor de PAC1 humano", "hPAC1" e "receptor de hPAC1" são usados indistintamente e podem se referir a um polipeptídeo da SEQ ID Nº: 1, um polipeptídeo da SEQ ID Nº: 1 menos o peptídeo sinal (aminoácidos 1 a 23), variantes alélicas de PAC1 humano ou variantes de splice de PAC1 humano.

[0046] A presente invenção proporciona anticorpos que se ligam especificamente a PAC1 humano. Um "anticorpo" é uma proteína que compreende um fragmento de ligação ao antígeno que se liga especificamente a um antígeno e uma porção de molde ou estrutura que permite que o fragmento de ligação ao antígeno adote uma conformação que promove a ligação do anticorpo ao antígeno. Como usado aqui, o termo "anticorpo" se refere geralmente a uma proteína de imunoglobulina tetramérica compreendendo dois polipeptídeos de cadeia leve (cerca de 25 kDa cada) e dois polipeptídeos de cadeia pesada (cerca de 50-70 kDa cada). O termo "cadeia leve" ou "cadeia leve de imunoglobulina" se refere a um polipeptídeo compreendendo, do terminal amino para o terminal carboxila, uma única região variável de cadeia leve (VL) de imunoglobulina e um único domínio constante de cadeia leve (CL) de imunoglobulina. O

domínio constante de cadeia leve (CL) de imunoglobulina pode ser um domínio constante capa (κ) humano ou lambda (λ) humano. O termo "cadeia pesada" ou "cadeia pesada de imunoglobulina" se refere a um polipeptídeo compreendendo, do terminal amino para o terminal carboxila, uma única região variável de cadeia pesada (VH) de imunoglobulina, um domínio constante de cadeia pesada 1 (CH1) de imunoglobulina, uma região de charneira de imunoglobulina, um domínio constante de cadeia pesada 2 (CH2) de imunoglobulina, um domínio constante de cadeia pesada 3 (CH3) de imunoglobulina e, opcionalmente, um domínio constante de cadeia pesada 4 (CH4) de imunoglobulina. As cadeias pesadas são classificadas como mu (μ), delta (Δ), gama (γ), alfa (α) e épsilon (ϵ) e definem o isotipo do anticorpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. Os anticorpos da classe IgG e classe IgA são adicionalmente divididos em subclasses, nomeadamente, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, e IgA1 e IgA2, respectivamente. As cadeias pesadas em anticorpos IgG, IgA e IgD têm três domínios constantes (CH1, CH2 e CH3), ao passo que as cadeias pesadas em anticorpos IgM e IgE têm quatro domínios constantes (CH1, CH2, CH3 e CH4). Os domínios constantes de cadeias pesadas de imunoglobulinas podem ser de qualquer isotipo de imunoglobulina, incluindo subtipos. As cadeias de anticorpos são ligadas em conjunto através de ligações de dissulfeto interpolipeptídicos entre o domínio CL e o domínio CH1 (isto é, entre a cadeia leve e pesada) e entre as regiões de charneira das duas cadeias pesadas dos anticorpos.

[0047] A presente invenção inclui também fragmentos de ligação ao antígeno dos anticorpos anti-PAC1 descritos aqui. Um "fragmento de ligação ao antígeno", usado indistintamente aqui com "fragmento de ligação" ou "fragmento", é uma porção de um anticorpo que não tem pelo menos alguns dos aminoácidos presentes em uma cadeia pesada e/ou

cadeia leve de comprimento total, mas que é ainda capaz de se ligar especificamente a um antígeno. Um fragmento de ligação ao antígeno inclui, mas não está limitado a, um fragmento variável de cadeia única (scFv), um nanocorpo (por exemplo, domínio VH de anticorpos de cadeia pesada de camélídeo; fragmento VHH, ver Cortez-Retamozo *et al.*, *Cancer Research*, Vol. 64: 2853-57, 2004), um fragmento Fab, um fragmento Fab', um fragmento F(ab')₂, um fragmento Fv, um fragmento Fd e um fragmento de região determinante da complementaridade (CDR) e pode ser derivado de qualquer fonte de mamífero, tal como humano, camundongo, rato, coelho ou camélídeo. Os fragmentos de ligação ao antígeno podem competir pela ligação de um antígeno alvo com um anticorpo intato e os fragmentos podem ser produzidos pela modificação de anticorpos intatos (por exemplo, clivagem enzimática ou química) ou sintetizados de novo usando tecnologias de DNA recombinante ou síntese de peptídeos. Em algumas modalidades, o fragmento de ligação ao antígeno compreende pelo menos uma CDR de um anticorpo que se liga ao antígeno, por exemplo, a CDR3 de cadeia pesada de um anticorpo que se liga ao antígeno. Em outras modalidades, o fragmento de ligação ao antígeno compreende todas as três CDR da cadeia pesada de um anticorpo que se liga ao antígeno ou todas as três CDR da cadeia leve de um anticorpo que se liga ao antígeno. Em ainda outras modalidades, o fragmento de ligação ao antígeno compreende todas as seis CDR de um anticorpo que se liga ao antígeno (três da cadeia pesada e três da cadeia leve).

[0048] O termo "molécula isolada" (onde a molécula é, por exemplo, um polipeptídeo, um polinucleotídeo, um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno) é uma molécula que em virtude da sua origem ou fonte de derivação (1) não está associada a componentes naturalmente associados que a acompanham em seu estado nativo, (2) está substancialmente isenta

de outras moléculas da mesma espécie, (3) é expressa por uma célula de uma espécie diferente ou (4) não ocorre na natureza. Assim, uma molécula que é quimicamente sintetizada, ou expressa em um sistema celular diferente da célula de onde é naturalmente originária, estará "isolada" de seus componentes naturalmente associados. Uma molécula pode ser também tornada substancialmente isenta de componentes naturalmente associados por isolamento, usando técnicas de purificação bem conhecidas na técnica. A pureza ou homogeneidade de moléculas pode ser avaliada por um número de meios bem conhecidos na técnica. Por exemplo, a pureza de uma amostra de polipeptídeo pode ser avaliada usando eletroforese em gel de poliacrilamida e coloração do gel para se visualizar o polipeptídeo usando técnicas bem conhecidas na técnica. Para certos propósitos pode ser proporcionada resolução mais elevada usando HPLC ou outros meios bem conhecidos na técnica para purificação.

[0049] Em certas modalidades da invenção, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno se ligam especificamente a PAC1 humano. Um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno "se liga especificamente" a um antígeno alvo quando tem afinidade de ligação significativamente mais elevada por e, conseqüentemente, é capaz de distinguir, esse antígeno em comparação com sua afinidade por outras proteínas não relacionadas, sob condições de ensaio de ligação similares. Anticorpos ou fragmento de ligação ao antígeno que se ligam especificamente a um antígeno podem ter uma constante de dissociação de equilíbrio (KD) $\leq 1 \times 10^{-6}$ M. O anticorpo ou fragmento de ligação se liga especificamente ao antígeno com "afinidade elevada" quando a KD é $\leq 1 \times 10^{-8}$ M. Em uma modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção se ligam a PAC1 humano com uma KD $\leq 5 \times 10^{-9}$ M. Em outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção se ligam

a PAC1 humano com uma $KD \leq 1 \times 10^{-9}$ M. Em ainda outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção se ligam a PAC1 humano com uma $KD \leq 5 \times 10^{-10}$ M. Em outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção se ligam a PAC1 humano com uma $KD \leq 1 \times 10^{-10}$ M. Em certas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção se ligam a PAC1 humano com uma $KD \leq 5 \times 10^{-11}$ M. Em outras modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção se ligam a PAC1 humano com uma $KD \leq 1 \times 10^{-11}$ M. Em uma modalidade particular, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção se ligam a PAC1 humano com uma $KD \leq 5 \times 10^{-12}$ M. Em outra modalidade particular, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção se ligam a PAC1 humano com uma $KD \leq 1 \times 10^{-12}$ M.

[0050] A afinidade é determinada usando uma variedade de técnicas, um exemplo das quais é um ensaio de afinidade ELISA. Em várias modalidades, a afinidade é determinada por um ensaio de ressonância de plásmon de superfície (por exemplo, ensaio à base de BIAcore®). Usando esta metodologia, a constante de velocidade de associação (k_a em $M^{-1}s^{-1}$) e a constante de velocidade de dissociação (k_d em s^{-1}) podem ser medidas. A constante de dissociação de equilíbrio (KD em M) pode ser depois calculada a partir da razão das constantes de velocidade cinéticas (k_d/k_a). Em algumas modalidades, a afinidade é determinada por um método cinético, tal como um Ensaio de Exclusão Cinética (KinExA) como descrito em Rathanaswami *et al.* Analytical Biochemistry, Vol. 373: 52-60, 2008. Usando um ensaio KinExA, a constante de dissociação de equilíbrio (KD em M) e a constante de velocidade de associação (k_a em $M^{-1}s^{-1}$) podem ser medidas. A constante de velocidade de dissociação (k_d em s^{-1}) pode ser calculada a partir destes valores ($KD \times k_a$). Em outras modalidades, a afinidade é determinada por um método de interferometria

em biocamada, como tal aquele descrito em Kumaraswamy *et al.*, Methods Mol. Biol., Vol. 1278: 165-82, 2015 e empregue em sistemas Octet® (Pall ForteBio). As constantes cinéticas (k_a e k_d) e de afinidade (KD) podem ser calculadas em tempo real usando o método de interferometria em biocamada. Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui exibem características desejáveis tais como avides de ligação medida por k_d (constante de velocidade de dissociação) por PAC1 humano de cerca de 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} s⁻¹ ou mais baixo (valores mais baixos indicando avides de ligação mais elevada) e/ou afinidade de ligação como medida por KD (constante de dissociação de equilíbrio) por PAC1 humano de cerca de 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} M ou mais baixo (valores mais baixos indicando afinidade de ligação mais elevada).

[0051] Preferencialmente, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção não se ligam significativamente a ou reagem de modo cruzado com outros membros da família de receptores de secretina/glucagon, tal como receptor de VPAC1 humano (Sequência de Referência de NCBI NP_004615.2) e receptor de VPAC2 humano (Sequência de Referência de NCBI NP_003373.2). Como usado aqui, um anticorpo ou fragmento de ligação "não se liga significativamente" a um antígeno alvo quando tem uma afinidade de ligação por esse antígeno que é comparável à sua afinidade por outras proteínas não relacionadas, sob condições de ensaio de ligação similares. Anticorpos ou fragmentos de ligação que não se ligam significativamente a um antígeno alvo podem também incluir aquelas proteínas que não geram um sinal estatisticamente diferente de um controle negativo em um ensaio de afinidade, tal como aqueles descritos aqui, para o antígeno alvo. A título de exemplo, um anticorpo, que produz um valor de sinal em um ensaio à base de ELISA ou BIAcore® para

determinação da ligação a VPAC1 humano que não é estatisticamente diferente do valor do sinal produzido com um controle negativo (por exemplo, solução tampão sem anticorpo), seria considerado como não se ligasse significativamente a VPAC1 humano. Os anticorpos ou fragmentos de ligação que não se ligam significativamente a um antígeno podem ter uma constante de dissociação de equilíbrio (KD) para esse antígeno maior do que 1×10^{-6} M, maior do que 1×10^{-5} M, maior do que 1×10^{-4} M ou maior do que 1×10^{-3} M. Assim, em certas modalidades, os anticorpos e fragmentos de ligação da invenção se ligam seletivamente a PAC1 humano em relação a VPAC1 humano e VPAC2 humano. Por outras palavras, os anticorpos e fragmentos de ligação da invenção não se ligam significativamente a VPAC1 humano ou VPAC2 humano.

[0052] Os anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem inibir, interferir com ou modular uma ou mais atividades biológicas do receptor de PAC1 humano. As atividades biológicas do receptor de PAC1 humano incluem, mas não estão limitadas a, indução de vias de transdução de sinal de receptor mediadas por PACAP, indução de vasodilatação e inibição de vasoconstrição. Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção inibem a ligação de PACAP (por exemplo, PACAP38 ou PACAP27) ao receptor de PAC1 humano. A "inibição de ligação" ocorre quando um excesso de anticorpos ou fragmentos de ligação reduz a quantidade de receptor de PAC1 humano ligado a PACAP ou vice-versa, por exemplo, em pelo menos cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97%, cerca de 99% ou mais, por exemplo por medição da ligação em um ensaio de ligação competitiva in vitro. Constantes inibidoras (Ki), que são indicativas de quão potentes são os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção na

prevenção da ligação de PACAP ao receptor de PAC1 humano, podem ser calculados a partir de tais ensaios de ligação competitivos. A título de exemplo, um isótopo radioativo (por exemplo, ^{125}I) é anexado ao ligante do receptor (por exemplo, PACAP38) e o ensaio mede a ligação do ligante radiomarcado ao receptor de PAC1 humano em concentrações crescentes do anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação. O valor de K_i pode ser calculado usando a equação $K_i = \text{IC}_{50}/(1 + ([L]/K_d))$, onde $[L]$ é a concentração do radioligante usado (por exemplo, PACAP38 marcado com ^{125}I) e K_d é a constante de dissociação do radioligante. Ver, por exemplo, Keen M, MacDermot J (1993) Analysis of receptors by radioligand binding. Em: Wharton J, Polak JM (eds) Receptor autoradiography, principles and practice. Oxford University Press, Oxford. Quanto mais baixo o valor de K_i para um antagonista, mais potente é o antagonista. Em algumas modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno da invenção competem pela ligação ao receptor de PAC1 humano com um ligante de PACAP radiomarcado com uma K_i de ≤ 1 nM. Em outras modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno da invenção competem pela ligação ao receptor de PAC1 humano com um ligante de PACAP radiomarcado com uma K_i de ≤ 500 pM. Em ainda outras modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno da invenção competem pela ligação ao receptor de PAC1 humano com um ligante de PACAP radiomarcado com uma K_i de ≤ 200 pM. Em certas outras modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno da invenção competem pela ligação ao receptor de PAC1 humano com um ligante de PACAP radiomarcado com uma K_i de ≤ 100 pM.

[0053] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação induzida por ligantes do receptor de PAC1 humano. O ligante pode ser um ligante endógeno do receptor, tal como PACAP38 ou PACAP27, ou o ligante pode ser outro agonista conhecido do receptor, tal como maxadilano. O maxadilano é um peptídeo de 65 aminoácidos originalmente isolado da mosca da areia que é primorosamente seletivo para PAC1 em comparação com VPAC1 ou VPAC2 e pode ser assim usado como um agonista seletivo para PAC1 (Lerner *et al.*, J Biol Chem., Vol. 266 (17): 11234-11236, 1991; Lerner *et al.*, Peptides, Vol. 28 (9): 1651-1654, 2007). Vários ensaios para avaliação da ativação de receptores de PAC1 são conhecidos na técnica e incluem ensaios à base de células medindo a mobilização de cálcio induzida por ligantes e a produção de cAMP. Um ensaio de cAMP à base de células exemplificativo é descrito no Exemplo 3. Outros ensaios adequados de ativação de receptores de PAC1 são descritos em Dickson *et al.*, Ann. N. Y. Acad. Sci. Vol. 1070: 239-42, 2006; Bourgault *et al.*, J. Med. Chem. Vol. 52: 3308-3316, 2009; e Publicação de Patente dos E.U.A. Nº 2011/0229423, todos os quais são deste modo incorporadas por referência em suas totalidades.

[0054] A atividade inibidora dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno na ativação de receptores de PAC1 pode ser quantificada por cálculo de uma IC50 em qualquer ensaio funcional para o receptor, tal como aqueles descritos acima. Uma "IC50" é a dose/concentração requerida para se alcançar 50% de inibição de uma função biológica ou bioquímica. Com ligantes radioativos, a IC50 é a concentração de um ligante competidor que desloca 50% da ligação específica do radioligante. A IC50 de qualquer substância ou antagonista particular pode ser determinada por construção de uma curva dose-resposta e examinação do

efeito de diferentes concentrações do fármaco ou antagonista na reversão da atividade agonista em um ensaio funcional particular. Os valores de IC50 podem ser calculados para um dado antagonista ou fármaco por determinação da concentração necessária para inibir metade da resposta biológica máxima do agonista. Assim, o valor de IC50 para qualquer anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação da invenção pode ser calculado por determinação da concentração do anticorpo ou fragmento de ligação necessário para inibir metade da resposta biológica máxima do ligante (por exemplo PACAP27, PACAP38 ou maxadilano) na ativação do receptor de PAC1 humano em qualquer ensaio funcional, tal como o ensaio de cAMP descrito nos Exemplos. Um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação que inibe a ativação do receptor de PAC1 induzida por ligantes (por exemplo, induzido por PACAP) é entendido como sendo um anticorpo neutralizante ou antagonista ou fragmento de ligação do receptor de PAC1.

[0055] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 humano induzida por PACAP (induzida por PACAP38 ou PACAP27). Por exemplo, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno podem inibir a ativação do receptor de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 10 nM, menor do que cerca de 8 nM, menor do que cerca de 5 nM, menor do que cerca de 3 nM, menor do que cerca de 1 nM, menor do que cerca de 800 pM, menor do que cerca de 500 pM, menor do que cerca de 400 pM, menor do que cerca de 300 pM, menor do que cerca de 200 pM ou menor do que cerca de 100 pM como medido por um ensaio de mobilização de cálcio ou ensaio de cAMP à base de células. Em uma modalidade particular, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 humano

induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 5 nM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em outra modalidade particular, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 1 nM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em ainda outra modalidade particular, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 500 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 300 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 entre cerca de 0,1 nM e cerca de 1 nM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em outras modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 entre cerca de 50 pM e cerca de 500 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células.

[0056] Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção se ligam aos e inibem os receptores de PAC1 de outras espécies. Por exemplo, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno se ligam ao e inibem o receptor de PAC1 de macaco-cinomólogo (Sequência de Referência de NCBI XP_015303041.1). Em tais modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno inibem a ativação do receptor de PAC1 de macaco-cinomólogo induzida por

PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 10 nM, menor do que cerca de 8 nM, menor do que cerca de 5 nM, menor do que cerca de 3 nM, menor do que cerca de 1 nM, menor do que cerca de 800 pM, menor do que cerca de 500 pM, menor do que cerca de 400 pM, menor do que cerca de 300 pM, menor do que cerca de 200 pM ou menor do que cerca de 100 pM como medido por um ensaio de mobilização de cálcio ou ensaio de cAMP à base de células. Em uma modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 de macaco-cinomólogo induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 1 nM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 de macaco-cinomólogo induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 500 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em ainda outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 de macaco-cinomólogo induzida por PACAP com uma IC50 entre cerca de 0,1 nM e cerca de 1 nM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em ainda outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 de macaco-cinomólogo induzida por PACAP com uma IC50 entre cerca de 50 pM e cerca de 500 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células.

[0057] Em certas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno se ligam ao e inibem o receptor de PAC1 de rato (Sequência de Referência de NCBI NP_598195.1). Para estas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno podem inibir a ativação do receptor de PAC1 de rato induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 10 nM, menor do que cerca de 8 nM, menor do que cerca

de 5 nM, menor do que cerca de 3 nM, menor do que cerca de 1 nM, menor do que cerca de 800 pM, menor do que cerca de 500 pM, menor do que cerca de 400 pM, menor do que cerca de 300 pM, menor do que cerca de 200 pM ou menor do que cerca de 100 pM como medido por um ensaio de mobilização de cálcio ou ensaio de cAMP à base de células. Em uma modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 de rato induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 10 nM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 de rato induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 5 nM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em ainda outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 de rato induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 500 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em ainda outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 de rato induzida por PACAP com uma IC50 menor do que cerca de 300 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 de rato induzida por PACAP com uma IC50 entre cerca de 0,1 nM e cerca de 10 nM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em ainda outra modalidade, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 de rato induzida por PACAP com uma IC50 entre cerca de 100 pM e cerca de 2 nM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em algumas modalidades nas quais os anticorpos ou

fragmentos de ligação da invenção reagem de modo cruzado com os receptores de PAC1 de outras espécies, os anticorpos ou fragmentos de ligação podem inibir a ativação do receptor de PAC1 induzida por PACAP com potências comparáveis. Por exemplo, um anticorpo ou fragmento de ligação da invenção pode inibir a ativação do receptor de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 similar à IC50 para o anticorpo ou fragmento de ligação para inibir a ativação do receptor de PAC1 de macaco-cinomólogo ou induzida por PACAP. A reatividade cruzada com os receptores de PAC1 de outras espécies dos anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção pode ser vantajosa pois os anticorpos ou fragmentos de ligação podem ser avaliados em modelos animais pré-clínicos adicionais quanto à eficácia terapêutica.

[0058] Geralmente, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção não inibem significativamente a ativação do receptor de VPAC1 humano ou receptor de VPAC2 humano induzida por ligantes (por exemplo, induzida por PACAP38, PACAP27 ou VIP). Como usado aqui, um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno "não inibiria significativamente" a ativação de um receptor ou a ligação de um ligante ao seu receptor se não existir diferença estatística entre a ativação do receptor induzida por ligantes ou a ligação de ligantes ao receptor na presença ou ausência do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno. Por exemplo, se a quantidade de produção de cAMP induzida por PACAP ou VIP em células expressando o receptor de VPAC1 humano na presença de um anticorpo ou fragmento de ligação não for estatisticamente diferente do que a quantidade produzida na ausência do anticorpo ou fragmento de ligação, então o anticorpo ou fragmento de ligação seria considerado como não inibindo significativamente a ativação do receptor de VPAC1 humano induzida por PACAP/VIP. Similarmente, se a quantidade de PACAP ou VIP

ligado ao receptor de VPAC1 humano na presença de anticorpo ou fragmento de ligação em excesso não for estatisticamente diferente do que a quantidade de PACAP ou VIP ligado ao receptor na ausência do anticorpo ou fragmento de ligação, então o anticorpo ou fragmento de ligação seria considerado como não inibindo significativamente a ligação de PACAP ou VIP ao receptor de VPAC1 humano. Em certas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção inibem a ativação do receptor de PAC1 humano induzida por PACAP, mas não inibem significativamente a ativação do receptor de VPAC1 humano ou receptor de VPAC2 humano induzida por PACAP. Assim, os anticorpos e fragmentos de ligação da invenção inibem seletivamente o receptor de PAC1 humano em relação ao receptor de VPAC1 humano e ao receptor de VPAC2 humano.

[0059] Os anticorpos e fragmentos de ligação da invenção podem, em algumas modalidades, se ligar a uma região ou epítipo particular de PAC1 humano. Como usado aqui, um "epítipo" se refere a qualquer determinante capaz de ser especificamente ligado por um anticorpo ou seu fragmento. Um epítipo é uma região de um antígeno que é ligada, ou interage com um anticorpo ou fragmento de ligação que visa esse antígeno e, quando o antígeno é uma proteína, inclui aminoácidos específicos que contatam diretamente, ou interagem com, o anticorpo ou fragmento de ligação. Um epítipo pode ser formado tanto por aminoácidos contíguos como por aminoácidos não contíguos justapostos por dobramento terciário de uma proteína. Um "epítipo linear" é um epítipo em que uma sequência primária de aminoácidos compreende o epítipo reconhecido. Um epítipo linear inclui tipicamente pelo menos 3 ou 4 aminoácidos e, mais usualmente, pelo menos 5, pelo menos 6 ou pelo menos 7 aminoácidos, por exemplo, cerca de 8 a cerca de 10 aminoácidos em uma única

sequência. Um "epítopo conformacional", em contraste com um epítopo linear, é um grupo de aminoácidos descontínuo (por exemplo, em um polipeptídeo, resíduos de aminoácidos que não são contíguos na sequência primária do polipeptídeo mas que, no contexto da estrutura terciária e quaternária do polipeptídeo, estão suficientemente próximos entre si para serem ligados por um anticorpo ou seu fragmento de ligação). Os determinantes de epítopos podem incluir agrupamentos superficiais quimicamente ativos de moléculas tais como aminoácidos, cadeias laterais de açúcares, grupos fosforila ou sulfonila e podem ter características estruturais tridimensionais específicas e/ou características de carga específicas. Em geral, os anticorpos ou fragmentos de ligação específicos de uma molécula alvo particular irão preferencialmente reconhecer um epítopo na molécula alvo em uma mistura complexa de proteínas e/ou macromoléculas.

[0060] Em certas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção se ligam a PAC1 humano em um epítopo dentro do domínio extracelular (ECD) N-terminal de PAC1 humano (SEQ ID N°: 4). Em modalidades relacionadas, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno se ligam a PAC1 humano em um epítopo dentro dos aminoácidos 24-153 da SEQ ID N°: 1. Em outras modalidades relacionadas, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno se ligam a PAC1 humano em um epítopo dentro dos aminoácidos 50-140 da SEQ ID N°: 1. Como descrito no Exemplo 1, uma estrutura cristalina do complexo do ECD N-terminal de PAC1 humano e a região Fab de um anticorpo neutralizante anti-PAC1 revelou aminoácidos-chave dentro do ECD de PAC1 humano que compreendia a interface de ligação com o Fab anti-PAC1. Estes aminoácidos da interface nuclear, todos os quais continham pelo menos um átomo diferente de hidrogênio a uma distância

de 5 Å ou menos de um átomo diferente de hidrogênio no Fab, incluem Asp59, Asn60, Ile61, Arg116, Asn117, Thr119, Asp121, Gly122, Trp123, Ser124, Glu125, Pro126, Phe127, Pro128, His129, Tyr130, Phe131, Asp132 e Gly135 (números de posição de aminoácidos relativos a SEQ ID N°: 1). Assim, em algumas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação da invenção se ligam a PAC1 humano em um epítipo compreendendo um ou mais aminoácidos selecionados de Asp59, Asn60, Ile61, Arg116, Asn117, Thr119, Glu120, Asp121, Gly122, Trp123, Ser124, Glu125, Pro126, Phe127, Pro128, His129, Tyr130, Phe131, Asp132 e Gly135 da SEQ ID N°: 1. Em outras modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação se ligam a PAC1 humano em um epítipo compreendendo pelo menos os aminoácidos Asn60, Ile61, Glu120 e Asp121 da SEQ ID N°: 1. Em ainda outras modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação se ligam a PAC1 humano em um epítipo compreendendo pelo menos os aminoácidos Asn60, Ile61, Glu120, Asp121, Phe127 e Phe131 da SEQ ID N°: 1. Em certas outras modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação se ligam a PAC1 humano em um epítipo compreendendo todos os aminoácidos selecionados de Asp59, Asn60, Ile61, Arg116, Asn117, Thr119, Glu120, Asp121, Gly122, Trp123, Ser124, Glu125, Pro126, Phe127, Pro128, His129, Tyr130, Phe131, Asp132 e Gly135 da SEQ ID N°: 1.

[0061] A estrutura cristalina do complexo ECD de PAC1 humano-Fab descrita no Exemplo 1 revelou também resíduos importantes nas CDR das cadeias pesada e leve do Fab que interagiram com os aminoácidos no ECD de PAC1 humano, identificando deste modo aminoácidos-chave no parátipo do anticorpo. Um "parátipo" é a região de um anticorpo que reconhece o e se liga ao antígeno alvo. Os resíduos de parátipo incluem Gln27, Gly30, Arg31 e Ser32 na região variável de cadeia leve (SEQ ID N°: 3) e Arg31,

Phe32, Tyr53, Asp54, Gly56 na região variável de cadeia pesada (SEQ ID N°: 2). Mutações específicas de vários destes resíduos no parátopo foram desenhadas para melhorar a interação com os resíduos da interface nuclear (isto é, resíduos no epítipo) no ECD de PAC1 humano resultando em afinidade de ligação e potência inibidora intensificadas em comparação com o anticorpo parental (ver Exemplos 1-3). Gln27, Gly30, Arg31 e Ser32 na região variável de cadeia leve da SEQ ID N°: 3 ou SEQ ID N°: 52 correspondem às posições de aminoácidos 29, 32, 39 e 40 na numeração de AHo, respectivamente, e Arg31, Phe32, Tyr53, Asp54, Gly56 na região variável de cadeia pesada da SEQ ID N°: 2 ou SEQ ID N°: 191 correspondem às posições de aminoácidos 33, 39, 60, 61 e 66 na numeração de AHo, respectivamente. O esquema de numeração de AHo é um esquema de numeração baseado na estrutura, que introduz lacunas nas regiões CDR para minimizar o desvio a partir da estrutura média dos domínios alinhados (Honegger e Pluckthun, J. Mol. Biol. 309 (3): 657-670; 2001). No esquema de numeração de AHo, posições estruturalmente equivalentes em diferentes anticorpos terão o mesmo número de resíduos.

[0062]

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que se liga especificamente a PAC1 humano (SEQ ID N°: 1), em que o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende: (i) uma região variável de cadeia leve na qual o aminoácido na posição 29 de acordo com a numeração de AHo é um aminoácido básico que interage com os aminoácidos Glu120 ou Asp121 de PAC1 humano e (ii) uma região variável de cadeia pesada na qual o aminoácido na posição 61 de acordo com a numeração de AHo é um aminoácido hidrofóbico, básico ou hidrofílico neutro que interage com os aminoácidos Asn60 ou Ile61 de PAC1 humano. Como usado aqui é dito que um aminoácido "interage" com outro

aminoácido quando um ou mais átomos em um aminoácido formam ligações não covalentes com um ou mais átomos no outro aminoácido através de, por exemplo, forças de van der Waals, hidrofóbicas ou eletrostáticas. Os aminoácidos básicos incluem arginina, lisina e histidina, ao passo que os aminoácidos hidrofílicos neutros incluem asparagina, glutamina, serina e treonina. Os aminoácidos hidrofóbicos incluem fenilalanina, triptofano, tirosina, alanina, isoleucina, leucina e valina. Em certas modalidades, o aminoácido na posição 29 de acordo com a numeração de AHo na região variável de cadeia leve é lisina ou arginina. Em uma modalidade particular, o aminoácido na posição 29 de acordo com a numeração de AHo na região variável de cadeia leve é lisina. Em modalidades relacionadas, o aminoácido na posição 61 de acordo com a numeração de AHo na região variável de cadeia pesada é isoleucina, leucina, valina, glutamina, asparagina, arginina ou lisina. Em uma modalidade, o aminoácido na posição 61 de acordo com a numeração de AHo na região variável de cadeia pesada é isoleucina. Em outra modalidade, o aminoácido na posição 61 de acordo com a numeração de AHo na região variável de cadeia pesada é glutamina ou asparagina. Em ainda outra modalidade, o aminoácido na posição 61 de acordo com a numeração de AHo na região variável de cadeia pesada é arginina.

[0063] Em algumas modalidades, o aminoácido na posição 66 de acordo com a numeração de AHo na região variável de cadeia pesada do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno é um aminoácido hidrofílico básico ou neutro aminoácido que interage com os aminoácidos Asn60 ou Ile61 de PAC1 humano (SEQ ID N^o: 1). O aminoácido na posição 66 de acordo com a numeração de AHo na região variável de cadeia pesada pode ser glutamina, asparagina, arginina ou lisina. Em uma modalidade, o aminoácido na posição 66 de acordo com a numeração de

AHo na região variável de cadeia pesada é arginina. Em outra modalidade, o aminoácido na posição 66 de acordo com a numeração de AHo na região variável de cadeia pesada é asparagina.

[0064] Foi descoberto que as interações parátopo-epítopo descritas acima se correlacionam com melhorias na potência inibidora com valores de IC50 na gama picomolar. Ver Exemplo 3. Assim seria esperado que os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno tendo os aminoácidos especificados acima na posição 29 na região variável de cadeia leve e posições 61 e/ou 66 na região variável de cadeia pesada de acordo com a numeração de AHo e interagindo com os resíduos especificados no receptor de PAC1 humano (Glu120, Asp121, Asn60 e/ou Ile61 da SEQ ID N°: 1) tivessem potência inibidora intensificada, por exemplo, inibissem a ativação de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 menor do que 500 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em algumas modalidades, tais anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno podem inibir a ativação de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC50 menor do que 300 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células. Em estas e outras modalidades, os anticorpos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno podem ter uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência da SEQ ID N°: 52 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência da SEQ ID N°: 191.

[0065] Os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem compreender uma ou mais regiões determinantes da complementaridade (CDR) das regiões variáveis de cadeia leve e pesada de anticorpos que se ligam especificamente a PAC1 humano como descrito aqui. O termo "CDR" se refere à região determinante da

complementaridade (também denominada "unidades de reconhecimento mínimo" ou "região hipervariável") dentro de sequências variáveis de anticorpos. Existem três CDR de região variável de cadeia pesada (CDRH1, CDRH2 e CDRH3) e três CDR de região variável de cadeia leve (CDRL1, CDRL2 e CDRL3). O termo "região CDR" como usado aqui se refere a um grupo de três CDR que ocorrem em uma única região variável (isto é, as três CDR de cadeia leve ou as três CDR de cadeia pesada). As CDR em cada uma das duas cadeias são tipicamente alinhadas pelas regiões estruturais (FR) para formar uma estrutura que se liga especificamente a um epítopo ou domínio específico na proteína alvo (por exemplo, PAC1 humano). Do terminal N para o terminal C, regiões variáveis de cadeia leve e pesada ocorrendo naturalmente são tipicamente conformes à seguinte ordem destes elementos: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 e FR4. Um sistema de numeração foi concebido para atribuição de números a aminoácidos que ocupam posições em cada um destes domínios. Este sistema de numeração é definido em Kabat "Sequences of Proteins of Immunological Interest" (1987 e 1991, NIH, Bethesda, MD) ou Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196: 901-917; Chothia *et al.*, 1989, Nature 342: 878-883. As regiões determinantes da complementaridade (CDR) e as regiões estruturais (FR) de um dado anticorpo podem ser identificadas usando este sistema. Outros sistemas de numeração para os aminoácidos em cadeias de imunoglobulinas incluem IMGT® (o sistema de informação ImMunoGeneTics internacional; Lefranc *et al.*, Dev. Comp. Immunol. 29: 185-203; 2005) e AHo (Honegger e Pluckthun, J. Mol. Biol. 309 (3): 657-670; 2001).

[0066] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou seus fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem pelo menos uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, CDRL2

e CDRL3 e pelo menos uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, CDRH2 e CDRH3 de qualquer um dos anticorpos anti-PAC1 descritos aqui. Regiões variáveis de cadeia leve e cadeia pesada e CDR associadas de anticorpos anti-PAC1 humano exemplificativos são apresentadas em baixo nas Tabelas 1A e 1B, respectivamente.

Tabela 1A. Sequências de Aminoácidos de Regiões Variáveis de Cadeia Leve de Anticorpos Anti-PAC1 Humano Exemplificativas

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Aminoácidos de VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
Variantes 29G4					
29G4v10	LV-01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEP EDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID N°: 52)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
29G4v22	LV-02	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPRLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLTSSLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID N°: 53)	RASQSIGRSLH (SEQ ID N°: 6)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420649	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEP EDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420653	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEP EDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420657	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEP EDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420661	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEP EDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420665	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEP EDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420672	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEP EDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420679	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEP EDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420686	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEP EDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Aminoácidos de VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
iPS:420802	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420809	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420816	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420823	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420830	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420837	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420841	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420845	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420849	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420853	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420857	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420861	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420865	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420869	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420873	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420877	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Aminoácidos de VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
iPS:420881	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420885	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420889	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420893	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420897	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 54)	RASKSVGRS LH (SEQ ID N°: 7)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420901	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420908	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420915	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420922	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420929	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420936	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420943	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420950	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420957	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420964	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)
iPS:420971	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQK PGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 55)	RASQSVGRS LH (SEQ ID N°: 5)	YASQSL S (SEQ ID N°: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID N°: 36)

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Aminoácidos de VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
iPS:420978	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:420985	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:420992	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:420999	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421006	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421013	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421020	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421027	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421031	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421035	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421039	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421043	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421047	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421051	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421055	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421059	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Aminoácidos de VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
iPS:421063	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421067	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421071	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421075	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421079	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421083	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421087	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421091	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421098	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421105	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421112	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421119	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421126	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421133	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421140	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421147	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Aminoácidos de VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
iPS:421151	LV-05	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVWRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 56)	RASQSVWRSLH (SEQ ID Nº: 8)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:391478	LV-06	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 57)	RASQSVGRNLH (SEQ ID Nº: 9)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421157	LV-07	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSMLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 58)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSMLP FT (SEQ ID Nº: 37)
iPS:421163	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:391578	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421170	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421176	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421182	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421189	LV-08	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVWRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 59)	RASKSVWRSLH (SEQ ID Nº: 10)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421195	LV-09	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 60)	RASKSVGRNLH (SEQ ID Nº: 11)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421201	LV-10	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSMLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 61)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSMLP FT (SEQ ID Nº: 37)
iPS:421207	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421211	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421215	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421219	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421223	LV-03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTISLSEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 54)	RASKSVGRSLH (SEQ ID Nº: 7)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Aminoácidos de VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
iPS:421227	LV-05	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVWRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 56)	RASQSVWRSLH (SEQ ID Nº: 8)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421231	LV-06	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 57)	RASQSVGRNLH (SEQ ID Nº: 9)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421235	LV-07	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSMLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 58)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSMLP FT (SEQ ID Nº: 37)
iPS:421239	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421246	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421253	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421260	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421267	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421274	LV-05	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVWRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 56)	RASQSVWRSLH (SEQ ID Nº: 8)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421278	LV-06	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 57)	RASQSVGRNLH (SEQ ID Nº: 9)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421282	LV-07	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSMLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 58)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSMLP FT (SEQ ID Nº: 37)
iPS:421286	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421293	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421300	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421307	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421314	LV-05	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVWRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 56)	RASQSVWRSLH (SEQ ID Nº: 8)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Aminoácidos de VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
iPS:421318	LV-06	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 57)	RASQSVGRNLH (SEQ ID Nº: 9)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421322	LV-07	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSMLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 58)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSML PFT (SEQ ID Nº: 37)
iPS:421326	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421333	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421340	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421347	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421354	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421361	LV-05	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVWRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 56)	RASQSVWRSLH (SEQ ID Nº: 8)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421365	LV-06	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRNLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 57)	RASQSVGRNLH (SEQ ID Nº: 9)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421369	LV-07	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSMLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 58)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSML PFT (SEQ ID Nº: 37)
iPS:421373	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421380	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421387	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421394	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421855	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421861	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Aminoácidos de VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
iPS:421867	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421873	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421879	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421885	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421891	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421897	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421903	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421909	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:421915	LV-04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 55)	RASQSVGRSLH (SEQ ID Nº: 5)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480711	LV-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGWSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 62)	RASKSVGWSLH (SEQ ID Nº: 12)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480706	LV-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGWSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 62)	RASKSVGWSLH (SEQ ID Nº: 12)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480713	LV-12	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGYSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 63)	RASKSVGWSLH (SEQ ID Nº: 13)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480705	LV-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGWSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 62)	RASKSVGWSLH (SEQ ID Nº: 12)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480707	LV-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGWSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 62)	RASKSVGWSLH (SEQ ID Nº: 12)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480708	LV-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGWSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 62)	RASKSVGWSLH (SEQ ID Nº: 12)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Aminoácidos de VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
iPS:480709	LV-13	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKAVGWSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 64)	RASKAVGWSLH (SEQ ID Nº: 14)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480712	LV-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGWSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 62)	RASKSVGWSLH (SEQ ID Nº: 12)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480704	LV-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGWSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 62)	RASKSVGWSLH (SEQ ID Nº: 12)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480710	LV-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGWSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 62)	RASKSVGWSLH (SEQ ID Nº: 12)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480716	LV-14	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGQSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 65)	RASKSVGQSLH (SEQ ID Nº: 15)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480715	LV-14	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGQSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 65)	RASKSVGQSLH (SEQ ID Nº: 15)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480717	LV-14	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGQSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 65)	RASKSVGQSLH (SEQ ID Nº: 15)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSRLP FT (SEQ ID Nº: 36)
iPS:480714	LV-15	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASRSVGLALHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCHQSSFLPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 66)	RASRSVGLALH (SEQ ID Nº: 16)	YASQSL S (SEQ ID Nº: 26)	HQSSFLP FT (SEQ ID Nº: 38)
Variantes 19H8					
19H8	LV-16	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQISRYLNWYQQKPKGAPKLLIYAASLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYFCQQSYSPFTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 67)	RASQISRYLN (SEQ ID Nº: 17)	AASLQ S (SEQ ID Nº: 27)	QQSYSP PFT (SEQ ID Nº: 39)
iPS:448202	LV-17	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQISRYLNWYQQKPKGAPKLLIFAGQRLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYFCQQAIGMPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 68)	RASQISRYLN (SEQ ID Nº: 17)	AGQRLQ S (SEQ ID Nº: 28)	QQAIGMP YT (SEQ ID Nº: 40)
iPS:449375	LV-18	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQIVRYLNWYQQKPKGAPKLLIYAHHLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYFCQQAIQEPTYTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 69)	RASQIVRYLN (SEQ ID Nº: 18)	AAHHLQ S (SEQ ID Nº: 29)	QQAIQEPTYT (SEQ ID Nº: 41)
iPS:448083	LV-19	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQITIVRYLNWYQQKPKGAPKLLIFAGQRLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYFCQQAIIINPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 70)	RASQITIVRYLN (SEQ ID Nº: 19)	AGQRLQ S (SEQ ID Nº: 28)	QQAIIINPYT (SEQ ID Nº: 42)
iPS:452128	LV-20	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQIVRYLNWYQQKPKGAPKLLIYAANMLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYFCQQAIIINQPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 71)	RASQIVRYLN (SEQ ID Nº: 18)	AANMLQ S (SEQ ID Nº: 30)	QQAIIINQPYT (SEQ ID Nº: 43)
iPS:448195	LV-21	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQKIARYLVWYQQKPKGAPKLLIYAANMLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYFCQQSIQQPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID Nº: 72)	RASQKIARYLV (SEQ ID Nº: 20)	AANMLQ S (SEQ ID Nº: 30)	QQSIQQPYT (SEQ ID Nº: 44)
iPS:448466	LV-22	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQISRYLNWYQQKPKGAPKLLIFAGQRLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYFCQQAIIQPYTFGPGTKVDIKR (SEQ ID Nº: 73)	RASQISRYLN (SEQ ID Nº: 17)	AGQRLQ S (SEQ ID Nº: 28)	QQAIIQPYT (SEQ ID Nº: 45)

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Aminoácidos de VL	CDRL1	CDRL2	CDRL3
iPS:448689	LV-23	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQYIVRYLNWYQQKP GKAPKLLIYASYNLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAIMAPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 74)	RASQYIVRYL N (SEQ ID N°: 18)	ASYNLQ S (SEQ ID N°: 31)	QQAIMAP YT (SEQ ID N°: 46)
iPS:449034	LV-24	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQPIAQYLNWYQQKP GKAPKLLIYAGRYLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAIQNPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 75)	RASQPIAQYL N (SEQ ID N°: 21)	AGRYLQ S (SEQ ID N°: 32)	QQAIQNP YT (SEQ ID N°: 47)
iPS:448075	LV-25	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQISRYLNWYQQKP GKAPKLLIFAGQRLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAIQNPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 76)	RASQISRYL N (SEQ ID N°: 17)	AGQRLQ S (SEQ ID N°: 28)	QQAIQNP YT (SEQ ID N°: 48)
iPS:448924	LV-26	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQIPISRYLSWYQQKP GKAPKLLIFAGQRLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAISIPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 77)	RASQIPISRYL S (SEQ ID N°: 22)	AGQRLQ S (SEQ ID N°: 28)	QQAISIPY T (SEQ ID N°: 49)
iPS:448752	LV-27	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQQIARYLNWYQQKP GKAPKLLIYASYNLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAIQNPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 78)	RASQQIARY LN (SEQ ID N°: 23)	ASYNLQ S (SEQ ID N°: 31)	QQAIQNP YT (SEQ ID N°: 50)
iPS:448772	LV-28	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQISRYLNWYQQKP GKAPKLLIYASYNLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAIQNPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 79)	RASQISRYL N (SEQ ID N°: 17)	ASYNLQ S (SEQ ID N°: 31)	QQAIQNP YT (SEQ ID N°: 47)
iPS:448117	LV-29	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQITIVRYLNWYQQKP GKAPKLLIFAGQRLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQSIQTPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 80)	RASQITIVRYL N (SEQ ID N°: 19)	AGQRLQ S (SEQ ID N°: 28)	QQSIQTP YT (SEQ ID N°: 51)
iPS:448788	LV-30	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQISRYLNWYQQKP GKAPKLLIYAGRILQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAIINPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 81)	RASQISRYL N (SEQ ID N°: 17)	AGRILQS (SEQ ID N°: 33)	QQAIINP YT (SEQ ID N°: 42)
iPS:448593	LV-28	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQISRYLNWYQQKP GKAPKLLIYASYNLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAIQNPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 79)	RASQISRYL N (SEQ ID N°: 17)	ASYNLQ S (SEQ ID N°: 31)	QQAIQNP YT (SEQ ID N°: 47)
iPS:448238	LV-31	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQRIARYLNWYQQKP GKAPKLLIFAGSILQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAIQNPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 82)	RASQRIARYL N (SEQ ID N°: 24)	AGSILQS (SEQ ID N°: 34)	QQAIQNP YT (SEQ ID N°: 47)
iPS:448901	LV-32	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQISRYLNWYQQKP GKAPKLLIYASYNLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQSIQNPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 83)	RASQISRYL N (SEQ ID N°: 17)	ASYNLQ S (SEQ ID N°: 31)	QQSIQNP YT (SEQ ID N°: 44)
iPS:448655	LV-33	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQYIVRYLNWYQQKP GKAPKLLIYASYNLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAIQNPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 84)	RASQYIVRYL N (SEQ ID N°: 18)	ASYNLQ S (SEQ ID N°: 31)	QQAIQNP YT (SEQ ID N°: 45)
iPS:448730	LV-34	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQMIARYLNWYQQKP GKAPKLLIYASYNLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAIINPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 85)	RASQMIARY LN (SEQ ID N°: 25)	ASYNLQ S (SEQ ID N°: 31)	QQAIINP YT (SEQ ID N°: 42)
iPS:449027	LV-35	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQYIVRYLNWYQQKP GKAPKLLIYGARNLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQSIQTPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 86)	RASQYIVRYL N (SEQ ID N°: 18)	GARNLQ S (SEQ ID N°: 35)	QQSIQTP YT (SEQ ID N°: 51)
3574	LV-36	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQISRYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQSYSPPTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 87)	RASQISRYL N (SEQ ID N°: 17)	AASSLQ S (SEQ ID N°: 27)	QQSYSP PFT (SEQ ID N°: 39)
3575	LV-27	DIQMTQSPSSLSASVGDTRITITCRASQQIARYLNWYQQKP GKAPKLLIYASYNLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSLQPE DFATYFCQQAIQNPYTFGPGTKVDIK (SEQ ID N°: 78)	RASQQIARY LN (SEQ ID N°: 23)	ASYNLQ S (SEQ ID N°: 31)	QQAIQNP YT (SEQ ID N°: 50)

Tabela 1B. Sequências de Aminoácidos de Regiões Variáveis de Cadeia Pesada de Anticorpos Anti-PAC1 Humano Exemplificativas

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
Variantes 29G4					
29G4v10	HV-01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 191)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
29G4v22	HV-02	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQG LEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTRDTSTSTLYMELSSLRSE DTAVYYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 192)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420649	HV-03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 193)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 107)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420653	HV-04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 194)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGGN YYAESVK G (SEQ ID N°: 108)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420657	HV-05	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 195)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 109)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420661	HV-06	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 196)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGGNK YYAESVK G (SEQ ID N°: 110)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420665	HV-07	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 197)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGRN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 111)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420672	HV-08	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 198)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGNK YYAESVK G (SEQ ID N°: 112)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420679	HV-09	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 199)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 113)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420686	HV-10	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 200)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDILTY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420690	HV-11	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 201)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGRN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 114)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420697	HV-12	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 202)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGRN YYAESVK G (SEQ ID N°: 115)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:420704	HV-13	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 203)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGRN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 116)	GYDVLTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420711	HV-14	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 204)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 117)	GYDVLTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420718	HV-15	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGNKKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 205)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGNKK YYAESVKG (SEQ ID N°: 118)	GYDVLTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420725	HV-16	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGNNKKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 206)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGNNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 119)	GYDVLTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420732	HV-17	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGNKKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 207)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 120)	GYDVLTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420739	HV-18	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGNKKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 208)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGNKK YYAESVKG (SEQ ID N°: 121)	GYDVLTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420746	HV-19	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 209)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 122)	GYDVLTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420753	HV-20	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 210)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGNK YYARSVK (SEQ ID N°: 123)	GYDVLTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420760	HV-21	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 211)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 124)	GYDVLTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420767	HV-22	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 212)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGNK YYARSVK (SEQ ID N°: 125)	GYDVLTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420774	HV-23	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGNKKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 213)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 107)	GYDILTY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420781	HV-24	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 214)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGNK YYAESVK (SEQ ID N°: 108)	GYDILTY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420788	HV-25	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 215)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 109)	GYDILTY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420795	HV-26	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTIVTSS (SEQ ID N°: 216)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGNK YYAESVK (SEQ ID N°: 110)	GYDILTY PDY (SEQ ID N°: 172)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:420802	HV-27	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGRNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 217)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGRNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 126)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420809	HV-28	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 218)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 127)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420816	HV-29	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 219)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 111)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420823	HV-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 220)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 112)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420830	HV-31	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 221)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 113)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420837	HV-11	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 201)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 114)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420841	HV-12	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 202)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 115)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420845	HV-13	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 203)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGRN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 116)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420849	HV-14	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 204)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 117)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420853	HV-15	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGNKKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 205)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGNKK YYAESVKG (SEQ ID N°: 118)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420857	HV-16	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 206)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 119)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420861	HV-17	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 207)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGNK KYYAESVK G (SEQ ID N°: 120)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420865	HV-18	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 208)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 121)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420869	HV-19	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGNKKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 209)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 122)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:420873	HV-20	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 210)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGGNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 123)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420877	HV-21	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 211)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 124)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420881	HV-22	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 212)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGGNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 125)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420885	HV-23	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 213)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 107)	GYDILTGY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420889	HV-24	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 214)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGGNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 108)	GYDILTGY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420893	HV-25	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 215)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 109)	GYDILTGY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420897	HV-26	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 216)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGGNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 110)	GYDILTGY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420901	HV-32	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGRNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 222)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGRNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 128)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420908	HV-33	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGRNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 223)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGRNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 129)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420915	HV-34	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGRNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 224)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGRN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 130)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420922	HV-35	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 225)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGRNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 131)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420929	HV-36	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGNKKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 226)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGNKK YYARSVKG (SEQ ID N°: 132)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420936	HV-37	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGNNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 227)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGNNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 133)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:420943	HV-38	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGNNKYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 228)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGNN KYARSVK G (SEQ ID N°: 134)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420950	HV-39	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGGNNKYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 229)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGGNNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 135)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:420957	HV-40	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 230)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGRNKK YYAESVKG (SEQ ID N°: 114)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420964	HV-41	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 231)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGRNKK YYAESVKG (SEQ ID N°: 115)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420971	HV-42	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGRNKKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 232)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGRN KYAESVK G (SEQ ID N°: 116)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420978	HV-43	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 233)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGRNKK YYAESVKG (SEQ ID N°: 117)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420985	HV-44	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGGNNKKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 234)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGGNNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 118)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420992	HV-45	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGNNKKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 235)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGNNKK YYAESVKG (SEQ ID N°: 119)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:420999	HV-46	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGNNKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 236)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGNN KYAESVK G (SEQ ID N°: 120)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421006	HV-47	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGGNNKKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 237)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGGNNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 121)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421013	HV-48	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGRNKKYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 238)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGRNKK YYARSVKG (SEQ ID N°: 126)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421020	HV-49	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGNKKYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 239)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGNKK YYARSVKG (SEQ ID N°: 127)	GYDILTYG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421027	HV-32	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKKYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 222)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGRNKK YYARSVKG (SEQ ID N°: 128)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421031	HV-33	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKKYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 223)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGRNKK YYARSVKG (SEQ ID N°: 129)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:421035	HV-34	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGRNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 224)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGRN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 130)	GYDVLGTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421039	HV-35	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 225)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGRNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 131)	GYDVLGTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421043	HV-36	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGNKKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 226)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGNKK YYARSVKG (SEQ ID N°: 132)	GYDVLGTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421047	HV-37	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGNNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 227)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGNNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 133)	GYDVLGTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421051	HV-38	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGNKKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 228)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGNK KYYARSVK G (SEQ ID N°: 134)	GYDVLGTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421055	HV-39	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGNKKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 229)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGNKK YYARSVKG (SEQ ID N°: 135)	GYDVLGTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421059	HV-40	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 230)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 114)	GYDILGTG YPDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421063	HV-41	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 231)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 115)	GYDILGTG YPDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421067	HV-42	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 232)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGRN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 116)	GYDILGTG YPDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421071	HV-43	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 233)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 117)	GYDILGTG YPDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421075	HV-44	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGNKKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 234)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGNKK YYAESVKG (SEQ ID N°: 118)	GYDILGTG YPDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421079	HV-45	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 235)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 119)	GYDILGTG YPDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421083	HV-46	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGNKKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 236)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGNK KYYAESVK G (SEQ ID N°: 120)	GYDILGTG YPDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421087	HV-47	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGNKKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 237)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGNKK YYAESVKG (SEQ ID N°: 121)	GYDILGTG YPDY (SEQ ID N°: 172)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:421091	HV-50	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGRNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 240)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGRNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 128)	GYDILGTG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421098	HV-51	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGRNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 241)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGRNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 129)	GYDILGTG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421105	HV-52	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGRNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 242)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGRN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 130)	GYDILGTG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421112	HV-53	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGRNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 243)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGRNK YYARSVKG (SEQ ID N°: 131)	GYDILGTG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421119	HV-54	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGNKKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 244)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGNKK YYARSVKG (SEQ ID N°: 132)	GYDILGTG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421126	HV-55	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYIGNKKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 245)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYIGNKK YYARSVKG (SEQ ID N°: 133)	GYDILGTG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421133	HV-56	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGNKKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 246)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYQGNK KYYARSVK G (SEQ ID N°: 134)	GYDILGTG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421140	HV-57	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGNKKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 247)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGNKK YYARSVKG (SEQ ID N°: 135)	GYDILGTG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421147	HV-57	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYGNKKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 247)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYGNKK YYARSVKG (SEQ ID N°: 135)	GYDILGTG PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421151	HV-01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 191)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLGTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:391478	HV-01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 191)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLGTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421157	HV-01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 191)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLGTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421163	HV-58	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 248)	HFAMH (SEQ ID N°: 89)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLGTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:391578	HV-59	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLVTVSS (SEQ ID N°: 249)	RYAMH (SEQ ID N°: 90)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLGTG YPDY (SEQ ID N°: 171)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:421170	HV-60	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISFDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 250)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISFDGGNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 136)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421176	HV-61	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 251)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGANK YYAESVKG (SEQ ID N°: 137)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421182	HV-62	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 252)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDFLTG YPDY (SEQ ID N°: 173)
iPS:421189	HV-01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 191)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421195	HV-01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 191)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421201	HV-01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 191)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421207	HV-58	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 248)	HFAMH (SEQ ID N°: 89)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421211	HV-59	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 249)	RYAMH (SEQ ID N°: 90)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421215	HV-60	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISFDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 250)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISFDGGNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 136)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421219	HV-61	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 251)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGANK YYAESVKG (SEQ ID N°: 137)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421223	HV-62	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 252)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDFLTG YPDY (SEQ ID N°: 173)
iPS:421227	HV-03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 193)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 107)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421231	HV-03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 193)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 107)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421235	HV-03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTPGPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 193)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 107)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:421239	HV-63	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGGNKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 253)	HFAMH (SEQ ID N°: 89)	VISYNGGN KYAESVK G (SEQ ID N°: 107)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421246	HV-64	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGGNKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 254)	RYAMH (SEQ ID N°: 90)	VISYNGGN KYAESVK G (SEQ ID N°: 107)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421253	HV-65	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISFNGGNKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 255)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISFNGGNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 138)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421260	HV-66	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGANKKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 256)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGANK YYAESVKG (SEQ ID N°: 139)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421267	HV-67	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNGGNKYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 257)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYNGGN KYAESVK G (SEQ ID N°: 107)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 173)
iPS:421274	HV-07	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 197)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 111)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421278	HV-07	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 197)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 111)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421282	HV-07	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 197)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 111)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421286	HV-68	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 258)	HFAMH (SEQ ID N°: 89)	VISYDGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 111)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421293	HV-69	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 259)	RYAMH (SEQ ID N°: 90)	VISYDGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 111)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421300	HV-70	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISFDGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 260)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISFDGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 140)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421307	HV-71	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGRNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 261)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGRNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 111)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 173)
iPS:421314	HV-09	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 199)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 113)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421318	HV-09	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 199)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 113)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:421322	HV-09	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 199)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 113)	GYDVLGTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421326	HV-72	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 262)	HFAMH (SEQ ID N°: 89)	VISYDGGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 113)	GYDVLGTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421333	HV-73	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 263)	RYAMH (SEQ ID N°: 90)	VISYDGGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 113)	GYDVLGTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421340	HV-74	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 264)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISFDGGNK YYARSVK G (SEQ ID N°: 141)	GYDVLGTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421347	HV-75	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 265)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGANK YYARSVK G (SEQ ID N°: 142)	GYDVLGTG YDPY (SEQ ID N°: 171)
iPS:421354	HV-76	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYARSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 266)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYARSVK G (SEQ ID N°: 113)	GYDFLTG YDPY (SEQ ID N°: 173)
iPS:421361	HV-10	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 200)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDILTGY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421365	HV-10	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 200)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDILTGY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421369	HV-10	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 200)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDILTGY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421373	HV-77	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 267)	HFAMH (SEQ ID N°: 89)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDILTGY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421380	HV-78	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 268)	RYAMH (SEQ ID N°: 90)	VISYDGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 106)	GYDILTGY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421387	HV-79	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 269)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISFDGGNK YYAESVK G (SEQ ID N°: 136)	GYDILTGY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421394	HV-80	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 270)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYDGANK YYAESVK G (SEQ ID N°: 137)	GYDILTGY PDY (SEQ ID N°: 172)
iPS:421855	HV-81	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISFKGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 271)	KYAMH (SEQ ID N°: 91)	VISFKGSNK YYAESVK G (SEQ ID N°: 143)	GYDLLTG YDPY (SEQ ID N°: 174)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:421861	HV-82	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDLLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 272)	RYAMH (SEQ ID N°: 90)	VISYQGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 109)	GYDLLTG YPDY (SEQ ID N°: 174)
iPS:421867	HV-83	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISFSGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDMLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 273)	HFAMH (SEQ ID N°: 89)	VISFSGSNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 144)	GYDMLTG YPDY (SEQ ID N°: 175)
iPS:421873	HV-84	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKFAMHWVRQAPGKG LEWVAVISYRGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TALFYCARGYDLLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 274)	KFAMH (SEQ ID N°: 92)	VISYRGGN KYYAESVK G (SEQ ID N°: 145)	GYDLLTG YPDY (SEQ ID N°: 174)
iPS:421879	HV-85	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYSGANKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDLLSGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 275)	RYAMH (SEQ ID N°: 90)	VISYSGANK YYAESVKG (SEQ ID N°: 146)	GYDLLSG YPDY (SEQ ID N°: 176)
iPS:421885	HV-86	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISFKGANKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDLLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 276)	HYAMH (SEQ ID N°: 93)	VISFKGANK YYAESVKG (SEQ ID N°: 147)	GYDLLTG YPDY (SEQ ID N°: 174)
iPS:421891	HV-87	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYRGANKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDLLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 277)	HYAMH (SEQ ID N°: 93)	VISYRGANK YYAESVKG (SEQ ID N°: 148)	GYDLLTG YPDY (SEQ ID N°: 174)
iPS:421897	HV-88	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISFYGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDFTLGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 278)	HYAMH (SEQ ID N°: 93)	VISFYGSNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 149)	GYDFTLG YPDY (SEQ ID N°: 173)
iPS:421903	HV-89	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISFFGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDFTLGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 279)	HFAMH (SEQ ID N°: 89)	VISFFGGNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 150)	GYDFTLG YPDY (SEQ ID N°: 173)
iPS:421909	HV-90	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISFMGTNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDFTLGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 280)	HYAMH (SEQ ID N°: 93)	VISFMGTNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 151)	GYDFTLG YPDY (SEQ ID N°: 173)
iPS:421915	HV-91	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYFAMHWVRQAPGKG LEWVAVISHRGTNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TALFYCARGYDLLSGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 281)	YFAMH (SEQ ID N°: 94)	VISHRGTNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 152)	GYDLLSG YPDY (SEQ ID N°: 176)
iPS:480711	HV-92	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVGVINYRGHGKYYAESVKGRFTVSRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 282)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VINYRGHG KYYAESVK G (SEQ ID N°: 153)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:480706	HV-93	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVGVISFSGGSKYYAESVKGRFTLSRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 283)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISFSGGSK YYAESVKG (SEQ ID N°: 154)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:480713	HV-94	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVGISYTGQFKYYAESVKGRFTVSRDNKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 284)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYTGQFK YYAESVKG (SEQ ID N°: 155)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:480705	HV-95	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVGISYTGAKYYAESVKGRFTMSRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 285)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYTGAKK YYAESVKG (SEQ ID N°: 156)	GYDVLTG YPDY (SEQ ID N°: 171)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:480707	HV-96	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVGVISYSGASKYYAESVKGRFTMSRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 286)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYSGASK YYAESVKG (SEQ ID N°: 157)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:480708	HV-97	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYSGAFKYYAESVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 287)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYSGAFK YYAESVKG (SEQ ID N°: 158)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:480709	HV-98	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVGVITYTGGAKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 288)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VITYTGGAK YYAESVKG (SEQ ID N°: 159)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:480712	HV-99	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVGVINFQGTTKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 289)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VINFQGTTK YYAESVKG (SEQ ID N°: 160)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:480704	HV-100	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVGVISYSGDLKYYAESVKGRFTVSRDNKNTLYLQMNSLRAE EDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 290)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VISYSGDLK YYAESVKG (SEQ ID N°: 161)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:480710	HV-101	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGK GLEWVGVINYFGDAKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 291)	RFAMH (SEQ ID N°: 88)	VINYFGDAK YYAESVKG (SEQ ID N°: 162)	GYDVLGT YPDY (SEQ ID N°: 171)
iPS:480716	HV-102	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSFYAMHWVRQAPGKG LEWVAVISSFGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TALFYCARGYDLLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 292)	FYAMH (SEQ ID N°: 95)	VISSFGSNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 163)	GYDLLTG YPDY (SEQ ID N°: 174)
iPS:480715	HV-103	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYSGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDLLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 293)	YYAMH (SEQ ID N°: 96)	VISYSGSNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 164)	174)
iPS:480717	HV-104	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISHYGTNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDPLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 294)	YYAMH (SEQ ID N°: 96)	VISHYGTNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 165)	177)
iPS:480714	HV-105	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYQGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTALFYCARGYDLLTGYPDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 295)	HYAMH (SEQ ID N°: 93)	VISYQGSNK YYAESVKG (SEQ ID N°: 166)	GYDLLTG YPDY (SEQ ID N°: 174)
Variantes 19H8					
19H8	HV-106	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSN SATWNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRSKWSNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGTWWKQLWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 296)	SNSAT WN (SEQ ID N°: 97)	RTYYRSKW SNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 167)	GTWKQL WFLDH (SEQ ID N°: 178)
iPS:448202	HV-107	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSNRLATWNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGTWNQDWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 297)	NRLAT WN (SEQ ID N°: 98)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GTWNQD WFLDH (SEQ ID N°: 179)
iPS:449375	HV-108	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSNRLATWNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGTWDQDWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 298)	NRLAT WN (SEQ ID N°: 98)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GTWDQD WFLDH (SEQ ID N°: 180)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:448083	HV-109	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSRQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGTWEQDWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 299)	SRQAT WN (SEQ ID N°: 99)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GTWEQD WFLDH (SEQ ID N°: 181)
iPS:452128	HV-110	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNKQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGMWNQNWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 300)	NKQAT WN (SEQ ID N°: 100)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GMWNQN WFLDH (SEQ ID N°: 182)
iPS:448195	HV-110	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNKQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGMWNQNWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 300)	NKQAT WN (SEQ ID N°: 100)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GMWNQN WFLDH (SEQ ID N°: 182)
iPS:448466	HV-111	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNKQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVT PEDTAVYYCARGTWIGDWFMDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 301)	NKQAT WN (SEQ ID N°: 100)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 169)	GTWIGDW FMDH (SEQ ID N°: 183)
iPS:448689	HV-107	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNRLATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGTWNQDWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 297)	NRLAT WN (SEQ ID N°: 98)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GTWNQD WFLDH (SEQ ID N°: 179)
iPS:449034	HV-112	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNKQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGTWIQDWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 302)	NKQAT WN (SEQ ID N°: 100)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GTWIQDW FLDH (SEQ ID N°: 184)
iPS:448075	HV-113	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNHATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGTWDQDWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 303)	SNHAT WN (SEQ ID N°: 101)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GTWDQD WFLDH (SEQ ID N°: 180)
iPS:448924	HV-114	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSRYATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVT PEDTAVYYCARGMWNQNWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 304)	SRYAT WN (SEQ ID N°: 102)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 169)	GMWNQN WFLDH (SEQ ID N°: 182)
iPS:448752	HV-110	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNKQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGMWNQNWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 300)	NKQAT WN (SEQ ID N°: 100)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GMWNQN WFLDH (SEQ ID N°: 182)
iPS:448772	HV-115	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNKQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGMWSGDWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 305)	NKQAT WN (SEQ ID N°: 100)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GMWSGD WFLDH (SEQ ID N°: 185)
iPS:448117	HV-116	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSHVATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGMWSGDWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 306)	SHVAT WN (SEQ ID N°: 103)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GMWSED WFLDH (SEQ ID N°: 186)
iPS:448788	HV-117	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSRQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGMWSGDWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 307)	SRQAT WN (SEQ ID N°: 99)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GMWQGN WFLDH (SEQ ID N°: 187)
iPS:448593	HV-118	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNHQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGTWIQDWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 308)	NHQAT WN (SEQ ID N°: 104)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GTWIQDW FLDH (SEQ ID N°: 184)
iPS:448238	HV-119	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSRDATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGQWNEDWFLDHWGQGLTVTVSS (SEQ ID N°: 309)	SRDAT WN (SEQ ID N°: 105)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GQWNED WFLDH (SEQ ID N°: 188)

Ab ID.	Grupo VH	Sequência de Aminoácidos de VH	CDRH1	CDRH2	CDRH3
iPS:448901	HV-120	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNRLATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGRWEQDWFDFHWGQGLTLTVSS (SEQ ID N°: 310)	NRLAT WN (SEQ ID N°: 98)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GRWEGD WFFDH (SEQ ID N°: 189)
iPS:448655	HV-121	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNKQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYFRRTWKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGMWSEDWFLDHWGQGLTLTVSS (SEQ ID N°: 311)	NKQAT WN (SEQ ID N°: 100)	RTYFRRTW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 170)	GMWSED WFLDH (SEQ ID N°: 186)
iPS:448730	HV-122	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNRLATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGVWIGNWFLDHWGQGLTLTVSS (SEQ ID N°: 312)	NRLAT WN (SEQ ID N°: 98)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GVWIGNW FLDH (SEQ ID N°: 190)
iPS:449027	HV-110	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNKQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGMWNQNWFLDHWGQGLTLTVSS (SEQ ID N°: 300)	NKQAT WN (SEQ ID N°: 100)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GMWNQN WFLDH (SEQ ID N°: 182)
3574	HV-110	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNKQATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRGKWKKNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGMWNQNWFLDHWGQGLTLTVSS (SEQ ID N°: 300)	NKQAT WN (SEQ ID N°: 100)	RTYYRGKW KNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 168)	GMWNQN WFLDH (SEQ ID N°: 182)
3575	HV-106	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSATWNNWIRQSPSR GLEWLGRTYYRSKWSNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARGTWWKQLWFLDHWGQGLTLTVSS (SEQ ID N°: 296)	SNSAT WN (SEQ ID N°: 97)	RTYYRSKW SNHYAVSV KS (SEQ ID N°: 167)	GTWKQL WFLDH (SEQ ID N°: 178)

[0067] Os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem compreender uma ou mais das CDR de cadeia leve (isto é, CDRL) e/ou CDR de cadeia pesada (isto é, CDRH) apresentadas nas Tabelas 1A e 1B, respectivamente. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou seus fragmentos de ligação são derivados do anticorpo 29G4v9, 29G4v10 ou 29G4v22 (isto é, têm uma ou mais substituições em uma ou mais das CDRL e/ou CDRH do anticorpo 29G4v9, 29G4v10 ou 29G4v22). Por exemplo, em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma ou mais CDR de cadeia leve selecionadas de (i) uma CDRL1 selecionada das SEQ ID N°s: 5 a 16, (ii) uma CDRL2 da SEQ ID N°: 26 e (iii) uma CDRL3 selecionada das SEQ ID N°s: 36 a 38 e (iv) uma CDRL de (i), (ii) e (iii) que contém uma ou mais, por exemplo, uma, duas, três, quatro ou mais substituições (por exemplo, substituições de aminoácidos conservativas), deleções ou inserções de aminoácidos de não mais do que

cinco, quatro, três, dois ou um aminoácido. Em estas e outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma ou mais CDR de cadeia pesada selecionadas de (i) uma CDRH1 selecionada das SEQ ID N^{os}: 88 a 96, (ii) uma CDRH2 selecionada das SEQ ID N^{os}: 106 a 166 e (iii) uma CDRH3 selecionada das SEQ ID N^{os}: 171 a 177 e (iv) uma CDRH de (i), (ii) e (iii) que contém uma ou mais, por exemplo, uma, duas, três, quatro ou mais substituições (por exemplo, substituições de aminoácidos conservativas), deleções ou inserções de aminoácidos de não mais do que cinco, quatro, três, dois ou um aminoácido.

[0068] Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou seus fragmentos de ligação são derivados do anticorpo 19H8 (isto é, têm uma ou mais substituições em uma ou mais das CDRL e/ou CDRH do anticorpo 19H8). Em tais modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma ou mais CDR de cadeia leve selecionadas de (i) uma CDRL1 selecionada das SEQ ID N^{os}: 17 a 25, (ii) uma CDRL2 selecionada das SEQ ID N^{os}: 27 a 35 e (iii) uma CDRL3 selecionada das SEQ ID N^{os}: 39 a 51 e (iv) uma CDRL de (i), (ii) e (iii) que contém uma ou mais, por exemplo, uma, duas, três, quatro ou mais substituições (por exemplo, substituições de aminoácidos conservativas), deleções ou inserções de aminoácidos de não mais do que cinco, quatro, três, dois ou um aminoácido. Em estas e outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma ou mais CDR de cadeia pesada selecionadas de (i) uma CDRH1 selecionada das SEQ ID N^{os}: 97 a 105, (ii) uma CDRH2 selecionada das SEQ ID N^{os}: 167 a 170 e (iii) uma CDRH3 selecionada das SEQ ID N^{os}: 178 a 190 e (iv) uma CDRH de (i), (ii) e (iii) que contém uma ou mais, por exemplo, uma, duas, três, quatro ou mais substituições (por exemplo, substituições de

aminoácidos conservativas), deleções ou inserções de aminoácidos de não mais do que cinco, quatro, três, dois ou um aminoácido.

[0069] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno podem compreender 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 formas variantes das CDR listadas nas Tabelas 1A e 1B, tendo cada uma pelo menos 80%, 85%, 90% ou 95% de identidade de sequências com uma sequência de CDR listada nas Tabelas 1A e 1B. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno incluem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 das CDR listadas nas Tabelas 1A e 1B, diferindo cada uma em não mais do que 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos das CDR listadas em estas tabelas. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma CDRL1 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 5 a 16 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos; uma CDRL2 compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 26 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos; uma CDRL3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 36 a 38 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos; uma CDRH1 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 88 a 96 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos; uma CDRH2 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 106 a 166 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos; e uma CDRH3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 171 a 177 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos. Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma CDRL1 compreendendo uma sequência selecionada

das SEQ ID N^{os}: 5 a 16; uma CDRL2 compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 26; uma CDRL3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 36 a 38; uma CDRH1 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 88 a 96; uma CDRH2 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 106 a 166; e uma CDRH3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 171 a 177.

[0070] Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma CDRL1 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 17 a 25 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos; uma CDRL2 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 27 a 35 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos; uma CDRL3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 39 a 51 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos; uma CDRH1 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 97 a 105 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos; uma CDRH2 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 167 a 170 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos; e uma CDRH3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 178 a 190 ou uma sua variante tendo uma, duas, três ou quatro substituições de aminoácidos. Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma CDRL1 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 17 a 25; uma CDRL2 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 27 a 35; uma CDRL3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 39 a 51; uma CDRH1 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID

N^{os}: 97 a 105; uma CDRH2 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 167 a 170; e uma CDRH3 compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 178 a 190.

[0071] Em modalidades particulares, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3, em que: (a) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente; (b) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 5, 26 e 36, respectivamente; (c) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 12, 26 e 36, respectivamente; ou (d) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 13, 26 e 36, respectivamente.

[0072] Em outras modalidades particulares, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que: (a) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 108 e 171, respectivamente; (b) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 116 e 171, respectivamente; (c) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 134 e 171, respectivamente; (d) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 92, 145 e 174, respectivamente; (e) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 108 e 172, respectivamente; (f) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 128 e 172, respectivamente; (g) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 153 e 171, respectivamente; (i) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 154, e 171, respectivamente; ou (j) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 155 e 171, respectivamente.

[0073] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que:

(a) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 108 e 171, respectivamente;

(b) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 116 e 171, respectivamente;

(c) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 5, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 134 e 171, respectivamente;

(d) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 5, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 92, 145 e 174, respectivamente;

(e) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 108 e 172, respectivamente;

(f) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 5, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 128 e 172, respectivamente;

(g) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 134 e 171, respectivamente;

(h) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 12, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a

sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 153 e 171, respectivamente;

(i) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 12, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 154 e 171, respectivamente; ou

(j) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 13, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 155 e 171, respectivamente.

[0074] Em uma modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 108 e 171, respectivamente. Em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 116 e 171, respectivamente. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 5, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 134 e 171, respectivamente. Em ainda outra modalidade, o

anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 5, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 92, 145 e 174, respectivamente. Em uma modalidade particular, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 108 e 172, respectivamente. Em outra modalidade particular, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 12, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 153 e 171, respectivamente.

[0075] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3, em que: (a) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 25, 31 e 42, respectivamente; (b) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 20, 30 e 44, respectivamente; (c) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 33 e 42, respectivamente; (d) CDRL1,

CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 23, 31 e 50, respectivamente; (e) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 31 e 44, respectivamente; (f) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 27 e 39, respectivamente; (g) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 18, 31 e 46, respectivamente; (h) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 28 e 40, respectivamente; (i) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 18, 30, e 43, respectivamente; ou (j) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 22, 28 e 49, respectivamente.

[0076] Em certas outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que: (a) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 190, respectivamente; (b) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 100, 168 e 182, respectivamente; (c) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 99, 168 e 187, respectivamente; (d) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 97, 167 e 178, respectivamente; (e) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 189, respectivamente; (f) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 179, respectivamente; ou (g) CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 102, 169 e 182, respectivamente.

[0077] Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que:

(a) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 25, 31 e 42, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 190, respectivamente;

(b) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 20, 30 e 44, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 100, 168 e 182, respectivamente;

(c) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 33 e 42, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 99, 168 e 187, respectivamente;

(d) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 23, 31 e 50, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 97, 167 e 178, respectivamente;

(e) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 31 e 44, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 189, respectivamente;

(f) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 27 e 39, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 100, 168 e 182, respectivamente;

(g) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 18, 31 e 46, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 179, respectivamente;

(h) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 28 e 40, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 179, respectivamente;

(i) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 18, 30 e 43, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 100, 168 e 182, respectivamente; ou

(j) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID

N^{os}: 22, 28 e 49, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 102, 169 e 182, respectivamente.

[0078] Em uma modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 25, 31 e 42, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 190, respectivamente. Em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 20, 30 e 44, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 100, 168 e 182, respectivamente. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 33 e 42, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 99, 168 e 187, respectivamente. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 23, 31 e

50, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 97, 167 e 178, respectivamente. Em uma modalidade particular, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 31 e 44, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 189, respectivamente. Em outra modalidade particular, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma CDRL1, uma CDRL2 e uma CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma CDRH1, uma CDRH2 e uma CDRH3, em que CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 27 e 39, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 100, 168 e 182, respectivamente.

[0079] Em certas modalidades, os anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia pesada (VH) de imunoglobulina e uma região variável de cadeia leve (VL) de imunoglobulina de um anticorpo que se liga especificamente a PAC1 humano, tais como os anticorpos descritos aqui. A "região variável", usada indistintamente aqui com "domínio variável" (região variável de uma cadeia leve (VL), região variável de uma cadeia pesada (VH)), se refere à região em cada uma das cadeias de imunoglobulina leve e pesada que está envolvida diretamente na ligação do anticorpo ao antígeno. Como discutido acima, as regiões de cadeias variáveis leves e pesadas têm a mesma estrutura geral e cada região compreende quatro regiões estruturais (FR), cujas sequências estão amplamente conservadas, conetadas por três

CDR. As regiões estruturais adotam uma conformação em folha beta e as CDR podem formar alças conetando a estrutura de folha beta. As CDR em cada cadeia são mantidas em sua estrutura tridimensional pelas regiões estruturais e formam, em conjunto com as CDR da outra cadeia, o local de ligação ao antígeno.

[0080] Assim, em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem compreender uma região variável de cadeia leve selecionada de LV-01 a LV-15, como mostrado na Tabela 1A, e/ou uma região variável da cadeia pesada selecionada de HV-01 a HV-105, como mostrado na Tabela 1B, e fragmentos de ligação, derivados e variantes destas regiões variáveis de cadeia leve e cadeia pesada. Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem compreender uma região variável de cadeia leve selecionada de LV-16 a LV-36, como mostrado na Tabela 1A, e/ou uma região variável da cadeia pesada selecionada de HV-106 a HV-122, como mostrado na Tabela 1B, e fragmentos de ligação, derivados e variantes destas regiões variáveis de cadeia leve e cadeia pesada.

[0081] Cada uma das regiões variáveis de cadeia leve listadas na Tabela 1A pode ser combinada com qualquer uma das regiões variáveis de cadeia pesada listadas na Tabela 1B para formar um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno da invenção. Exemplos de tais combinações incluem, mas não estão limitados a: (i) LV-03 e qualquer uma de HV-03 a HV-26, HV-32 a HV-47, e HV-57 a HV-62; (ii) LV-04 e qualquer uma de HV-11 a HV-91; (iii) LV-05 e qualquer uma de HV-01, HV-03, HV-07, HV-09, e HV-10; (iv) LV-06 e qualquer uma de HV-01, HV-03, HV-07, HV-09, e HV-10; (v) LV-07 e qualquer uma de HV-01, HV-03, HV-07, HV-09, e HV-10; (vi) LV-08 e HV-01; (vii) LV-09 e HV-01; (viii) LV-10 e

HV-01; (ix) LV-11 e qualquer uma de HV-92, HV-93, HV-95 a HV-97, e HV-99 a HV-101; (x) LV-12 e HV-94; (xi) LV-13 e HV-98; (xii) LV-14 e qualquer uma de HV-102 a HV-104; (xiii) LV-15 e HV-105; (xiv) LV-17 e HV-107; (xv) LV-18 e HV-108; (xvi) LV-19 e HV-109; (xvii) LV-20 e HV-110; (xviii) LV-21 e HV-110; (xix) LV-22 e HV-111; (xx) LV-23 e HV-107; (xxi) LV-24 e HV-112; (xxii) LV-25 e HV-113; (xxiii) LV-26 e HV-114; (xxiv) LV-27 e HV-106 ou HV-110; (xxv) LV-28 e HV-115 ou HV-118; (xxvi) LV-29 e HV-116; (xxvii) LV-30 e HV-117; (xxviii) LV-31 e HV-119; (xxix) LV-32 e HV-120; (xxx) LV-33 e HV-121; (xxxii) LV-34 e HV-122; (xxxiii) LV-35 e HV-110; e (xxxiii) LV-36 e HV-110.

[0082] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-03 (SEQ ID N^o: 54) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-04 (SEQ ID N^o: 194). Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-03 (SEQ ID N^o: 54) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-13 (SEQ ID N^o: 203). Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-04 (SEQ ID N^o: 55) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-38 (SEQ ID N^o: 228). Em ainda outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-04 (SEQ ID N^o: 55) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-84 (SEQ ID N^o: 274). Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação

ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-03 (SEQ ID N°: 54) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-24 (SEQ ID N°: 214). Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-04 (SEQ ID N°: 55) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-50 (SEQ ID N°: 240). Em uma modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-03 (SEQ ID N°: 54) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-38 (SEQ ID N°: 228). Em outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-11 (SEQ ID N°: 62) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-92 (SEQ ID N°: 282). Em ainda outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-11 (SEQ ID N°: 62) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-93 (SEQ ID N°: 283). Em ainda outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-12 (SEQ ID N°: 63) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-94 (SEQ ID N°: 284).

[0083] Em certas outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-34 (SEQ ID N°:

85) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-122 (SEQ ID N°: 312). Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-21 (SEQ ID N°: 72) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-110 (SEQ ID N°: 300). Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-30 (SEQ ID N°: 81) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-117 (SEQ ID N°: 307). Em ainda outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-27 (SEQ ID N°: 78) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-106 (SEQ ID N°: 296). Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-32 (SEQ ID N°: 83) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-120 (SEQ ID N°: 310). Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-36 (SEQ ID N°: 87) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-110 (SEQ ID N°: 300). Em uma modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-23 (SEQ ID N°: 74) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-107 (SEQ ID N°: 297). Em outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao

antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-17 (SEQ ID N°: 68) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-107 (SEQ ID N°: 297). Em ainda outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-20 (SEQ ID N°: 71) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-110 (SEQ ID N°: 300). Em ainda outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de LV-26 (SEQ ID N°: 77) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de HV-114 (SEQ ID N°: 304).

[0084] Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou seus fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos contíguos que difere da sequência de uma região variável de cadeia leve na Tabela 1A, i.e., uma VL selecionada de LV-01 a LV-36, em somente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos, em que cada tal diferença de sequências é independentemente uma deleção, inserção ou substituição de um aminoácido, com as deleções, inserções e/ou substituições resultando em não mais do que 15 mudanças de aminoácidos em relação às sequências de domínio variável anteriores. A região variável de cadeia leve em alguns anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 97% ou pelo menos 99% de identidade de sequências com as sequências de aminoácidos das SEQ ID N°s: 52 a 87 (i.e., as regiões variáveis de cadeia leve na Tabela 1A).

[0085] Em uma modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência que é pelo menos 90% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 54-66. Em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 54-66. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 54-66. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 54. Em outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 55. Em ainda outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 62. Em ainda outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 63.

[0086] Em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência que é pelo menos 90% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 68-87. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a uma sequência selecionada

das SEQ ID N^{os}: 68-87. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 68-87. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 68. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 71. Em outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 72. Em ainda outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 74. Em ainda outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 77. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 78. Em outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 81. Em uma modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 83. Em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 85. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma

região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N°: 87.

[0087] Em estas e outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno compreendem uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos contíguos que difere da sequência de uma região variável de cadeia pesada na Tabela 1B, i.e., uma VH selecionada de HV-01 a HV-122, em somente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos, em que cada tal diferença de sequências é independentemente uma deleção, inserção ou substituição de um aminoácido, com as deleções, inserções e/ou substituições resultando em não mais do que 15 mudanças de aminoácidos em relação às sequências de domínio variável anteriores. A região variável de cadeia pesada em alguns anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 97% ou pelo menos 99% de identidade de sequências com as sequências de aminoácidos das SEQ ID N°s: 191 a 312 (i.e., as regiões variáveis de cadeia pesada na Tabela 1B).

[0088] Em uma modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência que é pelo menos 90% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N°s: 191-295. Em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N°s: 191-295. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de

cadeia pesada compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 191-295. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 194. Em outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 203. Em ainda outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 214. Em ainda outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 228. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 240. Em outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 274. Em uma modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 282. Em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 283. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 284.

[0089] Em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada

compreendendo uma sequência que é pelo menos 90% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 296-312. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 296-312. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 296-312. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 296. Em outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 297. Em ainda outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 300. Em ainda outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 304. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 307. Em outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 310. Em uma modalidade, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 312.

[0090] O termo "identidade", como usado aqui, se refere a uma relação entre as sequências de duas ou mais moléculas de polipeptídeo ou duas ou mais moléculas de ácido nucleico, como determinada por alinhamento e comparação das sequências. "Porcentagem de identidade", como usada aqui, significa a porcentagem de resíduos idênticos entre os aminoácidos ou nucleotídeos nas moléculas comparadas e é calculada com base no tamanho da menor das moléculas sendo comparadas. Para estes cálculos, as lacunas em alinhamentos (se algumas) têm de ser abordadas por um modelo matemático ou programa de computador particular (i.e., um "algoritmo"). Métodos que podem ser usados para se calcular a identidade dos ácidos nucleicos ou polipeptídeos alinhados incluem aqueles descritos em Computational Molecular Biology (Lesk, A. M., ed.), (1988) Nova Iorque: Oxford University Press; Biocomputing Informatics and Genome Projects (Smith, D. W., ed.), 1993, Nova Iorque: Academic Press; Computer Analysis of Sequence Data, Part I (Griffin, A. M. e Griffin, H. G., eds.), 1994, Nova Jérícia: Humana Press; von Heinje, G., 1987, Sequence Analysis in Molecular Biology, Nova Iorque: Academic Press; Sequence Analysis Primer (Gribskov, M. e Devereux, J., eds.), 1991, Nova Iorque: M. Stockton Press, e Carillo *et al.*, 1988, SIAM J. Applied Math. 48: 1073. Por exemplo, a identidade de sequências pode ser determinada por métodos comuns que são comumente usados para se comparar a similaridade na posição dos aminoácidos de dois polipeptídeos. Usando um programa de computador tal como BLAST ou FASTA, duas sequências de polipeptídeos ou duas sequências de polinucleotídeos são alinhadas para correspondência ótima de seus resíduos respectivos (ao longo do comprimento total de uma das ou ambas as sequências ou ao longo de uma porção predeterminada de uma das ou ambas as sequências). Os programas proporcionam uma penalidade de abertura por defeito e uma

penalidade de lacuna por defeito, e uma matriz de pontuação como PAM 250 (Dayhoff *et al.*, em Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, sup. 3, 1978) ou BLOSUM62 (Henikoff *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89: 10915-10919) que podem ser usadas em conjunção com o programa de computador. Por exemplo, a percentagem de identidade pode ser depois calculada como: o número total de correspondências idênticas multiplicado por 100 e depois dividido pela soma do comprimento da sequência mais longa dentro da extensão correspondida e o número de lacunas introduzidas nas sequências mais longas de modo a se alinharem as duas sequências. No cálculo da percentagem de identidade, as sequências sendo comparadas são alinhadas de um modo que dê a maior correspondência entre as sequências.

[0091] O pacote de programas GCG é um programa de computador que pode ser usado para se determinar a percentagem de identidade, pacote esse que inclui GAP (Devereux *et al.*, 1984, Nucl. Acid Res. 12: 387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI). O algoritmo de computador GAP é usado para se alinharem os dois polipeptídeos ou dois polinucleotídeos para os quais a percentagem de identidade de sequências é para ser determinada. As sequências são alinhadas para correspondência ótima de seus respectivos aminoácidos ou nucleotídeos (a "extensão correspondida", como determinada pelo algoritmo). Uma penalidade de abertura de lacunas (que é calculada como 3x a diagonal média, em que a "diagonal média" é a média da diagonal da matriz de comparação sendo usada; a "diagonal" é a pontuação ou número atribuído a cada correspondência de aminoácidos perfeita pela matriz de comparação particular) e uma penalidade de extensão de lacunas (que é usualmente 1/10 vezes a penalidade de abertura de lacunas), bem como uma matriz de comparação tal como PAM 250 ou BLOSUM 62 são usadas

em conjunção com o algoritmo. Em certas modalidades, uma matriz de comparação padrão (ver Dayhoff *et al.*, 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5: 345-352 para a matriz de comparação PAM 250; Henikoff *et al.*, 1992 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89: 10915-10919 para a matriz de comparação BLOSUM 62) é também usada pelo algoritmo.

[0092] Parâmetros recomendados para determinação da percentagem de identidade para polipeptídeos ou sequências de nucleotídeos usando o programa GAP incluem os seguintes:

- a. Algoritmo: Needleman *et al.* 1970, *J. Mol. Biol.* 48: 443-453;
- b. Matriz de comparação: BLOSUM 62 de Henikoff *et al.*, 1992, *supra*;
- c. Penalidade de Lacunas: 12 (mas sem penalidade para lacunas finais)
- d. Penalidade de Comprimento de Lacunas: 4
- e. Limiar de Similaridade: 0

[0093] Certos esquemas de alinhamento para alinhamento de duas sequências de aminoácidos podem resultar na correspondência de somente uma pequena região das duas sequências, e esta pequena região alinhada pode ter identidade de sequências muito elevada mesmo não existindo relação significativa entre as duas sequências de comprimento total. Conformemente, o método de alinhamento selecionado (programa GAP) pode ser ajustado se desejado para resultar em um alinhamento que abranja pelo menos 50 aminoácidos contíguos do polipeptídeo alvo.

[0094] Os anticorpos anti-PAC1 da invenção podem compreender qualquer região constante de imunoglobulina. O termo "região constante", usado indistintamente aqui com "domínio constante", se refere a todos os domínios de um anticorpo diferentes da região variável. A região constante

não está diretamente envolvida na ligação de um antígeno, mas exibe várias funções efetoras. Como descrito acima, os anticorpos são divididos em isotipos (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM) e subtipos (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2) particulares dependendo da sequência de aminoácidos da região constante de suas cadeias pesadas. A região constante de cadeia leve pode ser, por exemplo, uma região constante de cadeia leve do tipo capa ou lambda, por exemplo, uma região constante de cadeia leve do tipo capa ou lambda humana, que são encontradas em todos os cinco isotipos de anticorpos. Exemplos de sequências de região constante de cadeia leve de imunoglobulina humana são mostrados na seguinte tabela.

Tabela 2. Regiões Constantes de Cadeia Leve de Imunoglobulinas Humanas Exemplificativas

Designação	SEQ ID Nº:	Sequência de Aminoácidos de Domínio CL
Lambda v1 humana	313	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVE TTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
Lambda v2 humana	314	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
Lambda v3 humana	315	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
Lambda v4 humana	316	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
Lambda v5 humana	317	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDYFYPGAVTVAWKADGSPVKVGV ETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAEC
Capa v1 humana	318	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRQAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSDKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Capa v2 humana	319	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRQAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSDKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0095] A região constante de cadeia pesada dos anticorpos anti-PAC1

da invenção pode ser, por exemplo, uma região constante de cadeia pesada do tipo alfa, delta, épsilon, gama ou mu, por exemplo, uma região constante de cadeia pesada do tipo alfa, delta, épsilon, gama ou mu humana. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 compreendem uma região constante de cadeia pesada de uma imunoglobulina IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4, tal como uma imunoglobulina IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 humana. Em uma modalidade, o anticorpo anti-PAC1 compreende uma região constante de cadeia pesada de uma imunoglobulina IgG1 humana. Em tais modalidades, a região constante de imunoglobulina IgG1 humana pode compreender uma ou mais mutações para prevenir a glicosilação do anticorpo como descrito em mais detalhe aqui. Em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 compreende uma região constante de cadeia pesada de uma imunoglobulina IgG2 humana. Ainda em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 compreende uma região constante de cadeia pesada de uma imunoglobulina IgG4 humana. Exemplos de sequências de região constante de cadeia pesada de IgG1, IgG2 e IgG4 humanas são mostrados em baixo na Tabela 3.

Tabela 3. Regiões Constantes de Cadeia Pesada de Imunoglobulinas Humanas Exemplificativas

Isotipo de Ig	SEQ ID Nº:	Sequência de Aminoácidos de Região Constante de Cadeia Pesada
IgG1z Humana	320	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
IgG1za Humana	321	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
IgG1f Humana	322	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
IgG1fa Humana	323	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
IgG1z aglicosilada v1 humana	324	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
IgG1z aglicosilada v2 humana	325	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
IgG2 Humana	326	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
IgG4 Humana	327	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0096] Cada uma das regiões variáveis de cadeia leve divulgadas na Tabelas 1A e cada uma das regiões variáveis de cadeia pesada divulgadas na Tabela 1B podem ser anexadas às regiões constantes de cadeia leve (Tabela 2) e regiões constantes de cadeia pesada (Tabela 3) acima para formar cadeias leves e pesadas de anticorpo completo, respectivamente. Adicionalmente, cada uma das sequências de cadeia pesada e leve assim geradas pode ser combinada para formar uma estrutura de anticorpo completo. Deve ser entendido que as regiões variáveis de cadeia pesada e cadeia leve proporcionadas aqui podem ser também anexadas a outros domínios constantes tendo sequências diferentes das sequências exemplificativas listadas acima.

[0097] Os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem ser qualquer um dos anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno divulgados aqui. Por exemplo, em certas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 é um anticorpo anti-PAC1 selecionado de qualquer um dos anticorpos listados nas Tabelas 9, 10, 12, 13, 14, 19 e 20. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 compreendem uma região variável de cadeia leve e/ou uma região variável de cadeia pesada tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos apresentadas nas Tabelas 9, 10, 12, 13, 19 ou 20. Por exemplo, em uma modalidade, o anticorpo anti-PAC1 compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 52 com uma mutação em uma ou mais posições de aminoácidos 27, 28, 30, 31, 32 e/ou 93. Em certas modalidades, a mutação é selecionada de Q27K, Q27R, Q27H, S28A, G30M, G30W, R31Q, R31L, R31H, R31W, R31Y, S32A, S32N, S32L, R93F, R93M, R93Y ou suas combinações. Em estas e outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 191 com uma

mutação em uma ou mais posições de aminoácidos 31, 32, 49, 52, 53, 54, 56, 57, 62, 70, 102, 103 e/ou 104. Em algumas modalidades, a mutação é selecionada de R31F, R31H, R31Y, R31M, R31K, F32Y, A49G, S52N, S52T, Y53F, Y53H, Y53S, D54I, D54L, D54N, D54R, D54Q, D54Y, D54F, D54M, D54S, D54T, G56Q, G56N, G56R, G56H, G56A, G56S, G56T, G56D, N57A, N57F, N57G, N57S, N57Q, N57L, N57T, E62R, I70V, I70L, I70M, V102P, V102L, V102I, V102F, V102M, L103M, T104S ou suas combinações.

[0098] Em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 67 com uma mutação em uma ou mais posições de aminoácidos 28, 30, 31, 34, 49, 50, 51, 52, 53, 91, 92, 93, 94 e/ou 96. A mutação pode ser selecionada de S28Y, S28T, S28K, S28P, S28Q, S28R, S28M, S30A, S30V, R31Q, N34V, N34S, Y49F, A50V, A50G, A51G, A51S, S52Q, S52H, S52N, S52Y, S52R, S52L, S53I, S53Y, S53N, S53M, S53H, S53R, S91A, Y92I, S93G, S93Q, S93I, S93N, S93M, P94E, P94M, P94N, P94Q, P94A, P94T, P94I, F96Y ou suas combinações. Em estas e outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 296 com uma mutação em uma ou mais posições de aminoácidos 31, 32, 33, 57, 58, 60, 103, 105, 106, 107 e/ou 110. Em algumas modalidades, a mutação é selecionada de S31N, N32R, N32K, N32H, S33L, S33Q, S33Y, S33V, S33D, S57G, K58Q, S60K, T103M, T103Q, T103R, T103V, K105N, K105E, K105D, K105I, K105A, K105S, K105Q, Q106G, Q106E, L107D, L107N, L110M, L110F ou suas combinações.

[0099] Em certas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção é selecionado dos anticorpos 420653, 420845, 420943, 421873, 420889, 421091, 421051, 480711, 480706,

480713, 448730, 448195, 448788, 448901, 448689, 448202, 452128, 448924, 3574 e 3575 ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, as sequências da região variável e CDR dos quais são apresentadas nas Tabelas 1A e 1B. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 é um anticorpo selecionado dos anticorpos 420653, 420845, 420943, 421873, 420889, 421091, 421051, 480711, 480706 e 480713. Em outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 é um anticorpo selecionado dos anticorpos 448730, 448195, 448788, 448901, 448689, 448202, 452128, 448924, 3574 e 3575. As sequências de cadeia leve de comprimento total e cadeia pesada de comprimento total destes anticorpos anti-PAC1 humanos exemplificativos são apresentadas em baixo nas Tabelas 4A e 4B, respectivamente.

Tabela 4A. Sequências de Cadeia Leve de Anticorpos Anti-PAC1 Exemplificativas

ID. de Anticorpo	Grupo de LC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Leve	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Leve
Variantes 29G4			
29G4v10	LC-01	EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVGRSLHWYQQ KPGQAPRLLIKYASQSLSGI PARFSGSGSGTDFLTISL EPEDFAVYYCHQSSRLPFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN (SEQ ID N°: 504)	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCTGAGCC CGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCCCAGTCCG TCGGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAACCGGGCCAGG CCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTCCGG TATTCCTCGCTTTTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTTT ACGCTCACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCT ACTATTGCATCAGTCATCGAGTTGCCTTTCACGTTTGGACCA GGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGTTAG (SEQ ID N°: 537)
29G4v22	LC-02	DIQLTQSPSFLSASVGRV TITCRASQSIGRSLHWYQQ KPGKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSTEFTLTIS SLQPEDFATYYCHQSSRLP FTFGPGTKVDIKRTVAAPS	GATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTCTCTCCGCTTCGGT AGGCGACCGGTCACGATCACATGCAGGGCGTCGCAAAGCAT TGGGAGGTCGTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCGGAAAGGC CCCGAACTTCTGATCAAATACGCATCACAAGCTTGAGCGGT GTGCCGTCGCGCTTCTCCGTTCCGGAAGCGGAACGGAATTC ACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCCGAGGATTTCCGCGACCT

ID. de Anticorpo	Grupo de LC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Leve	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Leve
		VFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLKADYK HKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID N°: 505)	ATTACTGTCACCAGTCATCCAGACTCCCGTTACTTTGGCCCT GGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCCTGTGTTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID N°: 538)
iPS:420653	LC-03	EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASKSVGRSLHWYQQ KPGQAPRLLIKYASQSLSGI PARFSGSGSGTDFLTISL EPEDFAVYYCHQSSRLPFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID N°: 506)	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCTGAGCC CGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCCAAGTCCG TCGGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAAACGGGCCAGG CCCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTGGG TATTCCCGCTCGCTTTTCGGGGTGGGATCCGGGACAGATTTT ACGCTACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCT ACTATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGGACCA GGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCCTGTGTTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID N°: 539)
iPS:420845	LC-03	EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASKSVGRSLHWYQQ KPGQAPRLLIKYASQSLSGI PARFSGSGSGTDFLTISL EPEDFAVYYCHQSSRLPFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID N°: 506)	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCTGAGCC CGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCCAAGTCCG TCGGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAAACGGGCCAGG CCCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTGGG TATTCCCGCTCGCTTTTCGGGGTGGGATCCGGGACAGATTTT ACGCTACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCT ACTATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGGACCA GGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCCTGTGTTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID N°: 539)
iPS:420943	LC-01	EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVGRSLHWYQQ KPGQAPRLLIKYASQSLSGI PARFSGSGSGTDFLTISL EPEDFAVYYCHQSSRLPFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCTGAGCC CGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCCCAGTCCG TCGGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAAACGGGCCAGG CCCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTGGG TATTCCCGCTCGCTTTTCGGGGTGGGATCCGGGACAGATTTT ACGCTACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCT ACTATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGGACCA GGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCCTGTGTTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID N°: 539)

ID. de Anticorpo	Grupo de LC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Leve	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Leve
		QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN (SEQ ID N°: 504)	GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID N°: 537)
iPS:421873	LC-01	EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVGRSLHWYQQ KPGQAPRLLIKYASQSLSGI PARFSGSGSGTDFLTISSL EPEDFAVYYCHQSSRLPFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN (SEQ ID N°: 504)	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCTGAGCC CGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCCCAGTCCG TCGGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAACCGGGCCAGG CCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTACAGAGCTTGTCCGG TATTCCCGCTCGCTTTTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTC ACGCTACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCT ACTATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGACCA GGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID N°: 537)
iPS:420889	LC-03	EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASKSVGRSLHWYQQ KPGQAPRLLIKYASQSLSGI PARFSGSGSGTDFLTISSL EPEDFAVYYCHQSSRLPFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN (SEQ ID N°: 506)	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCTGAGCC CGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCCAAGTCCG TCGGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAACCGGGCCAGG CCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTACAGAGCTTGTCCGG TATTCCCGCTCGCTTTTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTC ACGCTACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCT ACTATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGACCA GGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID N°: 539)
iPS:421091	LC-01	EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVGRSLHWYQQ KPGQAPRLLIKYASQSLSGI PARFSGSGSGTDFLTISSL EPEDFAVYYCHQSSRLPFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLKADYEKHKV	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCTGAGCC CGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCCCAGTCCG TCGGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAACCGGGCCAGG CCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTACAGAGCTTGTCCGG TATTCCCGCTCGCTTTTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTC ACGCTACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCT ACTATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGACCA GGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA

ID. de Anticorpo	Grupo de LC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Leve	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Leve
		YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE (SEQ ID N°: 504)	GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID N°: 537)
iPS:421051	LC-03	EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASKSVGRSLHWYQQ KPGQAPRLLIKYASQSLSGI PARFSGSGSGTDFLTISL EPEDFAVYYCHQSSRLPFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE (SEQ ID N°: 506)	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCTGAGCC CGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCAAATCCG TCGGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAACCGGGCCAGG CCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTCCGG TATTCCCGCTCGCTTTTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTC ACGCTCACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCT ACTATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGGACCA GGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID N°: 539)
iPS:480711	LC-04	EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASKSVGWSLHWYQQ KPGQAPRLLIKYASQSLSGI PARFSGSGSGTDFLTISL EPEDFAVYYCHQSSRLPFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE (SEQ ID N°: 507)	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCTGAGCC CGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCAAATCCG TCGGGTGGAGCTTGCCTGGTACCAACAAAACCGGGCCAGG CCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTCCGG TATTCCCGCTCGCTTTTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTC ACGCTCACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCT ACTATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGGACCA GGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID N°: 540)
iPS:480706	LC-04	EIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASKSVGWSLHWYQQ KPGQAPRLLIKYASQSLSGI PARFSGSGSGTDFLTISL EPEDFAVYYCHQSSRLPFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE (SEQ ID N°: 507)	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCTGAGCC CGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCAAATCCG TCGGGTGGAGCTTGCCTGGTACCAACAAAACCGGGCCAGG CCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTCCGG TATTCCCGCTCGCTTTTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTC ACGCTCACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCT ACTATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGGACCA GGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID N°: 540)

ID. de Anticorpo	Grupo de LC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Leve	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Leve
			CACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID Nº: 540)
iPS:480713	LC-05	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVGYSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID Nº: 508)	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCTGAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCCAAATCCGTCCGGGTACAGCTTGCACTGGTACCAACAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTCCGGTATTCCCCTCGCTTTTCCGGGTCCGGGATCCGGGACAGATTCACGCTACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACTATTGTATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGACCAAGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID Nº: 541)
Variantes 19H8			
19H8	LC-06	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYFCQQSYSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID Nº: 509)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTTGGTATCAACAGAAACCGGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTCCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCATTCACTTTCCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTG CACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID Nº: 542)
iPS:448730	LC-07	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQMIARYLNWYQQKPGKAPKLLIYASYNLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYFCQQAIIINPYTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID Nº: 510)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGATGATGCTCGTTACTTAAACTGGTATCAACAGAAACCGGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTACGCTTCTTACAACCTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTCCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCTGTCAACAGGCTATCATCAACCCATACACTTTCCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTGTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAAGGACAGCACCT

ID. de Anticorpo	Grupo de LC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Leve	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Leve
			ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACG AGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID N°: 543)
iPS:448195	LC-08	DIQMTQSPSSLSASVGDRI TITCRASQKIARYLVWYQQ KPGKAPKLLIYAANMLQSGI PSRFSGSGSGTDFLTINSL QPEDFATYFCQQSIQPYT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE (SEQ ID N°: 511)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAAAAT TGCTCGTTACTTAGTTTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAACTCCTGATCTACGCTGCTAACATGTTGCAAAGTGGGA TCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACT TCTGTCAACAGTCTATCCAGCAGCCATACACTTTCGGCCCTGG GACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID N°: 544)
iPS:448788	LC-09	DIQMTQSPSSLSASVGDRI TITCRASQISRYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAGRILQSGI PSRFSGSGSGTDFLTINSL QPEDFATYFCQQAIIPYTF GPGTKVDIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID N°: 512)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCAT TAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAACTCCTGATCTACGCTGGTCTATCTTGCAAAGTGGGA TCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACT TCTGTCAACAGGCTATCATCAACCCATACACTTTCGGCCCTGG GACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID N°: 545)
iPS:448901	LC-10	DIQMTQSPSSLSASVGDRI TITCRASQISRYLNWYQQ KPGKAPKLLIYASYNLQSGI PSRFSGSGSGTDFLTINSL QPEDFATYFCQQSIQPYT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE (SEQ ID N°: 513)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCAT TAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAACTCCTGATCTACGCTTCTTACAACCTGCAAAGTGGGAT CCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTT CTGTCAACAGTCTATCCAGCAGCCATACACTTTCGGCCCTGGG ACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACG AGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT

ID. de Anticorpo	Grupo de LC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Leve	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Leve
			GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID N°: 546)
iPS:448689	LC-11	DIQMTQSPSSLSASVGDRI TITCRASQYIVRYLNWYQQ KPGKAPKLLIYASYNLQSGI PSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPEDFATYFCQQAIMAPYT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEK (SEQ ID N°: 514)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTACAT TGTTCTGTTACTTAAACTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAACTCCTGATCTACGCTTCTTACAACCTGCAAAGTGGGAT CCCATCAAGGTTACGCGGCAAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTT CTGTCAACAGGCTATCATGGCTCCATACACTTTCCGGCCCTGGG ACCAAAGTGGATATCAACAGTACGGTGGCTG CACCATCTGTCTTCTATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAA AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGT (SEQ ID N°: 547)
iPS:448202	LC-12	DIQMTQSPSSLSASVGDRI TITCRASQISIRYLNWYQQ KPGKAPKLLIFAGQRLQSGI PSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPEDFATYFCQQAIGMPYT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEK (SEQ ID N°: 515)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCAT TAGCAGGTATTTAAATTTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAACTCCTGATCTTCCGCTGGTACGCTTTGCAAAGTGGGA TCCCATCAAGGTTACGCGGCAAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACT TCTGTCAACAGGCTATCGGTATGCCATACACTTTCCGGCCCTGG GACCAAAGTGGATATCAACAGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGCAGCAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID N°: 548)
iPS:452128	LC-13	DIQMTQSPSSLSASVGDRI TITCRASQYIVRYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAANMLQSGI PSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPEDFATYFCQQAINQPYT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEK (SEQ ID N°: 516)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTACAT TGTTCTGTTACTTAAACTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAACTCCTGATCTACGCTGCTAACATGTTGCAAAGTGGGA TCCCATCAAGGTTACGCGGCAAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACT TCTGTCAACAGGCTATCAACCAGCCATACACTTTCCGGCCCTGG GACCAAAGTGGATATCAACAGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGCAGCAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID N°: 549)

ID. de Anticorpo	Grupo de LC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Leve	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Leve
iPS:448924	LC-14	DIQMTQSPSSLSASVGDRI TITCRASQPISRYLSWYQQ KPGKAPKLLIFAGQRLQSGI PSRFSGSGSGTDFLTINSL QPEDFATYFCQQAISIPYTF GPGTKVDIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID Nº: 517)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCGAT TTCTCGTTACTTATCTTGGTATCAACAGAAACCAGGAAAGCCC CTAAACTCCTGATCTTCGCTGGTCAGCGTTTGCAAAGTGGGAT CCCATCAAGGTTCAAGCGGAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTT CTGTCAACAGGCTATCTCTATCCCATACACTTTCCGGCCCTGGG ACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTG CACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAA AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGT (SEQ ID Nº: 550)
3574	LC-06	DIQMTQSPSSLSASVGDRI TITCRASQISRYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASLQSGI PSRFSGSGSGTDFLTINSL QPEDFATYFCQQSYSPFFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFN RGE (SEQ ID Nº: 509)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCAT TAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAACAGAAACCAGGAAAGCC CCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGAT CCCATCAAGGTTCAAGCGGAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTT CTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCATTCACTTTCCGGCCCTGGG ACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTG CACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAA AGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGT (SEQ ID Nº: 542)
3575	LC-15	DIQMTQSPSSLSASVGDRI TITCRASQIARYLNWYQQ KPGKAPKLLIYASYNLQSGI PSRFSGSGSGTDFLTINSL QPEDFATYFCQQAIIQPYTF GPGTKVDIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID Nº: 518)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCAGAT TGCTCGTTACTTAAACTGGTATCAACAGAAACCAGGAAAGCC CCTAAACTCCTGATCTACGCTTCTTACAACCTTGCAAAGTGGGAT CCCATCAAGGTTCAAGCGGAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTT CTGTCAACAGGCTATCATCCAGCCATACACTTTCCGGCCCTGGG ACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGACTACG AGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID Nº: 551)

Tabela 4B. Sequências de Cadeia Pesada de Anticorpos Anti-PAC1 Exemplicativas

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
Variantes 29G4			
29G4v10	HC-01	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSRFAMHWRQAPGKGLE WVAVISYDGGNKYYAESVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTALF YCARGYDVLTYGPDYWGGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKLSLSLP GK (SEQ ID Nº: 519)</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GG TCCAGCCTGGGAGGTCCTGCGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGCCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAGGA AATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGAC ACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGATG TTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGG GAACCTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAA GGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT GACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAG CACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCCTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAAAGCCCTCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAA GTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCT CTGACAACCACTACACGAGAAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTA (SEQ ID Nº: 552)</p>
29G4v22	HC-02	<p>QVQLVESGAEVVKPGASVKVSK ASGFTFSRFAMHWRQAPGQGLE WMGVISYDGGNKYYAESVKGRVT MTRDTSSTLYMELSSLRSEDTAV YYCARGYDVLTYGPDYWGGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</p>	<p>CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTA GTAAAGCCAGGAGCTTCAGTAAAGTCTCTTGTA AAGCAAGTGGATTCACGTTTAGCCGCTTTGCCAT GCATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTGAGGGGTT GGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGG CAATAAGTACTACCCGAGTCTGTTAAGGGTCCG GTCACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACAC TCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGA</p>

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
		<p>VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID N°: 520)</p>	<p>CACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTATCCCTGATTACTGGGGGCAGG GGACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCCTCCACCAA GGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGCTCCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGGCAG CACGTACCGTGTGGTCAAGCGTCTCACCGTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCC CATCGAGAAAACCTCTCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCA TCCCGGGAGGAGTACCAAGAACCAGGTGAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGCTCCGGGTAAA (SEQ ID N°: 553)</p>
ips:420653	HC-03	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYIGGNKYAESVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTALFY CARGYDVLTYGPDYWGQGLTLTV SSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID N°: 521)</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCCACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTACCTTCACTAGATTGCC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGTGGCAGTTATATCATATATCGGAG GAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTCAACATCTCCAGAGACAATCCAAGAACC CTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTACCCTCTCTAGTGCCTCCACCA AGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGCTCCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAA</p>

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
			<p>CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAG CACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID N°: 554)</p>
iPS:420845	HC-04	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYQGRNKYYAESVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTALF YCARGYDVLGTGYPDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHREALHNHYTQKLSLSP GK (SEQ ID N°: 522)</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCCACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTACCTTACAGTAGATTGCC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATCAGGGAC GCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACC CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCCCGTCTCTAGTCCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAGCCTCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTGCTGGAACCTCAGCGCCCTGACCA GCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACACTCACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAG CACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID N°: 555)</p>

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
iPS:420943	HC-05	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYQGNNKYARSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTALF YCARGYDVLTYGPDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKEPKSKDKTHTCPPCPAP ELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTQVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID N°: 523)</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATCAGGGAA ACAATAAACTACTATGCACGGCCGTAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACC CTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAAGTTGAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAG CACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCT GCACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID N°: 556)</p>
iPS:421873	HC-06	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSKRFAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYRGGNKYYAESVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTALF YCARGYDVLTYGPDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKEPKSKDKTHTCPPCPAP ELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTQVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAAGTTTGGC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATCAGCGGA GGAAATAAACTACTATGCAGAGTCCGTAAGGGCC GGTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACC CCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAG GACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACG ATCTGTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCA GGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCAC CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC GGTACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGAC CAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACA</p>

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
		DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID N°: 524)	GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAG CACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCC TCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCATCATGAT CTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCAAGTT CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGG CAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGCCCTCCCAGC CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACCCCTGCC CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCCGGGTA (SEQ ID N°: 557)
iPS:420889	HC-07	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYIGGNKYAESVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTALFY CARGYDILGYPDYWGQGLTVV SSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID N°: 525)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTACCTTCACTAGATTGCC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATATCGGAG GAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACC CTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAGGATACGA TATCTTGACTGGTTACCCGACTACTGGGCCAG GGAACCCTGGTACCCTCTAGTGCCTCCACCA AGGGCCCATCGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCA CCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAG CACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACG

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
			CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGTAAA (SEQ ID Nº: 558)
iPS:421091	HC-08	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYNGRNYKYSRVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTALF YCARGYDILTYPDYWGQGLVLT VSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSP GK (SEQ ID Nº: 526)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCCACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTGCC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATAACGGAC GCAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACC CTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGA TATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTACCCTCTAGTGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCTCCT CCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGCGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTGCGGAACTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACACTACACATGCCACCCTGCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAG CACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAGCCCTCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGTAAA (SEQ ID Nº: 559)
iPS:421051	HC-05	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYQGNKYKYSRVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTALF YCARGYDVLTYPDYWGQGLVLT VSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCCACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTGCC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATCAGGGAA ACAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACC CTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
		VTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID N°: 523)	ACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTGCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAG CACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCAGAAACACAGGTGTACACCCCTGCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGATAA (SEQ ID N°: 556)
iPS:480711	HC-09	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLE WVGVINYRGHGKYYAESVKGRFT VSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAL FYCARGYDVLTYPDYWGQGLTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID N°: 527)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGT GG TCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTACAGTAGATTTGCCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGGGTGTTATCAACTATCGTGGACAT GGTAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCGTGTCCAGAGACAATCCAAGAACACCC TGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA CACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT GTTTTACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTACCGTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTGCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTC

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
			<p>CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAG CACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC</p> <p>GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCA AGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC CTGTCTCCGGGTA (SEQ ID N°: 560)</p>
iPS:480706	HC-10	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLE WVGVISFSGGSKYYAESVKGRFTL SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTALF YCARGYDVLTYPDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKEPKSCDKHTCPPCPAP ELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTQVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FCSVMHEALHNHYTQKLSLSLP GK (SEQ ID N°: 528)</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTGCC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGGTATATCTTTTTCTGGAG GTTCTAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCTTGTCCAGAGACAATCCAAGAACC CTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTACCCTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGTCTTCCCCTGGCACCCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGTGGGGCCG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAG TCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAG CACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT</p>

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
			CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID Nº: 561)
iPS:480713	HC-11	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLE WVGVISYTGQFKYYAESVKGRFTV SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTALF YCARGYDVLTYGPDYWGQGLVT YSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHREALHNHYTQKLSLSLSP GK (SEQ ID Nº: 529)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGGTGTATCTCTTATACTGGAC AGTTCAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCGGTGCCAGAGACAATCCAAGAACC CTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGG ACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCAACGCTGTCTAGTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAACACTAGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAG TCCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGT GACAAAACACTCACACATGCCACCGTCCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGCGGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAG CACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID Nº: 562)
Variantes 19H8			
19H8	HC-12	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAI SGDSVSSNSATWNWIRQSPSRGL EWLGRTYYSKWSNHYAVSVKSR ITINPDTSKQSLQLNSVTPEDTA VYYCARGTWKQLWFLDHWGQGT LVTVSSASTKGPSVFLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS SNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCTGTG CCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAGCAACAGTG CTACTTGGAACTGGATCAGGAGTCCCATCGAG AGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATATTACAG GTCCAAGTGGTCTAATCATTATGCAGTATCTGTG AAAAGTCAATCACCATCAACCCCGACACGTCCA AGAGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGAC TCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGA GGAACGTGAAACAGCTATGGTTCTTGACCACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACCGTGTCTAGTG CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGG

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
		YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID Nº: 530)	CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACACTAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCGGCTG TCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACACTCACACATGCCACCCT GCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAG TCTTCTTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCA GTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTC CACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGC CTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCT CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGCAAA (SEQ ID Nº: 563)
iPS:448730	HC-13	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAI SGDSVSNRLATWNVIRQSPSRGL EWLGRYYRGKWKVNHVAVSVKS RITINPDTSKSQFLQLNSVTPEDT AVYYCARGVWIGNWFLDHWGQG TLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCKDTHTCP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPDIAVEWESNGQPENNYKTPP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID Nº: 531)	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTG CCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAACCGTCTGG CTACTTGAAGTGGATCAGGACGTCCTCCAG AGGCCCTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAG GGGTAAATGAAAAAATCATTATGCAGTATCTGTG AAAAGTCAATAAACCATCAACCCCGACACGTCCA AGAGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGAC TCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGA GGAGTTTGGATCGGTAACCTGGTTCCTGGACCACT GGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTGTCTCAG CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGG CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACACTAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCGGCTG TCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACACTCACACATGCCACCCT GCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAG TCTTCTTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCA GTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTC

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
			CACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACAAGACCACGC CTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCT CTATAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA (SEQ ID N°: 564)
iPS:448195	HC-14	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAI SGDSVSNKQATWNNWIRQSPSRGL EWLGRYYRGKWKNHAYAVSVKS RITINPDTSKSQFSLQLNSVTPEDT AVYYCARGMWNQNWFLDHWGQ GTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID N°: 532)	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTG CCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAACAACAGGC TACTTGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAG GGTAAATGGAAAATCATTATGCAGTATCTGTAA AAGTGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAG AGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAAGTCTGTGACTC CCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGAAGAG GAATGTGAACCAAGAACTGGTTCCTGGACCACTG GGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCAGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC ACCCCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCAGTGCAGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGC CCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGT CCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAAC CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCA GCAACCAAGGTGGACAAGAAGTTGAGCCCA AATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTG CCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGACCGTCAAGT CTTCTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCTC ATGATCTCCCGGACCCCTGAGTCACTGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTG AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTC ACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGCCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT GCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAAT GGGCAGCCGAGAACAACAAGACCACGCCT CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT ATAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGC AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGGTA (SEQ ID N°: 565)
iPS:448788	HC-15	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAI SGDSVSSRQATWNNWIRQSPSRGL	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTG

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
		EWLGRYYRGKWKWKNHYAVSVKS RITINPDTSKSQFSLQLNSVTPEDT AVYYCARGMWQGNWFLDHWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAIEKTIKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPDI AVEWESNGQPENNYKTP PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNV FCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID Nº: 533)	CCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTTCTCGTCAGGC TACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGG GGTAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCTGTGAA AAGTCGAATAACCATCAACCCCGACAGTCCAAG AGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGACTC CCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAG GAATGTGGCAGGGTAAGTGGTTCCTGGACCAC GGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACCTGTCCTCAG CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGG CACCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGC CCCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCGGGCTG TCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGCCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGGCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCT GCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCA TCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGCCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCA GTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGC CTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCT CTATAGCAAGCTACCCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID Nº: 566)
iPS:448901	HC-16	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTSLCAI SGDSVSNRLATWNNWIRQSPSRGL EWLGRYYRGKWKWKNHYAVSVKS RITINPDTSKSQFSLQLNSVTPEDT AVYYCARGRWEWDWFFDHWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAIEKTIKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPDI AVEWESNGQPENNYKTP PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQ	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTG CCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAACCGTCTGG CTACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAG AGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAG GGGTAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCTGTG AAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACAGTCCA AGAGCCAGTTCTCCCTGCAGTGAACCTGTGAC TCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGA GGACGTTGGGAAGGTGACTGGTCTTTCGACCAC TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACCTGTCCTCA GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTG GCACCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCTGCACACTTCCCCTGCT GTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCTCCCTCAGCA GCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCA

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
		QGNVFSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID N°: 534)	CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCG TGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA GTCTTCTTCTCCCCAAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGT GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCA GTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGC CTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCT CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA (SEQ ID N°: 567)
iPS:448689	HC-17	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAI SGDSVSNRLATWNWIRQSPSRGL EWLGRYYRKGWKNHYAVSVKS RITINPDTSKSQFSLQLNSVTPEDT AVYYCARGTWNQDWFLDHWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPDI AVEWESNGQPENNYKTP PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID N°: 535)	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCTCACTACCTGTG CCATCTCCGGGGACAGTGTCTAACCCTGTGG CTACTTGAACTGGATCAGGCATCCCATCGAG AGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAG GGGTAATGAAAAATCATTATGCAGTATCTGTG AAAAGTCGAATAACCTCAACCCCGACACGTCCA AGAGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGAC TCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGA GGAATTGGAACCAGGACTGGTCTCGGACCAC TGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTGTCCCA GCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTG GCACCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA GCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCG TGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA GTCTTCTTCTCCCCAAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGT GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCA GTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
			ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGC CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID N°: 568)
iPS:448202	HC-17	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAI SGDSVSNRLATWNVIRQSPSRGL EWLGRYYRGKWKVNHAVSVKS RITINPDTSKSQFLQLNSVTPEDT AVYYCARGTWNQDWFLDHWGQG TLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID N°: 535)	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTG CCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAACCGTCTGG CTACTTGAACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAG AGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAG GGGTAATGGAAAATCATTATGCAGTATCTGTG AAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCA AGAGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGAC TCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGA GGAAGTGAACAGGACTGGTTCCTGGACCAC TGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTGTCTCA GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTG GCACCCTCTCCAAGAGCAGCCTCTGGGGGACACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGC GCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA GCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGTCTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCG TGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGT GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAAGCCGTGCGAGGAGCA GTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGC CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID N°: 568)
iPS:452128	HC-14	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAI SGDSVSNKQATWNVIRQSPSRGL EWLGRYYRGKWKVNHAVSVKS RITINPDTSKSQFLQLNSVTPEDT AVYYCARGMWNQNWFLDHWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTG CCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAACAACAGGC TACTTGAACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGG GGTAAATGGAAAATCATTATGCAGTATCTGTGAA AAGTGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAG

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
		<p>WNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSQVSMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID N°: 532)</p>	<p>AGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGACTC CCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAG GAATGTGGAACCCAGAACTGGTTCTGGACCACTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCAGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGC ACCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCCGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGC CCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCCTGT CCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGACAAGAAAGTTGAGCCCA AATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTG CCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGT CTTCTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCTC ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGT AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTC ACCGTCTGCACCAGGACTGGTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTGTTCAACAAGCCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAA AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT GCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCT ATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGGTA (SEQ ID N°: 565)</p>
iPS:448924	HC-18	<p>QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLTCAI SGDSVSSRYATWNWIRQSPSRGL EWLGRYYRGQWKNHYAVSVKS RITINPDTSKSQFLQLNSVTPEDT AVYYCA</p> <p>RGMWNQNWFLDHWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID N°: 536)</p>	<p>CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCTGTG CCATCTCCGGGACAGTGTCTTCTCGTTACGC TACTTGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGG GGTCAGTGGAAAATCATTATGCAGTATCTGTGA AAAGTGAATAACCATCAACCCGACACGTCCAA GAGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGACT CCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGA GGAATGTGGAACCCAGAACTGGTTCTGGACCACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCAG CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGG CACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCCGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCG CCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCGGCTG TCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCAG TCTTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCT CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGT</p>

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
			<p>GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAAGCCGTGCGAGGAGCA GTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCAGC CTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCT CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA (SEQ ID N°: 569)</p>
3574	HC-14	<p>QVQLQQSGPGLVKPSQTLTSLCAI SGDSVSNKQATWVWIRQSPSRGL EWLGRITYYRGKWKVNHAVSVKS RITINPDTSKSQFSLQLNSVTPEDT AVYYCARGMWNQNWFLDHWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKVKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDSGFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID N°: 532)</p>	<p>CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTG CCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAACAAACAGGC TACTTGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGG GGTAAATGGAAAATCATTATGCAGTATCTGTGAA AAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAG AGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACCTGTGACTC CCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAG GAATGTGGAACCAAGAACTGCTGACCACTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCAGC CTCCACCAAGGGC</p> <p>CCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGA GCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGG TGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA AACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAA CTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCC CCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTA CCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCA GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGA GAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGACACCCCTGCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCGTAC CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA GAACAATAACAAGACCACGCTCCCGTGTGGA CTCCGACGGCTCTTCTTCTATAGCAAGCTC ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC</p>

ID. de Anticorpo	Grupo de HC	Sequência de Aminoácidos de Cadeia Pesada	Sequência de Ácidos Nucleicos de Cadeia Pesada
			GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCCGGGTAAA (SEQ ID N°: 565)
3575	HC-12	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTSLTCAI SGDSVSSNSATWNWIRQSPSRGL EWLGRYYRSKWSNHYAVSVKSR ITINPDTSKSQFSLQLNSVTPEDTA VYYCARGTWKQLWFLDHWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID N°: 530)	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCTGTG CCATCTCCGGGGACAGTGTCTTAGCAACAGTG CTACTTGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAG AGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATATTACAG GTCCAAGTGGTCTAATCATTATGCAGTATCTGTG AAAAGTCGAATCACCATCAACCCCGACACGTCCA AGAGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGAC TCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGA GGAACGTGGAAACAGCTATGTTCTTGACCAC GGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACCTGTCTAGTG CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCTCAGGACTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAAG TCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCT CATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGT GGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCA GTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCT CACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGC CTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCT CTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGCAAA (SEQ ID N°: 563)

[00100] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção podem compreender uma cadeia leve selecionada de LC-01 a LC-05, como mostrado na Tabela 4A, e/ou uma cadeia pesada selecionada de HC-01 a HC-11, como mostrado na Tabela 4B, e fragmentos de ligação, derivados e variantes destas cadeias leves e cadeias pesadas. Em outras

modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção podem compreender uma cadeia leve selecionada de LC-06 a LC-15, como mostrado na Tabela 4A, e/ou uma cadeia pesada selecionada de HC-12 a HC-18, como mostrado na Tabela 4B, e fragmentos de ligação, derivados e variantes destas cadeias leves e cadeias pesadas.

[00101] Cada uma das cadeias leves listadas na Tabela 4A pode ser combinada com qualquer uma das cadeias pesadas listadas na Tabela 4B para formar um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno da invenção. Por exemplo, em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-03 (SEQ ID N^o: 506) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-03 (SEQ ID N^o: 521). Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-03 (SEQ ID N^o: 506) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-04 (SEQ ID N^o: 522). Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-01 (SEQ ID N^o: 504) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-05 (SEQ ID N^o: 523). Em ainda outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-01 (SEQ ID N^o: 504) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-06 (SEQ ID N^o: 524). Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-03 (SEQ ID N^o: 506) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-07 (SEQ ID N^o: 525). Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-01 (SEQ ID N^o: 504) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de

HC-08 (SEQ ID N°: 526). Em uma modalidade, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-03 (SEQ ID N°: 506) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-05 (SEQ ID N°: 523). Em outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-04 (SEQ ID N°: 507) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-09 (SEQ ID N°: 527). Em ainda outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-04 (SEQ ID N°: 507) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-10 (SEQ ID N°: 528). Em ainda outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-05 (SEQ ID N°: 508) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-11 (SEQ ID N°: 529).

[00102] Em certas outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-07 (SEQ ID N°: 510) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-13 (SEQ ID N°: 531). Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-08 (SEQ ID N°: 511) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-14 (SEQ ID N°: 532). Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-09 (SEQ ID N°: 512) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-15 (SEQ ID N°: 533). Em ainda outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-10 (SEQ ID N°: 513) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-16 (SEQ ID N°: 534). Em algumas modalidades, os anticorpos anti-

PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-11 (SEQ ID N°: 514) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-17 (SEQ ID N°: 535). Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-12 (SEQ ID N°: 515) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-17 (SEQ ID N°: 535). Em uma modalidade, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-13 (SEQ ID N°: 516) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-14 (SEQ ID N°: 532). Em outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-14 (SEQ ID N°: 517) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-18 (SEQ ID N°: 536). Em ainda outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-06 (SEQ ID N°: 509) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-14 (SEQ ID N°: 532). Em ainda outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma cadeia leve compreendendo a sequência de LC-15 (SEQ ID N°: 518) e uma cadeia pesada compreendendo a sequência de HC-12 (SEQ ID N°: 530).

[00103] Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 compreendem uma cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos contíguos que difere da sequência de uma cadeia leve na Tabela 4A, i.e., uma cadeia leve selecionada de LC-01 a LC-15, em somente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos, em que cada tal diferença de sequências é independentemente uma deleção, inserção ou substituição de um aminoácido, com as deleções, inserções e/ou substituições resultando em não mais do que 15 mudanças de aminoácidos em relação às sequências

de domínio variável anteriores. A cadeia leve em alguns anticorpos anti-PAC1 compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 97% ou pelo menos 99% de identidade de sequências com as sequências de aminoácidos das SEQ ID N^{os}: 504 a 518 (i.e., as cadeias leves na Tabela 4A).

[00104] Nestas e outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 compreendem uma cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos contíguos que difere da sequência de uma cadeia pesada na Tabela 4B, i.e., uma cadeia pesada selecionada de HC-01 a HC-18, em somente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos, em que cada tal diferença de sequências é independentemente uma deleção, inserção ou substituição de um aminoácido, com as deleções, inserções e/ou substituições resultando em não mais do que 15 mudanças de aminoácidos em relação às sequências de domínio variável anteriores. A cadeia pesada em alguns anticorpos anti-PAC1 compreende uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 97% ou pelo menos 99% de identidade de sequências com as sequências de aminoácidos das SEQ ID N^{os}: 519 a 536 (i.e., as cadeias pesadas na Tabela 4B).

[00105] Os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem ser anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais, anticorpos recombinantes, anticorpos humanos, anticorpos humanizados, anticorpos quiméricos ou anticorpos multiespecíficos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 é um anticorpo monoclonal. Em tais modalidades, o anticorpo anti-PAC1 pode ser um anticorpo quimérico, um anticorpo humanizado ou um

anticorpo totalmente humano tendo um domínio constante de imunoglobulina humana. Em estas e outras modalidades, o anticorpo anti-PAC1 é um anticorpo IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 humana. Assim, o anticorpo anti-PAC1 pode, em algumas modalidades, ter um domínio constante de IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 humana. Em uma modalidade, o anticorpo anti-PAC1 é um anticorpo monoclonal IgG1 humano. Em outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 é um anticorpo monoclonal IgG2 humano. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-PAC1 é um anticorpo monoclonal IgG4 humano.

[00106] O termo "anticorpo monoclonal" (ou "mAb") como usado aqui se refere a um anticorpo obtido de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, i.e., os anticorpos individuais compreendendo a população são idênticos exceto quanto a possíveis mutações ocorrendo naturalmente que podem estar presentes em quantidades mínimas. Os anticorpos monoclonais são altamente específicos, sendo dirigidos contra um local ou epítipo antigênico individual, em contraste com preparações de anticorpos policlonais que incluem tipicamente diferentes anticorpos dirigidos contra diferentes epítopos. Os anticorpos monoclonais podem ser produzidos usando qualquer técnica conhecida na técnica, por exemplo, por imortalização de células de baço coletadas de um animal após completção do programa de imunização. As células do baço podem ser imortalizadas usando qualquer técnica conhecida na técnica, por exemplo, por fusão das mesmas com células de mieloma para se produzirem hibridomas. Ver, por exemplo, *Antibodies*; Harlow e Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1ª Edição, por exemplo, de 1988, ou 2ª Edição, por exemplo, de 2014. As células de mieloma para uso em procedimentos de fusão produtores de hibridoma são preferencialmente não produtoras de anticorpos, têm

elevada eficiência de fusão e deficiências de enzimas que as tornam incapazes de crescer em certos meios seletivos, que suportam o crescimento somente das células fundidas (hibridomas) desejadas. Exemplos de linhas de células adequadas para uso em fusões com células de camundongo incluem, mas não estão limitadas a, Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag 4 1, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC11-X45-GTG 1.7 e S194/5XXO Bul. Exemplo de linhas de células adequadas usadas para fusões com células de rato incluem, mas não estão limitadas a, R210.RCY3, Y3-Ag 1.2.3, IR983F e 4B210. Outras linhas de células úteis para fusões de células são U-266, GM1500-GRG2, LICR-LON-HMy2 e UC729-6.

[00107] Em alguns casos, uma linha de células de hibridoma é produzida por imunização de um animal (por exemplo, um coelho, rato, camundongo ou um animal transgênico tendo sequências de imunoglobulina humana) com um imunógeno de PAC1 (ver, por exemplo, WO 2014/144632); coleta de células do baço do animal imunizado; fusão das células do baço coletadas a uma linha de células de mieloma, gerando deste modo células de hibridoma; estabelecimento de linhas de células de hibridoma a partir das células de hibridoma e identificação de uma linha de células de hibridoma que produz um anticorpo que se liga a PAC1. Outro método útil para produção de anticorpos monoclonais é o método SLAM descrito em Babcook *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93: 7843-7848, 1996.

[00108] Os anticorpos monoclonais secretados por uma linha de células de hibridoma podem ser purificados usando qualquer técnica conhecida na técnica, tal como proteína A-Sepharose, cromatografia com hidroxapatita, eletroforese em gel, diálise ou cromatografia de afinidade. Os sobrenadantes de hibridoma ou mAbs podem ser adicionalmente

rastreados para se identificarem mAbs com propriedades particulares, tais como a capacidade de se ligarem a PAC1 (por exemplo, PAC1 humano, PAC1 de macaco-cinomólogo ou PAC1 de rato); reatividade cruzada com outros membros da família de PAC1 (por exemplo, VPAC1 humano ou VPAC2 humano); capacidade de bloquear ou interferir com a ligação do ligante PACAP a PAC1 ou a capacidade de bloquear funcionalmente a ativação do receptor de PAC1 induzida por PACAP, por exemplo, usando um ensaio de cAMP como descrito aqui.

[00109] Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção são anticorpos quiméricos ou humanizados ou seus fragmentos de ligação ao antígeno baseados nas sequências de CDR e região variável dos anticorpos descritos aqui. Um anticorpo quimérico é um anticorpo composto por segmentos de proteína de diferentes anticorpos que são covalentemente unidos para se produzirem cadeias leves ou pesadas de imunoglobulinas funcionais ou seus fragmentos de ligação. Em geral, uma porção da cadeia pesada e/ou cadeia leve é idêntica a ou homóloga a uma sequência correspondente em anticorpos derivados de uma espécie particular ou pertencendo a uma classe ou subclasse de anticorpos particular, enquanto o restante da(s) cadeia(s) é idêntico a ou homólogo a uma sequência correspondente em anticorpos derivados de outra espécie ou pertencendo a outra classe ou subclasse de anticorpos. Para métodos se relacionando com anticorpos quiméricos ver, por exemplo, Patente dos Estados Unidos N.º 4,816,567 e Morrison *et al.*, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855, ambos os quais são deste modo incorporados por referência em suas totalidades.

[00110] Em geral, o objetivo da produção de um anticorpo quimérico é criar uma quimera na qual o número de aminoácidos da espécie pretendida é maximizado. Um exemplo é o anticorpo "enxertado com CDR", no qual o

anticorpo compreende uma ou mais CDR de uma espécie particular ou pertencendo a uma classe ou subclasse de anticorpos particular, enquanto o restante da(s) cadeia(s) do anticorpo é idêntico a ou homólogo a uma sequência correspondente em anticorpos derivados de outra espécie ou pertencendo a outra classe ou subclasse de anticorpos. A enxertia de CDR é descrita, por exemplo, nas Patentes dos Estados Unidos N.º 6,180,370, N.º 5,693,762, N.º 5,693,761, N.º 5,585,089 e N.º 5,530,101. Para uso em humanos, a região variável ou CDR selecionadas de um anticorpo de roedor ou coelho são frequentemente enxertadas em um anticorpo humano, substituindo as regiões variáveis ou CDR ocorrendo naturalmente do anticorpo humano.

[00111] Um tipo útil de anticorpo quimérico é um anticorpo "humanizado". Em geral, um anticorpo humanizado é produzido a partir de um anticorpo monoclonal induzido inicialmente em um animal não humano, tal como um roedor ou coelho. Certos resíduos de aminoácidos em este anticorpo monoclonal, tipicamente de porções do anticorpo que não reconhecem o antígeno, são modificados para serem homólogos a resíduos correspondentes em um anticorpo humano de isotipo correspondente. A humanização pode ser realizada, por exemplo, usando vários métodos por substituição de pelo menos uma porção de uma região variável de roedor ou coelho pelas regiões correspondentes de um anticorpo humano (ver, por exemplo, Patentes dos Estados Unidos N.º 5,585,089 e N.º 5,693,762; Jones *et al.*, 1986, Nature 321: 522-525; Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332: 323-27; e Verhoeyen *et al.*, 1988, Science 239: 1534-1536).

[00112] Em um aspecto, as CDR das regiões variáveis de cadeia leve e pesada dos anticorpos proporcionados aqui (ver Tabelas 1A e 1B) são enxertadas em regiões estruturais (FR) de anticorpos da mesma espécie

filogenética ou uma espécie filogenética diferente. Por exemplo, as CDR das regiões variáveis de cadeia pesada e leve listadas nas Tabelas 1A e 1B podem ser enxertadas em FR humanas de consenso. Para criar FR humanas de consenso, FR de várias sequências de aminoácidos de cadeia pesada ou cadeia leve humana podem ser alinhadas para se identificar uma sequência de aminoácidos de consenso. Alternativamente, as regiões variáveis enxertadas de uma cadeia pesada ou leve podem ser usadas com uma região constante que é diferente da região constante dessa cadeia pesada ou leve particular como divulgado aqui. Em outras modalidades, as regiões variáveis enxertadas são parte de um anticorpo Fv de cadeia única.

[00113] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção são anticorpos totalmente humanos ou seus fragmentos de ligação ao antígeno. Anticorpos totalmente humanos que se ligam especificamente a PAC1 humano podem ser gerados usando os imunógenos ou seus fragmentos descritos em WO 2014/144632, tais como polipeptídeos consistindo na sequência da SEQ ID N^o: 1 ou SEQ ID N^o: 4. Um "anticorpo totalmente humano" é um anticorpo que compreende regiões variáveis e constantes derivadas ou indicadoras de sequências de imunoglobulina da linha germinativa humana. Um meio específico proporcionado para implementação da produção de anticorpos totalmente humanos é a "humanização" do sistema imunitário humoral do camundongo. A introdução de loci de imunoglobulina (Ig) humana em camundongos nos quais os genes de Ig endógenos foram inativados é um meio de produção de anticorpos monoclonais (mAbs) totalmente humanos no camundongo, um animal que pode ser imunizado com qualquer antígeno desejável. O uso de anticorpos totalmente humanos pode minimizar as respostas imunogênicas e alérgicas que podem por vezes ser

causadas por administração de mAbs de camundongo ou derivados de camundongo a humanos como agentes terapêuticos.

[00114] Os anticorpos totalmente humanos podem ser produzidos por imunização de animais transgênicos (usualmente camundongos) que são capazes de produzir um repertório de anticorpos humanos na ausência de produção de imunoglobulina endógena. Antígenos para este propósito têm tipicamente seis ou mais aminoácidos contíguos e opcionalmente estão conjugados com um transportador, tal como um hapteno. Ver, por exemplo, Jakobovits *et al.*, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551-2555; Jakobovits *et al.*, 1993, Nature 362: 255-258; e Bruggermann *et al.*, 1993, Year in Immunol. 7: 33. Em um exemplo de um tal método, os animais transgênicos são produzidos por incapacitação dos loci de imunoglobulina endógena do camundongo codificando as cadeias de imunoglobulina pesadas e leves do camundongo e inserção no genoma do camundongo de grandes fragmentos de loci contendo DNA de genoma humano que codificam proteínas de cadeia pesada e leve humanas. Os animais parcialmente modificados, que têm menos do que o complemento total de loci de imunoglobulina humana, são depois cruzados para se obter um animal tendo todas as modificações do sistema imunitário desejadas. Quando lhes é administrado um imunógeno, estes animais transgênicos produzem anticorpos que são imuno-específicos para o imunógeno mas têm seqüências de aminoácidos humanas em vez de murinas, incluindo as regiões variáveis. Para detalhes adicionais de tais métodos ver, por exemplo, WO96/33735 e WO94/02602. Métodos adicionais se relacionando com camundongos transgênicos para produção de anticorpos humanos são descritos nas Patentes dos Estados Unidos N° 5.545.807; N° 6.713.610; N° 6.673.986; N° 6.162.963; N° 5.939.598; N° 5.545.807; N° 6.300.129; N° 6.255.458; N° 5.877.397; N° 5.874.299 e N°

5.545.806; nas publicações PCT WO91/10741, WO90/04036, WO 94/02602, WO 96/30498, WO 98/24893 e na EP 546073B1 e EP 546073A1.

[00115] Os camundongos transgênicos descritos acima, referidos como camundongos "HuMab", contêm um minilocus de gene de imunoglobulina humana que codifica sequências de imunoglobulina de cadeia pesada (mu e gama) e leve capa humanas não rearranjadas, em conjunto com mutações visadas que inativam os loci das cadeias mu e capa endógenas (Lonberg *et al.*, 1994, Nature 368: 856-859). Conformemente, os camundongos exibem expressão reduzida de proteínas de IgM e capa de camundongo e, em resposta à imunização, os transgenes de cadeias pesada e leve humanas introduzidos sofrem troca de classe e mutação somática para se gerarem anticorpos monoclonais IgG capa humanos de elevada afinidade (Lonberg e Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93; Harding e Lonberg, 1995, Ann. N.Y Acad. Sci. 764: 536-546). A preparação de camundongos HuMab é descrita em detalhe em Taylor *et al.*, 1992, Nucleic Acids Research 20: 6287-6295; Chen *et al.*, 1993, International Immunology 5: 647-656; Tuailleon *et al.*, 1994, J. Immunol. 152: 2912-2920; Lonberg *et al.*, 1994, Nature 368: 856-859; Lonberg, 1994, Handbook of Exp. Pharmacology 113: 49-101; Taylor *et al.*, 1994, International Immunology 6: 579-591; Lonberg e Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93; Harding e Lonberg, 1995, Ann. N.Y Acad. Sci. 764: 536-546; Fishwild *et al.*, 1996, Nature Biotechnology 14: 845-851; as referências anteriores são deste modo incorporadas por referência em suas totalidades. Ver, adicionalmente, Patentes dos Estados Unidos N° 5.545.806; N° 5.569.825; N° 5.625.126; N° 5.633.425; N.º 5.789.650; N° 5.877.397; N° 5.661.016; N° 5.814.318; N° 5.874.299; e N.º 5.770.429; bem como Patente dos Estados Unidos N° 5.545.807; Publicações

Internacionais N^{os} WO 93/1227; WO 92/22646; e WO 92/03918, as divulgações de todas as quais são deste modo incorporadas por referência em suas totalidades. Tecnologias utilizadas para produção de anticorpos humanos nestes camundongos transgênicos são também divulgadas em WO 98/24893 e Mendez *et al.*, 1997, Nature Genetics 15: 146-156, que são deste modo incorporados por referência. Por exemplo, as estirpes de camundongos transgênicos HCo7 e HCo12 podem ser usadas para se gerarem anticorpos anti-PAC1 totalmente humanos. Uma linha de camundongos transgênicos particular adequada para geração de anticorpos anti-PAC1 totalmente humanos e a linha de camundongos transgênicos XenoMouse[®] descrita nas Pat. dos E.U.A. N^{os} 6.114.598; 6.162.963; 6.833.268; 7.049.426; 7.064.244; Green *et al.*, 1994, Nature Genetics 7: 13-21; Mendez *et al.*, 1997, Nature Genetics 15: 146-156; Green e Jakobovitis, 1998, J. Ex. Med, 188: 483-495; Green, 1999, Journal of Immunological Methods 231: 11-23; Kellerman e Green, 2002, Current Opinion in Biotechnology 13, 593-597, todos os quais são deste modo incorporados por referência em suas totalidades.

[00116] Anticorpos derivados de humanos podem ser também gerados usando técnicas de exibição em fagos. A exibição em fagos é descrita em, por exemplo, Dower *et al.*, WO 91/17271, McCafferty *et al.*, WO 92/01047, e Caton e Koprowski, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 6450-6454, cada um dos quais é incorporado aqui por referência em sua totalidade. Os anticorpos produzidos por tecnologia de exibição em fagos são usualmente produzidos como fragmentos de ligação ao antígeno, por exemplo, fragmentos Fv ou Fab, em bactérias e assim não têm funções efetoras. Funções efetoras podem ser introduzidas por uma de duas estratégias: Os fragmentos podem ser manipulados em anticorpos completos para expressão em células de mamífero ou em fragmentos de anticorpos biespecíficos com um segundo local de ligação capaz de desencadear uma

função efetora, se desejado. Tipicamente, o fragmento Fd (VH-CH1) e a cadeia leve (VL-CL) de anticorpos são clonados separadamente por PCR e recombinados aleatoriamente em bibliotecas combinatoriais de exibição em fagos, que podem ser depois selecionadas quanto à ligação a um antígeno particular. Os fragmentos de anticorpo são expressos na superfície dos fagos, e a seleção de Fv ou Fab (e portanto do fago contendo o DNA codificando o fragmento de anticorpo) por ligação ao antígeno é alcançada através de várias rondas de ligação ao antígeno e reamplificação, um procedimento denominado panning. Fragmentos de anticorpo específicos para o antígeno são enriquecidos e finalmente isolados. Técnicas de exibição em fagos podem ser também usadas em uma abordagem para a humanização de anticorpos monoclonais de roedores, chamada "seleção guiada" (ver Jaspers, L. S., *et al.*, 1994, *Bio/Technology* 12, 899-903). Para isto, o fragmento Fd do anticorpo monoclonal de camundongo pode ser exibido em combinação com uma biblioteca de cadeias leves humanas, e a biblioteca de Fabs híbridos resultantes pode ser depois selecionada com antígeno. O fragmento Fd de camundongo proporciona deste modo um modelo para guiar a seleção. Subsequentemente, as cadeias leves humanas selecionadas são combinadas com uma biblioteca de fragmentos Fd humanos. A seleção da biblioteca resultante origina Fab totalmente humano.

[00117] Logo que as células produzindo anticorpos anti-PAC1 de acordo com a invenção tenham sido obtidas usando qualquer uma das técnicas de imunização descritas acima e outras técnicas, os genes do anticorpo específico podem ser clonados por isolamento e amplificação de DNA ou mRNA a partir daquelas de acordo com procedimentos padrão como descrito aqui. Os anticorpos produzidos a partir daquelas podem ser sequenciados e as CDR identificadas e o DNA codificando as CDR pode

ser manipulado como descrito aqui para gerar outros anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno de acordo com a invenção.

[00118] Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem compreender uma ou mais mutações ou modificações em uma região constante. Por exemplo, as regiões constantes de cadeia pesada ou as regiões Fc dos anticorpos anti-PAC1 podem compreender uma ou mais substituições de aminoácidos que afetam a glicosilação, função efetora e/ou ligação ao receptor de Fc γ do anticorpo. O termo "região Fc" se refere à região C-terminal de uma cadeia pesada de imunoglobulina, que pode ser gerada por digestão com papaína de um anticorpo intato. A região Fc de uma imunoglobulina compreende geralmente dois domínios constantes, um domínio CH2 e um domínio CH3 e, opcionalmente, compreende um domínio CH4. Em certas modalidades, a região Fc é uma região Fc de uma imunoglobulina IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4. Em algumas modalidades, a região Fc compreende domínios CH2 e CH3 de uma imunoglobulina IgG1 humana ou IgG2 humana. A região Fc pode reter a função efetora, tal como ligação de C1q, citotoxicidade dependente do complemento (CDC), ligação a receptores de Fc, citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) e fagocitose. Em outras modalidades, a região Fc pode ser modificada para reduzir ou eliminar a função efetora como descrito em mais detalhe em baixo.

[00119] A não ser que indicado de outro modo por referência a uma sequência específica, ao longo do presente relatório descritivo e reivindicações, a numeração dos resíduos de aminoácidos em uma cadeia pesada ou cadeia leve de imunoglobulina é de acordo com a numeração de AHo como descrito em Honegger e Pluckthun, J. Mol. Biol. 309 (3): 657-670; 2001 ou numeração de EU como descrito em Edelman *et al.*, Proc.

Natl. Acad. USA, Vol. 63: 78-85 (1969). Como usado aqui, o esquema de numeração de AHo é tipicamente usado quando se refere à posição de um aminoácido dentro das regiões variáveis, ao passo que o esquema de numeração de EU é geralmente usado quando se refere à posição de um aminoácido dentro de uma região constante de imunoglobulina.

[00120] Uma substituição de aminoácidos em uma sequência de aminoácidos é tipicamente designada aqui por uma abreviatura de uma letra para o resíduo de aminoácido em uma posição particular, seguida pela posição numérica do aminoácido relativamente a uma sequência de interesse original, que é depois seguida pela abreviatura de uma letra para o resíduo de aminoácido substituto. Por exemplo, "T30D" simboliza uma substituição de um resíduo de treonina por um resíduo de aspartato na posição de aminoácido 30, em relação à sequência de interesse original. Outro exemplo, "S218G" simboliza uma substituição de um resíduo de serina por um resíduo de glicina na posição de aminoácido 218, em relação e à sequência de aminoácidos de interesse original.

[00121] Uma das funções da região Fc de uma imunoglobulina é comunicar com o sistema imunitário quando a imunoglobulina se liga ao seu alvo. Tal é comumente referido como "função efetora". A comunicação leva à citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP) e/ou citotoxicidade dependente do complemento (CDC). ADCC e ADCP são mediados através da ligação da região Fc a receptores Fc na superfície das células do sistema imunitário. A CDC é mediada através da ligação da região Fc com proteínas do sistema do complemento, por exemplo, C1q. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma ou mais substituições de aminoácidos na região Fc para intensificar a função efetora, incluindo atividade de ADCC, atividade de CDC, atividade de

ADCP e/ou a eliminação ou meia-vida do anticorpo. Substituições de aminoácidos exemplificativas (de acordo com o esquema de numeração de EU) que podem intensificar a função efetora incluem, mas não estão limitadas a, E233L, L234I, L234Y, L235S, G236A, S239D, F243L, F243V, P247I, D280H, K290S, K290E, K290N, K290Y, R292P, E294L, Y296W, S298A, S298D, S298V, S298G, S298T, T299A, Y300L, V305I, Q311M, K326A, K326E, K326W, A330S, A330L, A330M, A330F, I332E, D333A, E333S, E333A, K334A, K334V, A339D, A339Q, P396L ou combinações de qualquer uma das anteriores.

[00122] Em outras modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma ou mais substituições de aminoácidos na região constante para reduzir a função efetora. Substituições de aminoácidos exemplificativas (de acordo com o esquema de numeração EU) que podem reduzir a função efetora incluem, mas não estão limitadas a, C220S, C226S, C229S, E233P, L234A, L234V, V234A, L234F, L235A, L235E, G237A, P238S, S267E, H268Q, N297A, N297G, V309L, E318A, L328F, A330S, A331S, P331S ou combinações de qualquer uma das anteriores.

[00123] A glicosilação pode contribuir para a função efetora de anticorpos, particularmente anticorpos IgG1. Assim, em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção podem compreender uma ou mais substituições de aminoácidos que afetam o nível ou tipo de glicosilação dos anticorpos. A glicosilação de polipeptídeos é tipicamente ligada a N ou ligada a O. Ligada a N se refere à anexação da fração de carboidrato à cadeia lateral de um resíduo de asparagina. As sequências de tri-peptídeos asparagina-X-serina e asparagina-X-treonina, onde X é qualquer aminoácido exceto prolina, são as sequências de reconhecimento para anexação enzimática da fração de carboidrato à cadeia lateral de asparagina. Assim, a presença de qualquer uma destas sequências de tri-

peptídeos em um polipeptídeo cria um local de glicosilação potencial. Glicosilação ligada a O se refere à anexação de um dos açúcares N-acetilgalactosamina, galactose ou xilose, a um hidroxiaminoácido, o mais comumente serina ou treonina, embora 5-hidróxiprolina ou 5-hidróxilisina possam ser também usadas.

[00124] Em certas modalidades, a glicosilação dos anticorpos anti-PAC1 descritos aqui é aumentada por adição de um ou mais locais de glicosilação, por exemplo, à região Fc do anticorpo. A adição de locais de glicosilação ao anticorpo pode ser convenientemente alcançada por alteração da sequência de aminoácidos tal que contenha uma ou mais das sequências de tri-peptídeo descritas acima (para locais de glicosilação ligados a N). A alteração pode ser também feita pela adição de, ou substituição por, um ou mais resíduos de serina ou treonina à sequência de partida (para locais de glicosilação ligados a O). Para facilidade, a sequência de aminoácidos do anticorpo pode ser alterada através de mudanças ao nível do DNA, particularmente por mutação do DNA codificando o polipeptídeo alvo em bases pré-selecionadas tal que sejam gerados códons que se irão traduzir nos aminoácidos desejados.

[00125] A invenção engloba também a produção de moléculas de anticorpo com estrutura de carboidratos alterada resultando em atividade efetora alterada, incluindo anticorpos com fucosilação ausente ou reduzida que exibem atividade de ADCC melhorada. Vários métodos são conhecidos na técnica para se reduzir ou eliminar a fucosilação. Por exemplo, a atividade efetora de ADCC é mediada por ligação da molécula de anticorpo ao receptor de FcγRIII, que foi mostrado que era dependente da estrutura de carboidrato da glicosilação ligada a N no resíduo N297 do domínio CH2. Os anticorpos não fucosilados se ligam a este receptor com afinidade aumentada e desencadeiam funções efetoras mediadas por

FcγRIII mais eficientemente do que anticorpos nativos fucosilados. Por exemplo, a produção recombinante de anticorpo não fucosilado em células CHO em que a enzima alfa-1,6-fucosil transferase foi eliminada resulta em anticorpo com atividade de ADCC 100 vezes aumentada (ver Yamane-Ohnuki *et al.*, *Biotechnol Bioeng.* 87 (5): 614-22, 2004). Efeitos similares podem ser alcançados através da diminuição da atividade da enzima alfa-1,6-fucosil transferase ou outras enzimas da via de fucosilação, por exemplo, através de tratamento com siRNA ou RNA antissenso, manipulação de linhas de células para se eliminar(em) a(s) enzima(s) ou cultivo com inibidores seletivos de glicosilação (ver Rothman *et al.*, *Mol Immunol.* 26 (12): 1113-23, 1989). Algumas estirpes de células hospedeiras, por exemplo, linha de células Lec13 ou de hibridoma de rato YB2/0, produzem naturalmente anticorpos com níveis de fucosilação mais baixos (ver Shields *et al.*, *J Biol Chem.* 277 (30): 26733-40, 2002 e Shinkawa *et al.*, *J Biol Chem.* 278 (5): 3466-73, 2003). Foi também determinado que um aumento no nível de carboidrato dividido, por exemplo, através da produção recombinante de anticorpos em células que sobre-expressam a enzima GnTIII, aumenta a atividade de ADCC (ver Umana *et al.*, *Nat Biotechnol.* 17 (2): 176-80, 1999).

[00126] Em outras modalidades, a glicosilação dos anticorpos anti-PAC1 descritos aqui é diminuída ou eliminada por remoção de um ou mais locais de glicosilação, por exemplo, da região Fc do anticorpo. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 é um anticorpo monoclonal humano aglicosilado, por exemplo, um anticorpo monoclonal IgG1 humano aglicosilado. Substituições de aminoácidos que eliminam ou alteram locais de glicosilação ligados a N podem reduzir ou eliminar a glicosilação ligada a N do anticorpo. Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 descritos aqui compreendem uma mutação de cadeia pesada na posição

N297 (de acordo com o esquema de numeração de EU), tal como N297Q, N297A ou N297G. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma região Fc de um anticorpo IgG1 humano com uma mutação na posição N297. Em uma modalidade particular, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma região Fc de um anticorpo IgG1 humano com uma mutação N297G. Por exemplo, em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma região constante de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N°: 324.

[00127] Para melhorar a estabilidade de moléculas compreendendo uma mutação N297, a região Fc dos anticorpos anti-PAC1 pode ser adicionalmente manipulada. Por exemplo, em algumas modalidades, um ou mais aminoácidos na região Fc são substituídos por cisteína para promover a formação de ligações de dissulfeto no estado dimérico. Os resíduos correspondendo a V259, A287, R292, V302, L306, V323 ou I332 (de acordo com o esquema de numeração de EU) de uma região Fc de IgG1 podem ser assim substituídos por cisteína. Preferencialmente, pares específicos de resíduos são substituídos por cisteína tal que formem preferencialmente uma ligação de dissulfeto entre si, limitando ou prevenindo deste modo o embaralhamento de ligações de dissulfeto. Pares preferenciais incluem, mas não estão limitados a, A287C e L306C, V259C e L306C, R292C e V302C e V323C e I332C. Em certas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 descritos aqui compreendem uma região Fc de um anticorpo IgG1 humano com mutações R292C e V302C. Em tais modalidades, a região Fc pode também compreender uma mutação N297, tal como uma mutação N297G. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-PAC1 da invenção compreendem uma região constante de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N°: 325.

[00128] Modificações dos anticorpos anti-PAC1 da invenção para aumentar a meia-vida no soro podem ser também desejáveis, por exemplo, por incorporação de ou adição de um epítipo de ligação ao receptor de salvamento (por exemplo, por mutação da região apropriada ou por incorporação do epítipo em uma cauda de peptídeo que é depois fundido ao anticorpo em qualquer uma das extremidades ou no meio, por exemplo, por síntese de DNA ou peptídeos; ver, por exemplo, WO96/32478) ou adição de moléculas tais como PEG ou outros polímeros solúveis em água, incluindo polímeros de polissacarídeos. O epítipo de ligação ao receptor de salvamento constitui preferencialmente uma região em que qualquer um ou mais resíduos de aminoácidos de uma ou duas alças de uma região Fc são transferidos para uma posição análoga no anticorpo. Ainda mais preferencialmente, três ou mais resíduos de uma ou duas alças da região Fc são transferidos. Ainda mais preferencial, o epítipo é retirado do domínio CH2 da região Fc (por exemplo, uma região Fc de IgG) e transferido para a região CH1, CH3 ou VH, ou mais do que uma tal região, do anticorpo. Alternativamente, o epítipo é retirado do domínio CH2 da região Fc e transferido para a região CL ou região VL, ou ambas, do anticorpo. Ver Pedidos internacionais WO 97/34631 e WO 96/32478 quanto a uma descrição de variantes de Fc e sua interação com o receptor de salvamento.

[00129] A presente invenção inclui um ou mais polinucleotídeos isolados ou ácidos nucleicos isolados codificando os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui. Adicionalmente, a presente invenção engloba vetores compreendendo os ácidos nucleicos, células hospedeiras ou linhas de células compreendendo os ácidos nucleicos e métodos de fabricação dos anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção. Os ácidos nucleicos compreendem,

por exemplo, polinucleotídeos que codificam todo o ou parte de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, por exemplo, uma das ou ambas as cadeias de um anticorpo da invenção, ou um seu fragmento, derivado ou variante, polinucleotídeos suficientes para uso como sondas de hibridação, iniciadores de PCR ou iniciadores de sequenciamento para identificação, análise, mutação ou amplificação de um polinucleotídeo codificando um polipeptídeo, oligonucleotídeos antissenso para inibição da expressão de um polinucleotídeo e sequências complementares das anteriores. Os ácidos nucleicos podem ter qualquer comprimento como apropriado para o uso ou função desejado e podem compreender uma ou mais sequências adicionais, por exemplo, sequências reguladoras, e/ou ser parte de um ácido nucleico maior, por exemplo, um vetor. As moléculas de ácido nucleico da invenção incluem DNA e RNA em forma de fita simples e fita dupla, bem como as correspondentes sequências complementares. O DNA inclui, por exemplo, cDNA, DNA genômico, DNA quimicamente sintetizado, DNA amplificado por PCR e suas combinações. As moléculas de ácido nucleico da invenção incluem genes de comprimento total ou moléculas de cDNA bem como uma combinação de seus fragmentos. Os ácidos nucleicos da invenção podem ser derivados de fontes humanas bem como espécies não humanas.

[00130] Sequências de aminoácidos relevantes de uma imunoglobulina ou sua região (por exemplo, região variável, região Fc, etc.) ou polipeptídeo de interesse podem ser determinadas por sequenciamento direto de proteínas, e sequências de nucleotídeos codificantes adequadas podem ser desenhadas de acordo com uma tabela de códons universais. Alternativamente, os anticorpos monoclonais genômicos ou codificando cDNA ou seus fragmentos de ligação da invenção podem ser isolados e sequenciados a partir de células produzindo tais anticorpos usando

procedimentos convencionais (por exemplo, por uso de sondas de oligonucleotídeos que são capazes de se ligarem especificamente a genes codificando as cadeias pesadas e leves dos anticorpos monoclonais).

[00131] Um "ácido nucleico isolado", que é usado indistintamente aqui com "polinucleotídeo isolado", é um ácido nucleico que foi separado de sequências genéticas adjacentes presentes no genoma do organismo do qual o ácido nucleico foi isolado, no caso de ácidos nucleicos isolados de fontes ocorrendo naturalmente. No caso de ácidos nucleicos sintetizados enzimaticamente a partir de um molde ou quimicamente, tais como produtos de PCR, moléculas de cDNA ou oligonucleotídeos, por exemplo, é entendido que os ácidos nucleicos resultando de tais processos são ácidos nucleicos isolados. Uma molécula de ácido nucleico isolado se refere a uma molécula de ácido nucleico na forma de um fragmento separado ou como um componente de um construto de ácido nucleico maior. Em uma modalidade preferencial, os ácidos nucleicos estão substancialmente isentos de material endógeno contaminante. A molécula de ácido nucleico foi preferencialmente derivada de DNA ou RNA isolado pelo menos uma vez em forma substancialmente pura e em uma quantidade ou concentração permitindo a identificação, manipulação e recuperação de suas sequências de nucleotídeos componentes por métodos bioquímicos padrão (tais como aqueles delineados em Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1989)). Tais sequências são preferencialmente proporcionadas e/ou construídas na forma de uma grelha de leitura aberta não interrompida por sequências internas não traduzidas, ou íntrons, que estão tipicamente presentes em genes eucarióticos. Sequências de DNA não traduzido podem estar presentes a 5' ou 3' a partir de uma grelha de leitura aberta, onde as mesmas não

interferem na manipulação ou expressão da região codificante. A não ser que especificado de outro modo, a extremidade esquerda de qualquer sequência de polinucleotídeos de fita simples discutida aqui é a extremidade 5'; a direção à esquerda de sequências de polinucleotídeos de fita dupla é referida como a direção 5'. A direção de produção 5' para 3' de transcritos de RNA nascentes é referida como a direção de transcrição; as regiões de sequência na fita de DNA tendo a mesma sequência que o transcrito de RNA que estão a 5' em relação à extremidade 5' do transcrito de RNA são referidas como "sequências a montante"; as regiões de sequência na fita de DNA tendo a mesma sequência que o transcrito de RNA que estão a 3' em relação à extremidade 3' do transcrito de RNA são referidas como "sequências a jusante".

[00132] A presente invenção inclui também ácidos nucleicos que hibridam sob condições moderadamente estridentes e, mais preferencialmente, condições altamente estridentes, com ácidos nucleicos codificando polipeptídeos como descrito aqui. Os parâmetros básicos afetando a escolha de condições de hibridação e orientação para criar condições adequadas são apresentados por Sambrook, Fritsch e Maniatis (1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., capítulos 9 e 11; e *Current Protocols in Molecular Biology*, 1995, Ausubel *et al.*, eds., John Wiley & Sons, Inc., seções 2.10 e 6.3-6.4), e podem ser prontamente determinados pelos peritos na técnica com base, por exemplo, no comprimento e/ou composição de bases do DNA. Um modo de se alcançarem condições moderadamente estridentes envolve o uso de uma solução de pré-lavagem contendo 5 x SSC, SDS a 0,5%, EDTA a 1,0 mM (pH 8,0), tampão de hibridação de formamida a cerca de 50%, 6 x SSC e uma temperatura de hibridação de cerca de 55°C (ou outras soluções de

hibridação similares, tais como uma contendo formamida a cerca de 50%, com uma temperatura de hibridação de cerca de 42°C) e condições de lavagem de cerca de 60°C, em 0,5 x SSC, SDS a 0,1%. Em geral, as condições altamente estridentes são definidas como condições de hibridação como acima, mas com lavagem a aproximadamente 68°C, 0,2 x SSC, SDS a 0,1%. SSPE (1 x SSPE é NaCl a 0,15 M, NaH₂PO₄ a 10 mM e EDTA a 1,25 mM, pH 7,4) pode substituir SSC (1 x SSC é NaCl a 0,15 M e citrato de sódio a 15 mM) nos tampões de hibridação e lavagem; as lavagens são realizadas durante 15 minutos após a hibridação estar completa. Deve ser entendido que a temperatura de lavagem e concentração do sal de lavagem podem ser ajustadas como necessário para se alcançar um grau desejado de estringência por aplicação dos princípios básicos que governam reações de hibridação e estabilidade da hélice dupla, como é conhecido dos peritos na técnica e descrito adicionalmente em baixo (ver, por exemplo, Sambrook *et al.*, 1989).

[00133] Quando se hibrida um ácido nucleico com um ácido nucleico alvo de sequência desconhecida é assumido que o comprimento do híbrido é aquele do ácido nucleico hibridante. Quando ácidos nucleicos de sequência conhecida são hibridados, o comprimento do híbrido pode ser determinado por alinhamento das sequências dos ácidos nucleicos e identificação da região ou regiões de complementaridade ótima de sequências. A temperatura de hibridação para híbridos que se antecipa terem menos do que 50 pares de bases de comprimento deve ser 5 a 10°C menor do que a temperatura de fusão (T_m) do híbrido, onde T_m é determinada de acordo com as seguintes equações. Para híbridos com menos do que 18 pares de bases de comprimento, T_m (°C) = 2(# de bases A + T) + 4(# de bases G + C). Para híbridos com mais do que 18 pares de bases de comprimento, T_m (°C) = 81,5 + 16,6(log₁₀ [Na⁺]) + 0,41(% G + C)

- $(600/N)$, onde N é o número de bases do híbrido e $[Na^+]$ é a concentração de íons de sódio no tampão de hibridação ($[Na^+]$ para $I \times SSC = 0,165 M$). Preferencialmente, cada um de tais ácidos nucleicos hibridantes tem um comprimento que é pelo menos 15 nucleotídeos (ou mais preferencialmente pelo menos 18 nucleotídeos, ou pelo menos 20 nucleotídeos, ou pelo menos 25 nucleotídeos, ou pelo menos 30 nucleotídeos, ou pelo menos 40 nucleotídeos, ou muito preferencialmente pelo menos 50 nucleotídeos) ou pelo menos 25% (mais preferencialmente pelo menos 50% ou pelo menos 60% ou pelo menos 70% e, muito preferencialmente, pelo menos 80%) do comprimento do ácido nucleico da presente invenção com o qual hibrida e tem pelo menos 60% de identidade de sequências (mais preferencialmente pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, 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% e muito preferencialmente pelo menos 99,5%) com o ácido nucleico da presente invenção com o qual hibrida, onde a identidade de sequências é determinada por comparação das sequências dos ácidos nucleicos hibridantes quando alinhadas de modo a se maximizar a sobreposição e identidade enquanto se minimizam as lacunas de sequências como descrito em mais detalhe acima.

[00134] As variantes dos anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui podem ser preparadas por mutagênese sítio-específica de nucleotídeos no DNA codificando o polipeptídeo, usando mutagênese de cassete ou PCR ou outras técnicas bem conhecidas na técnica, tais como aquelas descritas no Exemplo 3, para produzir DNA

codificando a variante e, subsequentemente, expressando o DNA recombinante em cultura de células como delineado aqui. No entanto, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno compreendendo CDR variantes tendo até cerca de 100-150 resíduos podem ser preparadas por síntese *in vitro* usando técnicas estabelecidas. As variantes exibem tipicamente a mesma atividade biológica qualitativa do análogo ocorrendo naturalmente, por exemplo, ligação ao antígeno. Tais variantes incluem, por exemplo, deleções e/ou inserções e/ou substituições de resíduos dentro das sequências de aminoácidos dos anticorpos. Qualquer combinação de deleção, inserção e substituição é feita para se chegar ao construto final, contanto que o construto final possua as características desejadas. As mudanças de aminoácido podem também alterar processos pós-translacionais do anticorpo, tal como mudança do número ou posição de locais de glicosilação. Em certas modalidades, as variantes de anticorpos são preparadas com a intenção de modificar aqueles resíduos de aminoácidos que estão diretamente envolvidos na ligação a epítopos. Em outras modalidades, a modificação de resíduos que não estão diretamente envolvidos na ligação a epítopos ou resíduos não envolvidos na ligação a epítopos de modo nenhum, é desejável, para propósitos discutidos aqui. Mutagênese dentro de qualquer uma das regiões CDR e/ou regiões estruturais é contemplada. Técnicas de análise de covariância podem ser empregues pelo especialista perito para desenhar modificações úteis na sequência de aminoácidos do anticorpo. Ver, por exemplo, Choulier, *et al.*, *Proteins* 41: 475-484, 2000; Demarest *et al.*, *J. Mol. Biol.* 335: 41-48, 2004; Hugo *et al.*, *Protein Engineering* 16 (5): 381-86, 2003; Aurora *et al.*, Publicação de Patente US N° 2008/0318207 A1; Glaser *et al.*, Publicação de Patente US N° 2009/0048122 A1; Urech *et al.*, WO 2008/110348 A1; Borrás *et al.*, WO 2009/000099 A2. Tais modificações

determinadas por análise de covariância podem melhorar a potência, farmacocinética, farmacodinâmica e/ou características de fabricação de um anticorpo.

[00135] As Tabelas 4A e 4B mostram sequências de ácidos nucleicos exemplificativas codificando as cadeias leves e pesadas totais, respectivamente, de anticorpos anti-PAC1 descritos aqui. As Tabelas 5A e 5B mostram sequências de ácidos nucleicos exemplificativas codificando as regiões variáveis de cadeias leves e pesadas, respectivamente, de anticorpos anti-PAC1 descritos aqui. Polinucleotídeos codificando as regiões variáveis anti-PAC1 podem ser usados, opcionalmente com ácidos nucleicos codificando as regiões constantes das cadeias leves e pesadas listadas nas Tabelas 2 e 3, respectivamente, para construir os anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção.

Tabela 5A. Sequências de Ácidos Nucleicos de Regiões Variáveis de Cadeia Leve de Anticorpos Anti-PAC1 Exemplificativas

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Ácidos Nucleicos de VL	SEQ ID Nº:
<i>Variantes 29G4</i>			
29G4v10	LV-01	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCCTCAGCTGCCGAGC ATCCCAGTCCGTCGGACGATCATTGCACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTGGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCGGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCAGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTAC	328
29G4v22	LV-02	GATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTCTCTCCGC TTCGGTAGGCGACCCGGTCACGATCACATGCAGGGC GTCGCAAAGCATTGGGAGGTCGTTGCATTGGTATCAG CAGAAACCCGAAAGGCCCCGAACTTCTGATCAAAT ACGCATCACAAAGCTTGAGCGGTGTGCCGTCGCGCTT CTCCGGTTCCGGAAGCGGAACGGAATTCACGCTTACA ATCTCCTCACTGCAGCCCGAGGATTTGCGGACCTATTA CTGTCAACAGTCATCCAGACTCCCGTTTACTTTGGCC CTGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTAC	329
iPS:420649; iPS:420653;	LV-03	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT	330

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Ácidos Nucleicos de VL	SEQ ID Nº:
iPS:420657; iPS:420661; iPS:420665; iPS:420672; iPS:420679; iPS:420686; iPS:420837; iPS:420841; iPS:420845; iPS:420849; iPS:420853; iPS:420857; iPS:420861; iPS:420865; iPS:420869; iPS:420873; iPS:420877; iPS:420881; iPS:420885; iPS:420889; iPS:420893; iPS:420897; iPS:421027; iPS:421031; iPS:421035; iPS:421039; iPS:421043; iPS:421047; iPS:421051; iPS:421055; iPS:421059; iPS:421063; iPS:421067; iPS:421071; iPS:421075; iPS:421079; iPS:421083; iPS:421087; iPS:421147; iPS:421207; iPS:421211; iPS:421215; iPS:421219; iPS:421223		GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCAAGTCCGTCGGACGATCATTGCACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTCCGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAG	
iPS:420690; iPS:420697; iPS:420704; iPS:420711; iPS:420718; iPS:420725; iPS:420732; iPS:420739; iPS:420746; iPS:420753; iPS:420760; iPS:420767; iPS:420774; iPS:420781; iPS:420788; iPS:420795; iPS:420802; iPS:420809; iPS:420816; iPS:420823; iPS:420830; iPS:420901; iPS:420908; iPS:420915; iPS:420922; iPS:420929;	LV-04	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCCAGTCCGTCGGACGATCATTGCACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTCCGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAG	331

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Ácidos Nucleicos de VL	SEQ ID Nº:
iPS:420936; iPS:420943; iPS:420950; iPS:420957; iPS:420964; iPS:420971; iPS:420978; iPS:420985; iPS:420992; iPS:420999; iPS:421006; iPS:421013; iPS:421020; iPS:421091; iPS:421098; iPS:421105; iPS:421112; iPS:421119; iPS:421126; iPS:421133; iPS:421140; iPS:421163; iPS:391578; iPS:421170; iPS:421176; iPS:421182; iPS:421239; iPS:421246; iPS:421253; iPS:421260; iPS:421267; iPS:421286; iPS:421293; iPS:421300; iPS:421307; iPS:421326; iPS:421333; iPS:421340; iPS:421347; iPS:421354; iPS:421373; iPS:421380; iPS:421387; iPS:421394; iPS:421855; iPS:421861; iPS:421867; iPS:421873; iPS:421879; iPS:421885; iPS:421891; iPS:421897; iPS:421903; iPS:421909; iPS:421915			
iPS:421151; iPS:421227; iPS:421274; iPS:421314; iPS:421361	LV-05	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCCAGTCCGTCTGGCGATCATTGCACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTCCGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTTCGGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCACGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAG	332

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Ácidos Nucleicos de VL	SEQ ID Nº:
iPS:391478; iPS:421231; iPS:421278; iPS:421318; iPS:421365	LV-06	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCAGTCCGTCCGACGAACTTGACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTGGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCAGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAG	333
iPS:421157; iPS:421235; iPS:421282; iPS:421322; iPS:421369	LV-07	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCAGTCCGTCCGACGATCATTGACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTGGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGATGTTGCCTTTCAGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAG	334
iPS:421189	LV-08	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCAAGTCCGTCCGACGAACTTGACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTGGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCAGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAG	335
iPS:421195	LV-09	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCAAGTCCGTCCGACGAACTTGACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTGGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCAGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAG	336
iPS:421201	LV-10	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCAAGTCCGTCCGACGATCATTGACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTGGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCCGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGATGTTGCCTTTCAGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAG	337
iPS:480711; iPS:480706; iPS:480705; iPS:480707; iPS:480708; iPS:480712;	LV-11	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCAATCCGTCCGGTGGAGCTTGACTGGTACCAA	338

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Ácidos Nucleicos de VL	SEQ ID Nº:
iPS:480704; iPS:480710		CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTCTGGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCTGGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTACGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTA	
iPS:480713	LV-12	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCAAATCCGTCTGGGTACAGCTTGCACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTCTGGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCTGGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTACGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTA	339
iPS:480709	LV-13	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCAAAGCCGTCTGGGTGGAGCTTGCACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTCTGGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCTGGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTACGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTA	340
iPS:480716; iPS:480715 iPS:480717	LV-14	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCAAATCAGTCGGTCTAGTCTTTGCACTGGTACCAAC AAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGTA TGCGTCACAGAGCTTGTCTGGGTATTCCCGCTCGCTTTT CGGGGTCTGGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACAAT CTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACTAT TGTCATCAGTCATCGCTTTGCCTTTACGTTTGGACC AGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTA	341
iPS:480714	LV-15	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCT GAGCCCGGGTGAACGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGC ATCCCGTTTCTAGTCGGTCTGGCTTTGCACTGGTACCAA CAAAAACCGGGCCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGT ATGCGTCACAGAGCTTGTCTGGGTATTCCCGCTCGCTT TTCGGGGTCTGGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACA ATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCGGTCTACT ATTGTCATCAGTCATCGTTCTTGCCTTTACGTTTGA CCAGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTA	342
Variantes 19H8			
19H8	LV-16	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTATGCT GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGTTCA	343

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Ácidos Nucleicos de VL	SEQ ID Nº:
		GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGAGTTACAGTCCCCATTCTTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC	
iPS:448202	LV-17	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTTCGC TGGTCAGCGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTT AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTC TGTC AACAGGCTATCGGTATGCCATACACTTTCGGCCCT TGGACCAAAGTGGATATCAA	344
iPS:449375	LV-18	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGTACATTGTTGTTACTTAACTGGTATCAACA GAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGCT GCTCATCATTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTTCA CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCTG TCAACAGGCTATCCAGGAACCATACACTTTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAA	345
iPS:448083	LV-19	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGACTATTGTTGTTACTTAACTGGTATCAACA GAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTTCGCT GGTCAGCGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGGCTATCATCAACCATACACTTTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAA	346
iPS:452128	LV-20	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGTACATTGTTGTTACTTAACTGGTATCAACA GAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGCT GCTAACATGTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGGCTATCAACCAGCCATACACTTTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAA	347
iPS:448195	LV-21	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAAAATTGCTCGTTACTTAGTTTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGC TGCTAACATGTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGTCTATCCAGCAGCCATACACTTTCGGCCCT	348

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Ácidos Nucleicos de VL	SEQ ID Nº:
		GGGACCAAAGTGGATATCAAA	
iPS:448466	LV-22	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTTCGC TGGTCAGCGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTT AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTC TGTCAACAGGCTATCCAGCAGCCATACACTTTCGGCC CTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGT	349
iPS:448689	LV-23	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGTACATTGTTGTTACTTAACTGGTATCAACA GAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGCT TCTTACAACCTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTT CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCTG TCAACAGGCTATCATGGCTCCATACACTTTCGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAA	350
iPS:449034	LV-24	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGCCTATTGCTCAGTACTTAACTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGC TGGTCGTTACTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTT GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGGCTATCCAGAACCCATACACTTTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA	351
iPS:448075	LV-25	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTTCGC TGGTCAGCGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTT AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTC TGTCAACAGGCTATCGTTCAGCCATACACTTTCGGCCC TGGGACCAAAGTGGATATCAAA	352
iPS:448924	LV-26	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGCCGATTTCTCGTTACTTATCTTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTTCGC TGGTCAGCGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTT AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTC TGTCAACAGGCTATCTCTATCCCATACACTTTCGGCCC TGGGACCAAAGTGGATATCAAA	353
iPS:448752; 3575	LV-27	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC	354

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Ácidos Nucleicos de VL	SEQ ID Nº:
		AAGTCAGCAGATTGCTCGTACTTAAACTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGC TTCTTACAACTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGGCTATCATCCAGCCATACACTTTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA	
iPS:448772; iPS:448593	LV-28	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGC TTCTTACAACTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGGCTATCCAGAACCCATACACTTTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA	355
iPS:448117	LV-29	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGACTATTGTTGTTACTTAACTGGTATCAACA GAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTTCGCT GGTCAGCGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGTCTATCCAGACTCCATACACTTTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA	356
iPS:448788	LV-30	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGC TGGTCGTATCTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGGCTATCATCAACCCATACACTTTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA	357
iPS:448238	LV-31	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGCGTATTGCTCGTACTTAACTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTTCGC TGGTTCTATCTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGGCTATCCAGAACCCATACACTTTCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA	358
iPS:448901	LV-32	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGC TTCTTACAACTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGTTCA	359

ID. de Ab	Grupo de VL	Sequência de Ácidos Nucleicos de VL	SEQ ID Nº:
		GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGTCTATCCAGCAGCCATACACTTTGCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA	
iPS:448655	LV-33	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGTACATTGTTGTTACTTAACTGGTATCAACA GAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGCT TCTTACAACTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGTTTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCTG TCAACAGGCTATCCAGCAGCCATACACTTTGCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA	360
iPS:448730	LV-34	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGATGATTGCTCGTTACTTAACTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGC TTCTTACAACTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGTTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGGCTATCATCAACCCATACACTTTGCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA	361
iPS:449027	LV-35	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGTACATTGTTGTTACTTAACTGGTATCAACA GAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTACGGT GCTCGTAACTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGTTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGTCTATCCAGACTCCATACACTTTGCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA	362
3574	LV-36	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGC AAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTTGGTATCAAC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGATCTATGCT GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGTTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTTCT GTCAACAGAGTTACAGTCCCCCATTCACTTTGCGGCCCT GGGACCAAAGTGGATATCAAA	363

Tabela 5B. Sequências de Ácidos Nucleicos de Regiões Variáveis de Cadeia Pesada de Anticorpos Anti-PAC1 Exemplificativas

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
Variantes 29G4			
29G4v10; iPS:421151; iPS:391478; iPS:421157; iPS:421189; iPS:421195; iPS:421201	HV-01	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGC	364
29G4v22	HV-02	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTT CAGTGAAGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGATTCACGTTTAGCCGCTTTGCC ATGCATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTGAGGGTGGAGTGGATGGGA GTTATTAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGG TCGGGTACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAC TGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGG GTACGATGATTGACGGTTATCCTGATTACTGGGGCCAGGGGACACTC GTAACCGTCTCTAGT	365
iPS:420649; iPS:421227; iPS:421231; iPS:421235	HV-03	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	366
iPS:420653	HV-04	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATATCGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	367
iPS:420657	HV-05	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	368
iPS:420661	HV-06	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATTACGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	369

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
iPS:420665; iPS:421274; iPS:421278; iPS:421282	HV-07	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGACGCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	370
iPS:420672	HV-08	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAACAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	371
iPS:420679; iPS:421314; iPS:421318; iPS:421322	HV-09	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGCCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	372
iPS:420686; iPS:421361; iPS:421365; iPS:421369	HV-10	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	373
iPS:420690; iPS:420837	HV-11	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGACGCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	374
iPS:420697; iPS:420841	HV-12	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATATCGGACGCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	375
iPS:420704; iPS:420845	HV-13	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGACGCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG	376

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	
iPS:420711; iPS:420849	HV-14	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATTACGGACGCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	377
iPS:420718; iPS:420853	HV-15	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGAAACAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	378
iPS:420725; iPS:420857	HV-16	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATATCGGAAACAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	379
iPS:420732; iPS:420861	HV-17	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGAAACAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	380
iPS:420739; iPS:420865	HV-18	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATTACGGAAACAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	381
iPS:420746; iPS:420869	HV-19	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGAGGAAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	382
iPS:420753; iPS:420873	HV-20	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATATCGGAGGAAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG	383

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	
iPS:420760; iPS:420877	HV-21	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGAGGAAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	384
iPS:420767; iPS:420881	HV-22	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATTACGGAGGAAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	385
iPS:420774; iPS:420885	HV-23	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	386
iPS:420781; iPS:420889	HV-24	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATATCGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	387
iPS:420788; iPS:420893	HV-25	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	388
iPS:420795; iPS:420897	HV-26	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATTACGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	389
iPS:420802	HV-27	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC	390

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGACGCAATAAACTACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	
iPS:420809	HV-28	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAAACAATAAACTACTATGCACGCTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	391
iPS:420816	HV-29	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGACGCAATAAACTACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GTCACCGTCTCTAGT	392
iPS:420823	HV-30	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAAACAATAAACTACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	393
iPS:420830	HV-31	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAACTACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	394
iPS:420901; iPS:421027	HV-32	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGACGCAATAAACTACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	395
iPS:420908; iPS:421031	HV-33	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATATCGGACGCAATAAACTACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	396

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
iPS:420915; iPS:421035	HV-34	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGACGCAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	397
iPS:420922; iPS:421039	HV-35	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATTACGGACGCAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	398
iPS:420929; iPS:421043	HV-36	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGAAACAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	399
iPS:420936; iPS:421047	HV-37	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATATCGGAAACAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	400
iPS:420943; iPS:421051	HV-38	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGAAACAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	401
iPS:420950; iPS:421055	HV-39	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATTACGGAAACAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	402
iPS:420957; iPS:421059	HV-40	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGACGCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG	403

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		GATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	
iPS:420964; iPS:421063	HV-41	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATATCGGACGCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	404
iPS:420971; iPS:421067	HV-42	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGACGCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	405
iPS:420978; iPS:421071	HV-43	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATACGGACGCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	406
iPS:420985; iPS:421075	HV-44	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGAACAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	407
iPS:420992; iPS:421079	HV-45	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATATCGGAAACAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	408
iPS:420999; iPS:421083	HV-46	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGAACAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	409
iPS:421006; iPS:421087	HV-47	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATACGGAACAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG	410

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	
iPS:421013	HV-48	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGACGCAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	411
iPS:421020	HV-49	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAACAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	412
iPS:421091	HV-50	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGACGCAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	413
iPS:421098	HV-51	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATATCGGACGCAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	414
iPS:421105	HV-52	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGACGCAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	415
iPS:421112	HV-53	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATTACGGACGCAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	416
iPS:421119	HV-54	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC	417

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGAAACAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	
iPS:421126	HV-55	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATATCGGAAACAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	418
iPS:421133	HV-56	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGAAACAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	419
iPS:421140; iPS:421147	HV-57	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATACGGAAACAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATATCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	420
iPS:421163; iPS:421207	HV-58	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTACTTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	421
iPS:391578; iPS:421211	HV-59	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATACGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	422
iPS:421170; iPS:421215	HV-60	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATTGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	423

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
iPS:421176; iPS:421219	HV-61	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGCCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	424
iPS:421182; iPS:421223	HV-62	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATTTCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	425
iPS:421239	HV-63	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTCACTTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	426
iPS:421246	HV-64	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATACGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	427
iPS:421253	HV-65	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATTCAACGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	428
iPS:421260	HV-66	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGAGCCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	429
iPS:421267	HV-67	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAACGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG	430

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		GATACGATTTCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	
iPS:421286	HV-68	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTCACTTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGACGCAATAAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	431
iPS:421293	HV-69	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATACGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGACGCAATAAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	432
iPS:421300	HV-70	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATTGATGGACGCAATAAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	433
iPS:421307	HV-71	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGACGCAATAAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATTTCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	434
iPS:421326	HV-72	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTCACTTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	435
iPS:421333	HV-73	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATACGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTCTCTAGT	436
iPS:421340	HV-74	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATTGATGGAGGAAATAAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG	437

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTGTACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	
iPS:421347	HV-75	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGCCAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTGTACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	438
iPS:421354	HV-76	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCACGCTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATTCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	439
iPS:421373	HV-77	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTCACTTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	440
iPS:421380	HV-78	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATACGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	441
iPS:421387	HV-79	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATTGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	442
iPS:421394	HV-80	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATGATGGAGCCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATCTTGACTGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	443
iPS:421855	HV-81	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGTACGC	444

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATTCAAGGGAAGCAATAAACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATCTGTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	
iPS:421861	HV-82	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATACGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGAGGAAATAAACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATCTGTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	445
iPS:421867	HV-83	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTCACTTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATTCAAGGGAAGCAATAAACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATATGTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	446
iPS:421873	HV-84	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAAGTTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGAGGAAATAAACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATCTGTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	447
iPS:421879	HV-85	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATACGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATAGCGGAGCCAATAAACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATCTGTTGAGCGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	448
iPS:421885	HV-86	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTCACTACGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATTCAAGGGAGCCAATAAACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATCTGTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	449
iPS:421891	HV-87	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTCACTACGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATATCAGGGAGGCAATAAACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATCTGTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	450

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
iPS:421897	HV-88	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTCACTACGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATTCTACGGAAGCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATTTCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	451
iPS:421903	HV-89	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTCACTTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATTCTTCGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATTTCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	452
iPS:421909	HV-90	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTCACTACGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCATTATGGGAACCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATTTCTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCTAGT	453
iPS:421915	HV-91	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTCACTTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATATCACACCGCGAACCAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATCTGTTGAGCGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCTAGT	454
iPS:480711	HV-92	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGG TGTTATCAACTATCGTGGACATGGTAAATACTATGCAG AGTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC CCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTT ACTGTGCGAGAGGATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGC CAGGGAACCCTGGTACCGTGTCTAGT	455
iPS:480706	HV-93	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGG TGTTATATCTTTTTCTGGAGTTCTAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCTGTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTGTCTAGT	456
iPS:480713	HV-94	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGG TGTTATCTTTACTGGACAGTTCAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA	457

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTGTCTAGT	
iPS:480705	HV-95	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGG TGTTATATCTTATACTGGAGCTCAGAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATGTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTGTCTAGT	458
iPS:480707	HV-96	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGG TGTTATATCTTATTCTGGAGCTTCTAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATGTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTGTCTAGT	459
iPS:480708	HV-97	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC TGTTATATCTTATTCTGGAGCTTCTAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTGTCTAGT	460
iPS:480709	HV-98	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGG TGTTATAACTTATACTGGAGGTGCTAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTGTCTAGT	461
iPS:480712	HV-99	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGG TGTTATCAACTTTAGGGAATACTAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTGTCTAGT	462
iPS:480704	HV-100	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGG TGTTATATCTTATTCTGGAGATCTGAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCGTGTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTGTCTAGT	463
iPS:480710	HV-101	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGC CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGG	464

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		TGTTATCAACTATTTCCGGAGACGCTAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTGTCTAGT	
iPS:480716	HV-102	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTTTCTACGC CATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATCTCATCTTTCCGGAAGTAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATCTGCTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTGTCTAGT	465
iPS:480715	HV-103	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTTACTACGC CATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATCTCATACTCTGGAAGTAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATCTGCTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTGTCTAGT	466
iPS:480717	HV-104	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTTACTACGC CATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATCTCACATTACGGAAGTAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGG ATACGATCTGCTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTGTCTAGT	467
iPS:480714	HV-105	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGG TCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTCATTACGC CATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGC AGTTATCTCATAACCAGGGAAGTAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAG GATACGATCTGCTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTACCGTGTCTAGT	468
Variantes 19H8			
19H8; 3575	HV-106	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGT GCTACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGC TGGGAAGGACATATTACAGTCCAAGTGGTCTAATCATTATGCAGTATCT GTGAAAAGTGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTC CCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGGAACGTGGAACAGCTATGGTTCCTTGACCACTGGGGCCAGGG AACCTGGTACCGTCTCTAGT	469
iPS:448202; iPS:448689	HV-107	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAACCGTCTG GCTACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGC TGGGAAGGACATACTACAGGGGTAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCT GTGAAAAGTGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTC CCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGGAACCTTGGAACAGGACTGGTTCCTTGACCACTGGGGCCAGGG AACCTGGTACCGTCTCTAGT	470

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
iPS:449375	HV-108	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAACCGTCTGGTACTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGGGTAAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCTGACAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGAACTTGGGACCAGGACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGT	471
iPS:448083	HV-109	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTTCTCGTCAGGCTACTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGGGTAAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCTGACAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGAACTTGGGAACAGGACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGT	472
iPS:452128; iPS:448195; iPS:448752; iPS:449027; 3574	HV-110	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAACAAACAGGCTACTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGGGTAAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCTGACAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGAATGTGGAACCAGAACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGT	473
iPS:448466	HV-111	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAACAAACAGGCTACTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGGGTCACTGGAAAAATCATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCTGACAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGAACTTGGATCCGGTACTGGTTCATGGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGT	474
iPS:449034	HV-112	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAACAAACAGGCTACTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGGGTAAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCTGACAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGAACTTGGATCCAGGACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGT	475
iPS:448075	HV-113	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTTCTAACCATGCTACTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGGGTAAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCTGACAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGAACTTGGGACCAGGACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGT	476
iPS:448924	HV-114	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTTCTCGTTACGCTACTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGGGTCACTGGAAAAATCATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCTGACAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGAACTTGGGACCAGGACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGT	477

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		CAAGAGGAATGTGGAACCCAGAAGTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCTAGT	
iPS:448772	HV-115	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAACAAACAG GCTACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGC TGGGAAGGACATACTACAGGGTAAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCT GTGAAAAGTGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTC CCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGGAATGTGGTCTGGTACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCTAGT	478
iPS:448117	HV-116	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTTCTCATGTT GCTACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGC TGGGAAGGACATACTACAGGGTAAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCT GTGAAAAGTGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTC CCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGGAATGTGGTCTGAAGACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCTAGT	479
iPS:448788	HV-117	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTTCTCGTCAG GCTACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGC TGGGAAGGACATACTACAGGGTAAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCT GTGAAAAGTGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTC CCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGGAATGTGGCAGGGTAACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCTAGT	480
iPS:448593	HV-118	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAACCATCAG GCTACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGC TGGGAAGGACATACTACAGGGTAAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCT GTGAAAAGTGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTC CCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGGAAC TTGGATCCAGGACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCTAGT	481
iPS:448238	HV-119	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTTCTCGTGAC GCTACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGC TGGGAAGGACATACTACAGGGTAAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCT GTGAAAAGTGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTC CCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGGACAGTGGAAACGAAGACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCTAGT	482
iPS:448901	HV-120	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAACCGTCTG GCTACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGC TGGGAAGGACATACTACAGGGTAAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCT GTGAAAAGTGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTC CCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGGACGTTGGGAAGGTGACTGGTTCCTCGACCACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCTAGT	483
iPS:448655	HV-121	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAACAAACAG GCTACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGC TGGGAAGGACATACTTACGGCTACTTGAAAAATCATTATGCAGTATCT	484

ID. de Ab	Grupo de VH	Sequência de Ácidos Nucleicos de VH	SEQ ID Nº:
		GTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTC CCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGGAATGGTCTGAAGACTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCTAGT	
iPS:448730	HV-122	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGA CCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAACCGTCTG GCTACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGCCCTTGAGTGGC TGGGAAGGACATACTACAGGGGTAATGGAAAAATCATTATGCAGTATCT GTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTC CCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGGAGTTTGGATCGGTAAGTGGTTCCTGGACCACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCTAGT	485

[00136] Os ácidos nucleicos isolados codificando os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem compreender uma sequência de nucleotídeos que é pelo menos 80% idêntica, pelo menos 90% idêntica, pelo menos 95% idêntica ou pelo menos 98% idêntica a qualquer uma das sequências de nucleotídeos listadas nas Tabelas 4A, 4B, 5A e 5B. Em algumas modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma região variável de cadeia leve de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica, pelo menos 90% idêntica, pelo menos 95% idêntica ou pelo menos 98% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 328 a 342. Em outras modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma região variável de cadeia leve de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica, pelo menos 90% idêntica, pelo menos 95% idêntica ou pelo menos 98% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 343 a 363. Em certas modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma região variável de cadeia leve de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 328 a 342. Em certas outras modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma região variável de cadeia leve de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 343 a 363. Em modalidades relacionadas, um ácido nucleico isolado codificando uma

região variável de cadeia pesada de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica, pelo menos 90% idêntica, pelo menos 95% idêntica ou pelo menos 98% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 364 a 468. Em outras modalidades relacionadas, um ácido nucleico isolado codificando uma região variável de cadeia pesada de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica, pelo menos 90% idêntica, pelo menos 95% idêntica ou pelo menos 98% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 469 a 485. Em algumas modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma região variável de cadeia pesada de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 364 a 468. Em outras modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma região variável de cadeia pesada de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 469 a 485.

[00137] Em algumas modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma cadeia leve de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica, pelo menos 90% idêntica, pelo menos 95% idêntica ou pelo menos 98% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 537 a 541. Em outras modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma cadeia leve de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica, pelo menos 90% idêntica, pelo menos 95% idêntica ou pelo menos 98% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 542 a 551. Em certas modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma cadeia leve de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 537 a 541. Em certa outras modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma cadeia leve de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 542 a 551. Em modalidades relacionadas, um

ácido nucleico isolado codificando uma cadeia pesada de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica, pelo menos 90% idêntica, pelo menos 95% idêntica ou pelo menos 98% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 552 a 562. Em outras modalidades relacionadas, um ácido nucleico isolado codificando uma cadeia pesada de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência que é pelo menos 80% idêntica, pelo menos 90% idêntica, pelo menos 95% idêntica ou pelo menos 98% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 563 a 569. Em algumas modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma cadeia pesada de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 552 a 562. Em outras modalidades, um ácido nucleico isolado codificando uma cadeia pesada de anticorpo anti-PAC1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 563 a 569.

[00138] As sequências de ácidos nucleicos proporcionadas nas Tabelas 4A, 4B, 5A e 5B são somente exemplificativas. Como será apreciado pelos peritos na técnica, devido à degenerescência do código genético, pode ser preparado um número extremamente grande de ácidos nucleicos, todos os quais codificam as CDR, regiões variáveis e cadeias pesadas e leves ou outros componentes dos anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui. Assim, se tendo identificado uma sequência de aminoácidos particular, os peritos na técnica podem preparar qualquer número de ácidos nucleicos diferentes, por modificação simples da sequência de um ou mais códons de um modo que não mude a sequência de aminoácidos da proteína codificada.

[00139] A presente invenção inclui também vetores compreendendo um ou mais ácidos nucleicos codificando um ou mais componentes dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção (por

exemplo, regiões variáveis, cadeias leves e cadeias pesadas). O termo "vetor" se refere a qualquer molécula ou entidade (por exemplo, ácido nucleico, plasmídeo, bacteriófago ou vírus) usada para transferir informação codificante da proteína para uma célula hospedeira. Exemplos de vetores incluem, mas não estão limitados a, plasmídeos, vetores virais, vetores de mamíferos não epissômicos e vetores de expressão, por exemplo, vetores de expressão recombinantes. O termo "vetor de expressão" ou "construto de expressão" como usado aqui se refere a uma molécula de DNA recombinante contendo uma sequência codificante desejada e sequências de controle de ácido nucleico apropriadas necessárias para a expressão da sequência codificante operacionalmente ligada em uma célula hospedeira particular. Um vetor de expressão pode incluir, mas não está limitada a, sequências que afetam ou controlam a transcrição, tradução e, se íntrons estiverem presentes, afetam o splicing de RNA de uma região codificante operacionalmente ligada ao mesmo. As sequências de ácidos nucleicos necessárias para expressão em procariotas incluem um promotor, opcionalmente uma sequência operadora, um local de ligação de ribossomos e possivelmente outras sequências. É conhecido que células eucarióticas utilizam promotores, intensificadores e sinais de terminação e poliadenilação.

[00140] Uma sequência de peptídeo sinal secretora pode também, opcionalmente, ser codificada pelo vetor de expressão, operacionalmente ligado à sequência codificante de interesse, tal que o polipeptídeo expresso possa ser secretado pela célula hospedeira recombinante, para um isolamento mais fácil do polipeptídeo de interesse a partir da célula, se desejado. Por exemplo, em algumas modalidades, sequências de peptídeo sinal podem ser apenas/fundidas ao terminal amino de qualquer uma das sequências de polipeptídeos de região variável listadas nas Tabelas 1A e

1B ou qualquer uma das sequências de polipeptídeos de cadeia total listadas nas Tabelas 4A e 4B. Em certas modalidades, um peptídeo sinal tendo a sequência de aminoácidos de MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC (SEQ ID N°: 486) é fundido ao terminal amino de qualquer das sequências de polipeptídeos de região variável listadas nas Tabelas 1A e 1B ou sequências de polipeptídeos de cadeia total listadas nas Tabelas 4A e 4B. Em outras modalidades, um peptídeo sinal tendo a sequência de aminoácidos de MAWALLLLTLLTQGTGSWA (SEQ ID N°: 487) é fundido ao terminal amino de qualquer das sequências de polipeptídeos de região variável listadas nas Tabelas 1A e 1B ou sequências de polipeptídeos de cadeia total listadas nas Tabelas 4A e 4B. Em ainda outras modalidades, um peptídeo sinal tendo a sequência de aminoácidos de MTCSPLLLTLIHCTGSWA (SEQ ID N°: 488) é fundido ao terminal amino de qualquer das sequências de polipeptídeos de região variável listadas nas Tabelas 1A e 1B ou sequências de polipeptídeos de cadeia total listadas nas Tabelas 4A e 4B. Outras sequências de peptídeo sinal adequadas que podem ser fundidas ao terminal amino das sequências de polipeptídeos de região variável ou sequências de polipeptídeos de cadeia total descritas aqui incluem: MEAPAQLLFLLLLWLPD TTG (SEQ ID N°: 489), MEWTWRVFLVAAATGAHS (SEQ ID N°: 490), METPAQLLFLLLLWLPD TTG (SEQ ID N°: 491), METPAQLLFLLLLWLPD TTG (SEQ ID N°: 492), MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (SEQ ID N°: 493), MEWSWVFLFVSVTTGVHS (SEQ ID N°: 494), MDIRAPTQLLGLLLLWLPGAKC (SEQ ID N°: 495), MDIRAPTQLLGLLLLWLPGARC (SEQ ID N°: 496), MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATF (SEQ ID N°: 497), MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARC (SEQ ID N°: 498), METGLRWLLLVAVLKGVQC (SEQ ID N°: 499), METGLRWLLLVAVLKGVQCQE (SEQ ID N°: 500) e MDMRAP TQLLGLLLLWLPGARC (SEQ ID N°: 501). Outros peptídeos sinal ou secretores são conhecidos dos peritos na técnica e podem ser fundidos a qualquer uma das cadeias de polipeptídeos de região variável listadas nas

Tabelas 1A e 1B ou sequências de polipeptídeos de cadeia total listadas nas Tabelas 4A e 4B, por exemplo, para facilitar ou otimizar a expressão em células hospedeiras particulares.

[00141] Tipicamente, os vetores de expressão usados nas células hospedeiras para produzir os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção conterão sequências para manutenção de plasmídeos e para clonagem e expressão de sequências de nucleotídeos exógenas codificando os componentes dos anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno. Tais sequências, coletivamente referidas como "sequências flanqueantes", em certas modalidades incluirão tipicamente uma ou mais das seguintes sequências de nucleotídeos: um promotor, uma ou mais sequências intensificadoras, uma origem de replicação, uma sequência de terminação da transcrição, uma sequência de íntron completa contendo um local de splice dador e aceitador, uma sequência codificando uma sequência líder para secreção de polipeptídeos, um local de ligação a ribossomos, uma sequência de poliadenilação, uma região de poliligação para inserir o ácido nucleico codificando o polipeptídeo a ser expresso e um elemento marcador selecionável. Cada uma destas sequências é discutida em baixo.

[00142] Opcionalmente, o vetor pode conter uma sequência codificante de "cauda", isto é, uma molécula de oligonucleotídeo localizada na extremidade 5' ou 3' da sequência codificante de polipeptídeo; a sequência de oligonucleotídeo de cauda codifica polyHis (tal como hexaHis), FLAG, HA (hemaglutinina do vírus da gripe), myc ou outra molécula de "cauda" para a qual existem anticorpos comercialmente disponíveis. Esta cauda é tipicamente fundida ao polipeptídeo por expressão do polipeptídeo e pode servir como um meio para a purificação por afinidade ou detecção do polipeptídeo a partir da célula hospedeira. A purificação por afinidade pode

ser alcançada, por exemplo, por cromatografia em coluna usando anticorpos contra a cauda como uma matriz de afinidade. Opcionalmente, a cauda pode ser subsequentemente removida do polipeptídeo purificado por vários meios tais como uso de certas peptidases para clivagem.

[00143] As sequências flanqueantes podem ser homólogas (isto é, da mesma espécie e/ou estirpe que a célula hospedeira), heterólogas (isto é, de uma espécie sem ser a espécie ou estirpe da célula hospedeira), híbridas (isto é, uma combinação de sequências flanqueantes de mais do que uma fonte), sintéticas ou naturais. Como tal, a fonte de uma sequência flanqueante pode ser qualquer organismo procariótico ou eucariótico, qualquer organismo vertebrado ou invertebrado ou qualquer planta, contanto que a sequência flanqueante seja funcional na, e possa ser ativada pela, maquinaria da célula hospedeira.

[00144] Sequências flanqueantes úteis nos vetores desta invenção podem ser obtidas por qualquer um de vários métodos bem conhecidos na técnica. Tipicamente, as sequências flanqueantes úteis aqui terão sido previamente identificadas por mapeamento e/ou por digestão com endonucleases de restrição e podem assim ser isoladas da fonte de tecidos apropriada usando as endonucleases de restrição apropriadas. Em alguns casos, a sequência de nucleotídeos total de uma sequência flanqueante pode ser conhecida. Aqui, a sequência flanqueante pode ser sintetizada usando métodos de rotina para síntese ou clonagem de ácidos nucleicos.

[00145] Se toda a ou somente uma porção da sequência flanqueante for conhecida pode ser obtida usando reação em cadeia de polimerase (PCR) e/ou por rastreamento de uma biblioteca genômica com uma sonda adequada tal como um oligonucleotídeo e/ou fragmento de sequência flanqueante da mesma espécie ou outra espécie. Onde a sequência

flanqueante não é conhecida, um fragmento de DNA contendo uma sequência flanqueante pode ser isolado de um pedaço maior de DNA que pode conter, por exemplo, uma sequência codificante ou mesmo outro gene ou genes. O isolamento pode ser alcançado por digestão por endonucleases de restrição para produzir o fragmento de DNA apropriado seguido de isolamento usando purificação em gel de agarose, cromatografia em coluna Qiagen® (Chatsworth, CA) ou outros métodos conhecidos do especialista perito. A seleção de enzimas adequadas para se alcançar este propósito será prontamente aparente a um perito na técnica.

[00146] Uma origem de replicação é tipicamente uma parte daqueles vetores de expressão procarióticos adquiridos comercialmente, e a origem auxilia a amplificação do vetor em uma célula hospedeira. Se o vetor de escolha não contiver uma origem de local de replicação, um pode ser quimicamente sintetizado com base em uma sequência conhecida e ligado no vetor. Por exemplo, a origem de replicação do plasmídeo pBR322 (New England Biolabs, Beverly, MA) é adequada para a maioria das bactérias Gram-negativas, e várias origens virais (por exemplo, SV40, polioma, adenovírus, vírus da estomatite vesicular (VSV) ou vírus do papiloma tais como HPV ou BPV) são úteis para clonagem de vetores em células de mamífero. Em geral, o componente de origem da replicação não é necessário para vetores de expressão de mamífero (por exemplo, a origem de SV40 é frequentemente usada somente porque também contém o promotor inicial do vírus).

[00147] Uma sequência de terminação da transcrição está tipicamente localizada a 3' em relação à extremidade de uma região codificante de polipeptídeo e serve para terminar a transcrição. Usualmente, uma sequência de terminação da transcrição em células procarióticas é um fragmento rico em G-C seguido por uma sequência de poli-T. Embora a

sequência seja facilmente clonada a partir de uma biblioteca ou mesmo adquirida comercialmente como parte de um vetor pode ser também prontamente sintetizada usando métodos conhecidos para síntese de ácidos nucleicos.

[00148] Um gene marcador selecionável codifica uma proteína necessária para a sobrevivência e crescimento de uma célula hospedeira cultivada em um meio de cultura seletivo. Genes marcadores de seleção típicos codificam proteínas que (a) conferem resistência a antibióticos ou outras toxinas, por exemplo, ampicilina, tetraciclina ou canamicina para células hospedeiras procarióticas; (b) complementam deficiências auxotróficas da célula ou (c) fornecem nutrientes críticos não disponíveis a partir de meios complexos ou definidos. Marcadores selecionáveis específicos são o gene de resistência à canamicina, o gene de resistência à ampicilina e o gene de resistência à tetraciclina. Vantajosamente, um gene de resistência à neomicina pode ser também usado para seleção em células hospedeiras tanto procarióticas como eucarióticas.

[00149] Outros genes selecionáveis podem ser usados para amplificar o gene que será expresso. Amplificação é o processo no qual genes que são requeridos para produção de uma proteína crítica para crescimento ou sobrevivência das células são reiterados em tandem dentro dos cromossomos de gerações sucessivas de células recombinantes. Exemplos de marcadores selecionáveis adequados para células de mamífero incluem os genes de di-hidrofolato redutase (DHFR) e timidina cinase sem promotor. Transformantes de células de mamífero são colocados sob pressão de seleção, em que somente os transformantes são singularmente adaptados para sobreviver em virtude do gene selecionável presente no vetor. A pressão de seleção é imposta por cultivo das células transformadas sob condições nas quais a concentração do agente de

seleção no meio é sucessivamente aumentada, levando deste modo à amplificação tanto do gene selecionável como do DNA que codifica outro gene, tal como um ou mais componentes dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui. Em resultado, quantidades aumentadas de um polipeptídeo são sintetizadas a partir do DNA amplificado.

[00150] Um local de ligação a ribossomos é usualmente necessário para iniciação da tradução de mRNA e é caracterizado por uma sequência de Shine-Dalgarno (procariotas) ou uma sequência de Kozak (eucariotas). O elemento está tipicamente localizado 3' em relação ao promotor e 5' em relação à sequência codificante do polipeptídeo a ser expresso. Em certas modalidades, uma ou mais regiões codificantes podem ser operacionalmente ligadas a um local de ligação de ribossomos interno (IRES), permitindo a tradução de duas grelhas de leitura abertas a partir de um único transcrito de RNA.

[00151] Em alguns casos, tais como onde é desejada glicosilação em um sistema de expressão de células hospedeiras eucarióticas, é possível manipular as várias pré ou pró-sequências para melhorar a glicosilação ou rendimento. Por exemplo se pode alterar o local de clivagem por peptidases de um peptídeo sinal particular ou adicionar pró-sequências, o que pode também afetar a glicosilação. O produto de proteína final pode ter, na posição -1 (em relação ao primeiro aminoácido da proteína madura), um ou mais aminoácidos adicionais incidentes na expressão, que podem não ter sido totalmente removidos. Por exemplo, o produto de proteína final pode ter um ou dois resíduos de aminoácidos presentes no local de clivagem por peptidases, anexados ao terminal amino. Alternativamente, o uso de alguns locais de clivagem por enzimas pode resultar em uma forma ligeiramente truncada do polipeptídeo desejado, se a enzima cortar em tal área dentro do polipeptídeo maduro.

[00152] Vetores de expressão e clonagem da invenção conterão tipicamente um promotor que é reconhecido pelo organismo hospedeiro e operacionalmente ligado à molécula codificante do polipeptídeo. O termo "operacionalmente ligado" como usado aqui se refere à ligação de duas ou mais sequências de ácidos nucleicos de uma tal maneira que é produzida uma molécula de ácido nucleico capaz de dirigir a transcrição de um dado gene e/ou a síntese de uma molécula de proteína desejada. Por exemplo, uma sequência de controle em um vetor que está "operacionalmente ligada" a uma sequência codificante de proteína está ligada à mesma tal que a expressão da sequência codificante de proteína seja alcançada sob condições compatíveis com a atividade de transcrição das sequências de controle. Mais especificamente, uma sequência promotora e/ou intensificadora, incluindo qualquer combinação de elementos de controle da transcrição com atuação *cis*, é operacionalmente ligada a uma sequência codificante se estimular ou modular a transcrição da sequência codificante em uma célula hospedeira apropriada ou outro sistema de expressão.

[00153] Promotores são sequências não transcritas localizadas a montante (isto é, 5') do códon de início de um gene estrutural (geralmente dentro de cerca de 100 a 1000 pb) que controlam a transcrição do gene estrutural. Os promotores são convencionalmente agrupados em uma de duas classes: promotores induzíveis e promotores constitutivos. Os promotores induzíveis iniciam níveis aumentados de transcrição a partir de DNA sob seu controle em resposta a alguma mudança nas condições de cultura, tal como a presença ou ausência de um nutriente ou uma mudança na temperatura. Os promotores constitutivos, por outro lado, transcrevem uniformemente um gene ao qual estão operacionalmente ligados, isto é, com pouco ou nenhum controle sobre a expressão do gene. Um grande

número de promotores, reconhecidos por uma variedade de células hospedeiras potenciais, é bem conhecido. Um promotor adequado está operacionalmente ligado ao DNA codificando, por exemplo, cadeia pesada, cadeia leve ou outro componente dos anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção, por remoção do promotor do DNA original por digestão com enzimas de restrição e inserção da sequência promotora desejada no vetor.

[00154] Promotores adequados para uso com hospedeiros de levedura são bem conhecidos na técnica. Intensificadores de levedura são vantajosamente usados com promotores de levedura. Promotores adequados para uso com células hospedeiras de mamífero são bem conhecidos e incluem aqueles, mas não estão limitados àqueles, obtidos dos genomas de vírus tais como vírus do polioma, vírus da varíola aviária, adenovírus (tais como os serotipos de Adenovírus 2, 8 ou 9), vírus do papiloma bovino, vírus do sarcoma aviário, citomegalovírus, retrovírus, vírus da hepatite B e Vírus Símio 40 (SV40). Outros promotores de mamífero adequados incluem promotores de mamífero heterólogos, por exemplo, promotores de choque térmico e o promotor da actina.

[00155] Promotores específicos adicionais que podem ter interesse incluem, mas não estão limitados a: promotor inicial do SV40 (Benoist e Chambon, 1981, Nature 290: 304-310); promotor do CMV (Thorsen *et al.*, 1984, Proc. Natl. Acad. U.S.A. 81: 659-663); o promotor contido na repetição terminal longa 3' do vírus do sarcoma de Rous (Yamamoto *et al.*, 1980, Cell 22: 787-797); promotor de timidina cinase de herpes (Wagner *et al.*, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78: 1444-1445); sequências promotoras e reguladoras do gene da metalotioneína (Prinster *et al.*, 1982, Nature 296: 39-42); e promotores procarióticos tais como o promotor de beta-lactamase (Villa-Kamaroff *et al.*, 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.

75: 3727-3731); ou o promotor de tac (DeBoer *et al.*, 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80: 21-25). São também interessantes as seguintes regiões de controle da transcrição de animais, que exibem especificidade para tecidos e têm sido usadas em animais transgênicos: a região de controle do gene de elastase I que é ativa em células acinares pancreáticas (Swift *et al.*, 1984, Cell 38: 639-646; Ornitz *et al.*, 1986, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50: 399-409; MacDonald, 1987, Hepatology 7: 425-515); a região de controle do gene da insulina que é ativa em células beta pancreáticas (Hanahan, 1985, Nature 315: 115-122); a região de controle do gene de imunoglobulina que é ativa em células linfoides (Grosschedl *et al.*, 1984, Cell 38: 647-658; Adames *et al.*, 1985, Nature 318: 533-538; Alexander *et al.*, 1987, Mol. Cell. Biol. 7: 1436-1444); a região de controle do vírus do tumor mamário de camundongo que é ativa em células testiculares, da mama, linfoides e mastócitos (Leder *et al.*, 1986, Cell 45: 485-495); a região de controle do gene da albumina que é ativa em fígado (Pinkert *et al.*, 1987, Genes and Devel. 1: 268-276); a região de controle do gene da alfa-feto-proteína que é ativa no fígado (Krumlauf *et al.*, 1985, Mol. Cell. Biol. 5: 1639-1648; Hammer *et al.*, 1987, Science 253: 53-58); a região de controle do gene da 1-antitripsina alfa que é ativa em fígado (Kelsey *et al.*, 1987, Genes and Devel. 1: 161-171); a região de controle do gene da beta-globina que é ativa em células mieloides (Mogram *et al.*, 1985, Nature 315: 338-340; Kollias *et al.*, 1986, Cell 46:89-94); a região de controle do gene da proteína básica de mielina que é ativa em oligodendrócitos no cérebro (Readhead *et al.*, 1987, Cell 48: 703-712); a região de controle do gene da cadeia leve de miosina-2 que é ativa em músculo esquelético (Sani, 1985, Nature 314: 283-286); e a região de controle do gene do hormônio de liberação gonadotrópica que é ativa no hipotálamo (Mason *et al.*, 1986, Science 234: 1372-1378).

[00156] Uma sequência intensificadora pode ser inserida no vetor para aumentar a transcrição de DNA codificando um componente dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno (por exemplo, cadeia leve, cadeia pesada ou regiões variáveis) por eucariotas superiores. Os intensificadores são elementos de atuação cis de DNA, usualmente cerca de 10-300 pb em comprimento, que atuam no promotor para aumentar a transcrição. Os intensificadores são relativamente independentes da orientação e posição, tendo sido encontrados em posições tanto a 5' quanto a 3' da unidade de transcrição. Várias sequências intensificadoras disponíveis a partir de genes de mamíferos são conhecidas (por exemplo, globina, elastase, albumina, alfa-feto-proteína e insulina). Tipicamente, no entanto, é usado um intensificador de um vírus. O intensificador de SV40, o intensificador do promotor inicial de citomegalovírus, o intensificador de polioma e intensificadores de adenovírus conhecidos na técnica são elementos intensificadores exemplificativos para a ativação de promotores eucarióticos. Embora um intensificador possa estar posicionado no vetor 5' ou 3' em relação a uma sequência codificante está tipicamente localizado em um local 5' a partir do promotor. Uma sequência codificando uma sequência sinal nativa ou heteróloga apropriada (sequência líder ou peptídeo sinal) pode ser incorporada em um vetor de expressão, para promover a secreção extracelular do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno como descrito acima. A escolha de peptídeo sinal ou líder depende do tipo de células hospedeiras nas o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é para ser produzido, e uma sequência sinal heteróloga pode substituir a sequência sinal nativa. Exemplos de peptídeos sinal são descritos acima. Outros peptídeos sinal que são funcionais em células hospedeiras de mamífero incluem a sequência sinal para interleucina-7 (IL-7) descrita na Patente dos EUA Nº 4.965.195; a

sequência sinal para o receptor de interleucina-2 descrita em Cosman *et al.*, 1984, Nature 312: 768; o peptídeo sinal do receptor de interleucina-4 descrito na Patente EP Nº 0367 566; o peptídeo sinal do receptor da interleucina-1 tipo I descrito na Patente dos EUA Nº 4.968.607; e o peptídeo sinal do receptor da interleucina-1 tipo II descrito na Patente EP Nº 0.460.846.

[00157] Os vetores de expressão da invenção que são proporcionados podem ser construídos a partir de um vetor de partida tal como um vetor comercialmente disponível. Tais vetores podem ou não conter todas as sequências flanqueantes desejadas. Quando uma ou mais das sequências flanqueantes descritas aqui não estiverem já presentes no vetor podem ser individualmente obtidas e ligadas no vetor. Métodos usados para obtenção de cada uma das sequências flanqueantes são bem conhecidos do perito na técnica. Os vetores de expressão podem ser introduzidos em células hospedeiras para deste modo produzirem proteínas, incluindo anticorpos e fragmento de ligação ao antígeno, codificadas por ácidos nucleicos como descrito aqui.

[00158] Em certas modalidades, ácidos nucleicos codificando os diferentes componentes dos anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem ser inseridos no mesmo vetor de expressão. Por exemplo, o ácido nucleico codificando uma cadeia leve ou região variável de anticorpo anti-PAC1 pode ser clonado no mesmo vetor do ácido nucleico codificando uma cadeia pesada ou região variável de anticorpo anti-PAC1. Em tais modalidades, os dois ácidos nucleicos podem ser separados por um local de entrada de ribossomos interno (IRES) e sob o controle de um único promotor tal que a cadeia leve e cadeia pesada sejam expressas a partir do mesmo transcrito de mRNA. Alternativamente, os dois ácidos nucleicos podem estar sob o controle de dois promotores

separados tal que a cadeia leve e cadeia pesada sejam expressas a partir de dois transcritos de mRNA separados. Em algumas modalidades, o ácido nucleico codificando a cadeia leve ou região variável do anticorpo anti-PAC1 é clonado em um vetor de expressão e o ácido nucleico codificando a cadeia pesada ou região variável do anticorpo anti-PAC1 é clonado em um segundo vetor de expressão. Em tais modalidades, uma célula hospedeira pode ser cotransfectada com ambos os vetores de expressão para produzir anticorpos completos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção.

[00159] Após o vetor ter sido construído e a uma ou mais moléculas de ácido nucleico codificando os componentes dos anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui terem sido inseridas no(s) local(ais) apropriado(s) do vetor ou vetores, o(s) vetor(es) completado(s) pode(m) ser inserido(s) em uma célula hospedeira adequada para amplificação e/ou expressão do polipeptídeo. Assim, a presente invenção engloba uma célula hospedeira isolada ou linha de células compreendendo um ou mais vetores de expressão codificando os componentes dos anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui. O termo "célula hospedeira" como usado aqui se refere a uma célula que foi transformada, ou é capaz de ser transformada, com um ácido nucleico e deste modo expressa um gene de interesse. O termo inclui a descendência da célula paterna, quer a descendência seja ou não idêntica na morfologia ou na composição genética à célula paterna original, desde que o gene de interesse esteja presente. Uma célula hospedeira que compreende um ácido nucleico isolado da invenção, preferencialmente operacionalmente ligado a pelo menos uma sequência de controle da expressão (por exemplo, promotor ou intensificador) é uma "célula hospedeira recombinante".

[00160] A transformação de um vetor de expressão para um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno em uma célula hospedeira selecionada pode ser alcançada por métodos bem conhecidos incluindo transfecção, infecção, coprecipitação com fosfato de cálcio, eletroporação, microinjeção, lipofecção, transfecção mediada por DEAE-dextrana ou outras técnicas conhecidas. O método selecionado será em parte uma função do tipo de célula hospedeira a ser usada. Estes métodos e outros métodos adequados são bem conhecidos do especialista perito e são apresentados, por exemplo, em Sambrook *et al.*, 2001.

[00161] Uma célula hospedeira, quando cultivada sob condições apropriadas, sintetiza um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que pode ser subsequentemente coletado do meio de cultura (se a célula hospedeira o secretar para o meio) ou diretamente da célula hospedeira produzindo o mesmo (se não for secretado). A seleção de uma célula hospedeira apropriada dependerá de vários fatores, tais como níveis de expressão desejados, modificações de polipeptídeo que são desejáveis ou necessárias para a atividade (tais como glicosilação ou fosforilação) e facilidade de dobramento em uma molécula biologicamente ativa.

[00162] Células hospedeiras exemplificativas incluem células de procariotas, levedura ou eucariotas superiores. Células hospedeiras procarióticas incluem eubactérias, tais como organismos Gram-negativos ou Gram-positivos, por exemplo, Enterobacteriaceae tais como Escherichia, por exemplo, E. coli, Enterobacter, Erwinia, Klebsiella, Proteus, Salmonella, por exemplo, Salmonella typhimurium, Serratia, por exemplo, Serratia marcescans, e Shigella, bem como Bacillus, tais como B. subtilis e B. licheniformis, Pseudomonas e Streptomyces. Micróbios eucarióticos tais como fungos filamentosos ou levedura são hospedeiros de clonagem ou expressão adequados para polipeptídeos recombinantes.

Saccharomyces cerevisiae, ou levedura de padeiro comum, é a mais comumente usada entre microrganismos hospedeiros eucarióticos inferiores. No entanto, um número de outros gêneros, espécies e estirpes estão comumente disponíveis e são úteis aqui, tais como *Pichia*, por exemplo, *P. pastoris*, *Schizosaccharomyces pombe*; *Kluyveromyces*, *Yarrowia*; *Candida*; *Trichoderma reesia*; *Neurospora crassa*; *Schwanniomyces*, tais como *Schwanniomyces occidentalis*, e fungos filamentosos, tais como, por exemplo, *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolyptocladium*, e hospedeiros de *Aspergillus* tais como *A. nidulans* e *A. niger*.

[00163] Células hospedeiras para a expressão de anticorpos aglicosilados e fragmentos de ligação ao antígeno podem ser derivadas de organismos multicelulares. Exemplos de células de invertebrado incluem células de plantas e insetos. Numerosas estirpes baculovirais e variantes e células hospedeiras de inserto permissivas correspondentes de hospedeiros tais como *Spodoptera frugiperda* (lagarta), *Aedes aegypti* (mosquito), *Aedes albopictus* (mosquito), *Drosophila melanogaster* (mosca-da-fruta) e *Bombyx mori* foram identificadas. Uma variedade de estirpes virais para a transfecção de tais células está publicamente disponível, por exemplo, a variante L-1 de *Autographa californica* NPV e a estirpe Bm-5 de *Bombyx mori* NPV.

[00164] Células hospedeiras de vertebrados são também hospedeiros adequados, e a produção recombinante de proteínas de ligação ao antígeno a partir de tais células se tornou procedimento de rotina. Linhas de células de mamíferos disponíveis como hospedeiros para expressão são bem conhecidas na técnica e incluem, mas não estão limitadas a, linhas de células imortalizadas disponíveis a partir da American Type Culture Collection (ATCC), incluindo mas não se limitando a células de

ovário de hamster chinês (CHO), incluindo células CHOK1 (ATCC CCL61), DXB-11, DG-44, e células de ovário de hamster chinês/-DHFR (CHO, Urlaub *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216, 1980); linha CV1 de rim de macaco transformada por SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); linha de rim embrionário humano (células 293 ou 293 subclonadas para crescimento em cultura em suspensão, Graham *et al.*, J. Gen Virol. 36: 59, 1977); células de rim de hamster bebê (BHK, ATCC CCL 10); células de Sertoli de camundongo (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 1980); células de rim de macaco (CV1 ATCC CCL 70); células de rim de macaco verde africano (VERO-76, ATCC CRL-1587); células de carcinoma cervical humano (HELA, ATCC CCL 2); células de rim canino (MDCK, ATCC CCL 34); células de fígado de rato castanho (BRL 3A, ATCC CRL 1442); células de pulmão humano (W138, ATCC CCL 75); células de hepatoma humano (Hep G2, HB 8065); tumor mamário de camundongo (MMT 060562, ATCC CCL51); células TRI (Mather *et al.*, Annals N. Y Acad. Sci. 383: 44-68, 1982); células MRC 5 ou células FS4; células de mieloma de mamífero e algumas outras linhas de células. Em certas modalidades, as linhas de células podem ser selecionadas através da determinação de que linhas de células têm níveis de expressão elevados e produzem constitutivamente anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno com propriedades de ligação a PAC1. Em outra modalidade pode ser selecionada uma linha de células da linhagem de células B que não produz seu próprio anticorpo mas tem capacidade de produzir e secretar um anticorpo heterólogo. Células CHO são células hospedeiras preferenciais em algumas modalidades para expressão dos anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção.

[00165] As células hospedeiras são transformadas ou transfectadas com os ácidos nucleicos ou vetores descritos acima para produção de

anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno e são cultivadas em meio nutriente convencional modificado como apropriado para indução de promotores, seleção de transformantes ou amplificação dos genes codificando as sequências desejadas. Adicionalmente, novos vetores e linhas de células transfectadas com múltiplas cópias de unidades de transcrição separadas por um marcador seletivo são particularmente úteis para a expressão de anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno. Assim, a presente invenção proporciona também um método para produção de um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui compreendendo cultivo de uma célula hospedeira compreendendo um ou mais vetores de expressão descritos aqui em um meio de cultura sob condições permitindo expressão do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno codificado pelo um ou mais vetores de expressão; e recuperação do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do meio de cultura ou célula hospedeira.

[00166] As células hospedeiras usadas para produzir os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem ser cultivadas em uma variedade de meios. Meios comercialmente disponíveis tais como F10 de Ham (Sigma), Meio Essencial Mínimo (MEM, Sigma), RPMI-1640 (Sigma) e Meio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM, Sigma) são adequados para cultivo das células hospedeiras. Adicionalmente, qualquer um dos meios descritos em Ham *et al.*, Meth. Enz. 58: 44, 1979; Barnes *et al.*, Anal. Biochem. 102: 255, 1980; Patentes dos E.U.A. N^{os} 4.767.704; 4.657.866; 4.927.762; 4.560.655; ou 5,122,469; WO90103430; WO 87/00195; ou Patente dos E.U.A. Re. N^o 30,985 pode ser usado como meio de cultura para as células hospedeiras. Qualquer um destes meios pode ser suplementado como necessário com hormônios e/ou outros fatores de crescimento (tais como insulina, transferina ou fator de crescimento

epidérmico), sais (tais como cloreto de sódio, cálcio, magnésio e fosfato), tampões (tais como HEPES), nucleotídeos (tais como adenosina e timidina), antibióticos (tais como o fármaco Gentamycin™), elementos vestigiais (definidos como compostos inorgânicos usualmente presentes a concentrações final na gama micromolar) e glucose ou uma fonte de energia equivalente. Quaisquer outros suplementos necessários podem ser também incluídos em concentrações apropriadas que seriam conhecidas dos peritos na técnica. As condições de cultura, tais como temperatura, pH e similares, são aquelas previamente usadas com a célula hospedeira selecionada para expressão, e serão claras para o especialista perito.

[00167] Após cultivo das células hospedeiras, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser produzido intracelularmente, no espaço periplasmático ou diretamente secretado para o meio. Se o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno for produzido intracelularmente, como um primeiro passo, os detritos particulados, células hospedeiras ou fragmentos lisados, são removidos, por exemplo, por centrifugação ou ultrafiltração. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser purificado usando, por exemplo, cromatografia com hidroxapatita, cromatografia de permuta catiônica ou aniônica ou, preferencialmente, cromatografia de afinidade, usando o(s) antígeno(s) de interesse ou proteína A ou proteína G como um ligante de afinidade. A proteína A pode ser usada para purificar proteínas que incluem polipeptídeos que são baseados em cadeias pesadas de $\gamma 1$, $\gamma 2$ ou $\gamma 4$ humana (Lindmark *et al.*, J. Immunol. Meth. 62: 1-13, 1983). A proteína G é recomendada para todos os isotipos de camundongo e para $\gamma 3$ humana (Guss *et al.*, EMBO J. 5: 1567-1575, 1986). A matriz à qual o ligante de afinidade é anexado é o mais frequentemente agarose, mas estão disponíveis outras matrizes.

Matrizes mecanicamente estáveis tais como vidro de poros controlados ou poli(estireno-divinil)benzeno permitem caudais mais rápidas e tempos de processamento mais curtos do que pode ser alcançado com agarose. Onde a proteína compreende um domínio CH3, a resina Bakerbond ABX™ (J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.) é útil para purificação. Outras técnicas para purificação de proteínas tais como precipitação com etanol, HPLC de Fase Reversa, cromatofocagem, SDS-PAGE e precipitação com sulfato de amônio, são também possíveis dependendo do anticorpo particular ou fragmento de ligação ao antígeno a ser recuperado.

[00168] Em certas modalidades, a invenção proporciona uma composição (por exemplo, uma composição farmacêutica) compreendendo um ou uma pluralidade dos anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção (por exemplo, anticorpos monoclonais anti-PAC1 ou seus fragmentos de ligação) em conjunto com diluentes, transportadores, excipientes, solubilizantes, emulsificantes, conservantes e/ou adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis. As composições farmacêuticas podem ser usadas em qualquer um dos métodos descritos aqui. As composições farmacêuticas da invenção incluem, mas não estão limitadas a, composições líquidas, congeladas e liofilizadas. "Farmacêuticamente aceitável" se refere a moléculas, compostos e composições que não são tóxicos para receptores humanos às dosagens e concentrações empregues e/ou não produzem reações alérgicas ou adversas quando administrados a humanos. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica pode conter materiais de formulação para modificar, manter ou conservar, por exemplo, o pH, osmolaridade, viscosidade, limpidez, cor, isotonicidade, odor, esterilidade, estabilidade, velocidade de dissolução ou liberação, adsorção ou penetração da composição. Em tais modalidades, materiais de formulação adequados incluem, mas não estão limitados a,

aminoácidos (tais como glicina, glutamina, asparagina, arginina ou lisina); antibióticos; antioxidantes (tais como ácido ascórbico, sulfito de sódio ou hidrogenossulfito de sódio); tampões (tais como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos ou outros ácidos orgânicos); agentes de volume (tais como manitol ou glicina); agentes quelantes (tais como ácido etilenodiaminatetra-acético (EDTA)); agentes complexantes (tais como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina ou hidróxiopropil-beta-ciclodextrina); enchimentos; monossacarídeos; dissacarídeos; e outros carboidratos (tais como glucose, manose ou dextrina); proteínas (tais como albumina, gelatina ou imunoglobulinas); agentes corantes e diluentes; emulsificantes; polímeros hidrofílicos (tais como polivinilpirrolidona); polipeptídeos de baixo peso molecular; contraíons formadores de sais (tais como sódio); conservantes (tais como cloreto de benzalcônio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, álcool de fenetila, metilparabeno, propilparabeno, clorexidina, ácido sórbico ou peróxido de hidrogênio); solventes (tais como glicerina, propilenoglicol ou polietilenoglicol); álcoois de açúcares (tais como manitol ou sorbitol); agentes de suspensão; surfatantes ou agentes molhantes (tais como pluronics, PEG, ésteres de sorbitana, polissorbatos tais como polissorbato 20, polissorbato 80, triton, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); agentes intensificadores da estabilidade (tais como sacarose ou sorbitol); agentes intensificadores da tonicidade (tais como haletos de metais alcalinos, preferencialmente cloreto de sódio ou de potássio, manitol, sorbitol); veículos de distribuição; diluentes; excipientes e/ou adjuvantes farmacêuticos. Métodos e materiais adequados para a formulação de moléculas para uso terapêutico são conhecidos na técnica farmacêutica e são descritos, por exemplo, em REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18ª Edição, (A.R. Gennaro, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

[00169] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica da invenção compreende um transportador farmacêutico padrão, tal como uma solução salina tamponada com fosfato estéril, água bacteriostática e similares. Pode ser usada uma variedade de transportadores aquosos, por exemplo, água, água tamponada, solução salina a 0,4%, glicina a 0,3% e similares, e podem incluir outras proteínas para estabilidade intensificada, tais como albumina, lipoproteína, globulina, etc., sujeitas a modificações químicas ligeiras ou similares.

[00170] Concentrações exemplificativas dos anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno na formulação podem variar de cerca de 0,1 mg/mL a cerca de 200 mg/mL ou de cerca de 0,1 mg/mL a cerca de 50 mg/mL ou de cerca de 0,5 mg/mL a cerca de 25 mg/mL ou, alternativamente, de cerca de 2 mg/mL a cerca de 10 mg/mL. Uma formulação aquosa do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser preparada em uma solução tamponada quanto à pH, por exemplo, a pH variando de cerca de 4,5 a cerca de 6,5 ou de cerca de 4,8 a cerca de 5,5 ou, alternativamente, cerca de 5,0. Exemplos de tampões que são adequados para um pH dentro desta gama incluem acetato (por exemplo, acetato de sódio), succinato (tal como succinato de sódio), gluconato, histidina, citrato e outros tampões de ácidos orgânicos. A concentração do tampão pode ser de cerca de 1 mM a cerca de 200 mM ou de cerca de 10 mM a cerca de 60 mM, dependendo, por exemplo, do tampão e da isotonicidade desejada da formulação.

[00171] Um agente de tonicidade, que pode também estabilizar o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, pode ser incluído na formulação. Agentes de tonicidade exemplificativos incluem polióis, tais como manitol, sacarose ou trealose. Preferencialmente, a formulação aquosa é isotônica, embora soluções hipertônicas ou hipotônicas possam ser adequadas. Concentrações exemplificativas do poliol na formulação podem variar de cerca de 1% a cerca de 15% p/v.

[00172] Um tensoativo pode ser também adicionado à formulação para reduzir a agregação do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno formulado e/ou minimizar a formação de particulados na formulação e/ou reduzir a adsorção. Tensoativos exemplificativos incluem tensoativos não iônicos tais como polissorbatos (por exemplo, polissorbato 20 ou polissorbato 80) ou poloxâmeros (por exemplo, poloxâmero 188). Concentrações exemplificativas de tensoativo podem variar de cerca de 0,001% a cerca de 0,5% ou de cerca de 0,005% a cerca de 0,2% ou, alternativamente, de cerca de 0,004% a cerca de 0,01% p/v.

[00173] Em uma modalidade, a formulação contém os agentes identificados acima (isto é, anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, tampão, poliol e tensoativo) e está essencialmente isenta de um ou mais conservantes, tais como álcool benzílico, fenol, m-cresol, clorobutanol e cloreto de benzetônio. Em outra modalidade, um conservante pode ser incluído na formulação, por exemplo, a concentrações variando de cerca de 0,1% a cerca de 2% ou, alternativamente, de cerca de 0,5% até cerca de 1%. Um ou mais transportadores, excipientes ou estabilizadores farmacologicamente aceitáveis diferentes tais como aqueles descritos em REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18ª Edição, (A.R. Gennaro, ed.), 1990, Mack Publishing Company, podem ser incluídos na formulação contanto que não afetem adversamente as características desejadas da formulação.

[00174] Formulações terapêuticas do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno são preparadas para armazenamento por mistura do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno tendo o grau de pureza desejado com transportadores, excipientes ou estabilizantes fisiologicamente aceitáveis opcionais (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18ª Edição, (A.R. Gennaro, ed.), 1990, Mack Publishing Company), na forma de formulações liofilizadas ou soluções aquosas. Transportadores,

excipientes ou estabilizantes aceitáveis não são tóxicos para receptores às dosagens e concentrações empregues e incluem aqueles descritos acima, tais como tampões (por exemplo, fosfato, citrato e outros ácidos orgânicos); antioxidantes (por exemplo, ácido ascórbico e metionina); conservantes (tais como cloreto de octadecildimetilbenzilamônio, cloreto de hexametônio, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, fenol, álcool butílico ou benzílico, parabenos de alquila tais como parabeno de metila ou propila, catecol; resorcinol, ciclo-hexanol, 3-pentanol e m-cresol); polipeptídeos de baixo peso molecular (por exemplo, menos do que cerca de 10 resíduos); proteínas (tais como albumina do soro, gelatina ou imunoglobulinas); polímeros hidrofílicos (por exemplo, polivinilpirrolidona); aminoácidos (por exemplo, glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina ou lisina); monossacarídeos, dissacarídeos e outros carboidratos incluindo glucose, manose, maltose ou dextrinas; agentes quelantes tais como EDTA; açúcares tais como sacarose, manitol, trealose ou sorbitol; contraíons formadores de sais tais como sódio; complexos metálicos (por exemplo, complexos Zn-proteína); e/ou tensoativos não iônicos, tais como polissorbatos (por exemplo, polissorbato 20 ou polissorbato 80) ou poloxâmeros (por exemplo, poloxâmero 188); ou polietilenoglicol (PEG).

[00175] Em uma modalidade, uma formulação adequada da invenção contém um tampão isotônico tal como um tampão de fosfato, acetato ou TRIS em combinação com um agente de tonicidade, tal como um poliol, sorbitol, sacarose ou cloreto de sódio, que tonifica e estabiliza. Um exemplo de um tal agente de tonicidade é sorbitol ou sacarose a 5%. Adicionalmente, a formulação pode opcionalmente incluir um tensoativo de 0,01% a 0,02% peso/vol, por exemplo, para se prevenir a agregação ou melhorar a estabilidade. O pH da formulação pode variar de 4,5 a 6,5 ou 4,5 a 5,5. Outras descrições exemplificativas de formulações

farmacêuticas para anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno podem ser encontradas na Publicação de Patente dos EUA Nº 2003/0113316 e Patente dos EUA Nº 6.171.586, cada uma das quais é deste modo incorporada por referência em sua totalidade.

[00176] As formulações a serem usadas para administração in vivo têm de ser esterilizadas. As composições da invenção podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização bem conhecidas, convencionais. Por exemplo, a esterilização é prontamente alcançada por filtração através de membranas de filtração estéreis. As soluções resultantes podem ser empacotadas para uso ou filtradas sob condições assépticas e liofilizadas, sendo a preparação liofilizada combinada com uma solução estéril antes da administração.

[00177] O processo de criodessecação é muitas vezes empregue para estabilizar polipeptídeos para armazenamento de longa duração, particularmente quando o polipeptídeo é relativamente instável em composições líquidas. Um ciclo de liofilização é usualmente composto por três passos: congelação, secagem primária e secagem secundária (ver Williams e Polli, *Journal of Parenteral Science and Technology*, Volume 38, Número 2, páginas 48-59, 1984). No passo de congelação, a solução é resfriada até estar adequadamente congelada. Água em volume na solução forma gelo em esta etapa. O gelo sublima na etapa de secagem primária, que é conduzida por redução da pressão da câmara abaixo da pressão de vapor do gelo, usando um vácuo. Por fim, a água sorvida ou ligada é removida na etapa de secagem secundária sob pressão reduzida da câmara e uma temperatura de plataforma elevada. O processo produz um material conhecido como um bolo liofilizado. Subsequentemente, o bolo pode ser reconstituído antes do uso. A prática de reconstituição padrão para material liofilizado é adicionar de volta um volume de água pura (tipicamente

equivalente ao volume removido durante a liofilização), apesar de soluções diluídas de agentes antibacterianos serem por vezes usadas na produção de farmacêuticos para administração parenteral (ver Chen, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Volume 18: 1311-1354, 1992).

[00178] Tem sido notado em alguns casos que os excipientes atuam como estabilizadores para produtos criodessecados (ver Carpenter *et al.*, Volume 74: 225-239, 1991). Por exemplo, excipientes conhecidos incluem polióis (incluindo manitol, sorbitol e glicerol); açúcares (incluindo glucose e sacarose), e aminoácidos (incluindo alanina, glicina e ácido glutâmico). Adicionalmente, polióis e açúcares são também frequentemente usados para proteger polipeptídeos de danos induzidos por congelação e secagem e para intensificar a estabilidade durante o armazenamento no estado seco. Em geral, os açúcares, em particular dissacarídeos, são eficazes no processo de criodessecação e durante o armazenamento. Outras classes de moléculas, incluindo mono- e dissacarídeos e polímeros tais como PVP, foram também relatados como estabilizadores de produtos liofilizados.

[00179] Para injeção, a formulação farmacêutica e/ou medicamento pode ser um pó adequado para reconstituição com uma solução apropriada como descrito acima. Exemplos destes incluem, mas não estão limitados a, pós criodessecados, secos por rotação ou secos por pulverização, pós amorfos, grânulos, precipitados ou particulados. Para injeção, as formulações podem opcionalmente conter estabilizadores, modificadores do pH, tensoativos, modificadores da biodisponibilidade e combinações destes.

[00180] Podem ser preparadas preparações de liberação sustentada. Exemplos adequados de preparações de liberação sustentada incluem matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, matrizes essas que estão

na forma de artigos configurados, por exemplo, filmes ou microcápsulas. Exemplos de matrizes de liberação sustentada incluem poliésteres, hidrogéis (por exemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietila), ou poli(álcool vinílico)), poliláctidos (Patente dos E.U.A. Nº 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutâmico e L-glutamato de etila, etileno-acetato de vinila não degradável, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradáveis tais como Lupron Depot™ (microesferas injetáveis compostas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico e acetato de leuprolida) e ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Embora os polímeros tais como etileno-acetato de vinila e ácido láctico-ácido glicólico permitam a liberação de moléculas durante mais do que 100 dias, certos hidrogéis liberam proteínas durante períodos de tempo mais curtos. Quando os polipeptídeos encapsulados permanecem no corpo durante um longo período de tempo podem sofrer desnaturação ou agregação em resultado da exposição à umidade a 37 °C, resultando em perda da atividade biológica e possíveis alterações da imunogenicidade. Estratégias fundamentadas podem ser concebidas para estabilização dependendo do mecanismo envolvido. Por exemplo, se for descoberto que o mecanismo de agregação é a formação de ligações S-S intermoleculares através de troca tio-dissulfeto, a estabilização pode ser alcançada por modificação de resíduos de sulfidrina, liofilização a partir de soluções ácidas, controle do conteúdo de umidade, usando aditivos apropriados, e desenvolvimento de composições de matrizes poliméricas específicas.

[00181] As formulações da invenção podem ser desenhadas para terem atuação curta, liberação rápida, atuação prolongada ou liberação sustentada como descrito aqui. Assim, as formulações farmacêuticas podem ser também formuladas para liberação controlada ou para liberação lenta.

[00182] Dosagens específicas podem ser ajustadas dependendo da doença, disfunção ou condição a ser tratada (por exemplo, enxaqueca episódica, enxaqueca crônica ou dor de cabeça em salvas), da idade, peso corporal, condições de saúde gerais, sexo e dieta do sujeito, intervalos de doses, vias de administração, taxa de excreção e combinações de fármacos.

[00183] Os anticorpos anti-PAC1 ou fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem ser administrados por qualquer meio adequado, incluindo administração parenteral, subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal e, se desejado para tratamento local, intralesional. A administração parenteral inclui administração intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intramuscular, intradérmica ou subcutânea. Adicionalmente, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é adequadamente administrado por infusão com pulsos, particularmente com doses decrescentes do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno. Preferencialmente, a dosagem é administrada por injeções, o mais preferencialmente injeções intravenosas ou subcutâneas, dependendo em parte se a administração é breve ou crônica. São contemplados outros métodos de administração, incluindo administração tópica, particularmente transdérmica, transmucosal, retal, oral ou local, por exemplo, através de um cateter colocado próximo do local desejado. O anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção pode ser administrado em uma solução fisiológica a uma dose variando entre 0,01 mg/kg e 100 mg/kg a uma frequência variando de diariamente a semanalmente a mensalmente.

[00184] Os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui são úteis para tratamento ou melhoria de uma condição associada à atividade biológica do receptor de PAC1 em um paciente com

sua necessidade. Assim, anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção para uso em métodos de tratamento são divulgados aqui. O termo "paciente" inclui pacientes humanos e é usado indistintamente com o termo "sujeito". Como usado aqui, o termo "tratar" ou "tratamento" é uma intervenção realizada com a intenção de prevenir o desenvolvimento ou alterar a patologia de uma disfunção. Conformemente, "tratamento" se refere tanto ao tratamento terapêutico como a medidas profiláticas ou preventivas. Aqueles com necessidade de tratamento incluem aqueles já diagnosticados com ou sofrendo da disfunção ou condição bem como aqueles nos quais a disfunção ou condição é para ser prevenida. "Tratamento" inclui quaisquer indícios de sucesso na melhoria de uma lesão, patologia ou condição, incluindo qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo tal como redução, remissão, diminuição de sintomas ou tornando a lesão, patologia ou condição mais tolerável para o paciente, abrandamento na velocidade de degeneração ou declínio, tornando o ponto final da degeneração menos debilitante ou melhoria do bem-estar físico ou mental de um paciente. O tratamento ou melhoria de sintomas pode ser baseado em parâmetros objetivos ou subjetivos, incluindo os resultados de um exame físico, autorrelatório por um paciente, exames neuropsiquiátricos e/ou uma avaliação psiquiátrica.

[00185] Conformemente, em algumas modalidades, a presente invenção proporciona um método para tratamento ou prevenção de uma condição associada à atividade biológica do receptor de PAC1 (por exemplo, uma condição associada à ativação do receptor de PAC1 induzida por PACAP) em um paciente com sua necessidade, compreendendo administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui. A via de sinalização de PACAP/PAC1 tem sido implicada em vários

processos fisiológicos, incluindo função cardiovascular, função metabólica e endócrina, inflamação, resposta ao estresse, regulação do tônus vasomotor e regulação do sistema nervoso autônomo, particularmente o equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático. Ver, por exemplo, Tanida *et al.*, *Regulatory Peptides*, Vol. 161: 73-80, 2010; Moody *et al.*, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, Vol. 18: 61-67, 2011; e Hashimoto *et al.*, *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 17: 985-989, 2011. As condições associadas à ativação aberrante ou sobreativação da via de sinalização de PACAP/PAC1 incluem, mas não estão limitadas a, condições de dor de cabeça, tais como enxaqueca, dor de cabeça em salvas, dor de cabeça tipo tensional, enxaqueca hemipléfica e enxaqueca retiniana; condições inflamatórias da pele; dor crônica, tal como dor neuropática; disfunções da ansiedade; síndrome do intestino irritável; e sintomas vasomotores, tais como ondas de calor, rubor facial, sudorese e suores noturnos. Assim, os anticorpos anti-PAC1 e seus fragmentos de ligação ao antígeno da invenção podem ser administrados a pacientes para prevenir, melhorar ou tratar qualquer uma destas condições ou disfunções ou outras condições associadas à atividade biológica do receptor de PAC1 aberrante ou excessiva. Em certas modalidades, a presente invenção proporciona métodos para tratamento ou prevenção de uma condição de dor de cabeça (por exemplo, enxaqueca episódica, enxaqueca crônica, dor de cabeça em salvas, dor de cabeça tipo tensional, enxaqueca hemipléfica e enxaqueca retiniana) em um paciente com sua necessidade compreendendo administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno como descrito aqui. Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona um método para inibição da ativação do receptor de PAC1 humano em um paciente tendo uma condição de dor de cabeça compreendendo administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-PAC1 ou seu

fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui. Em uma modalidade, o paciente tem uma condição de dor de cabeça de enxaqueca, tal como enxaqueca episódica ou enxaqueca crônica. Em outra modalidade, o paciente tem uma condição de dor de cabeça em salvas.

[00186] Uma "quantidade eficaz" é geralmente uma quantidade suficiente para se reduzir a gravidade e/ou frequência de sintomas, eliminar os sintomas e/ou causa subjacente, evitar a ocorrência de sintomas e/ou sua causa subjacente e/ou melhorar ou remediar as lesões que resultam ou estão associadas a uma condição particular. Em algumas modalidades, a quantidade eficaz é uma quantidade terapeuticamente eficaz ou uma quantidade profilaticamente eficaz. Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" é uma quantidade suficiente para se remediar um estado de doença ou sintoma(s), particularmente um estado ou sintoma(s) associado(s) ao estado de doença ou, de outro modo, evitar, impedir, retardar ou reverter a progressão do estado de doença ou qualquer outro sintoma indesejável associado à doença de qualquer forma (isto é, que proporciona "eficácia terapêutica"). Uma "quantidade profilaticamente eficaz" é uma quantidade de um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que, quando administrada a um sujeito, terá o efeito profilático pretendido, por exemplo, prevenção ou retardamento do início (ou recorrência) da condição ou redução da probabilidade do início (ou recorrência) da condição. O efeito terapêutico ou profilático total não ocorre necessariamente por administração de uma dose e pode ocorrer somente após administração de uma série de doses. Assim, uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações.

[00187] Em certas modalidades, a presente invenção proporciona métodos para inibição da vasodilatação em um paciente com sua

necessidade compreendendo administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui. Os ligantes do receptor de PAC1, tais como PACAP38 e VIP, são potentes vasodilatadores, e o bloqueio da ligação destes ligantes ao receptor de PAC1 pode inibir a vasodilatação e melhorar as condições associadas à vasodilatação aberrante ou excessiva, tais como condições de dor de cabeça, ondas de calor e rubor. Em uma modalidade, o paciente tem uma condição de dor de cabeça, tal como enxaqueca ou dor de cabeça em salvas. Em outra modalidade, o paciente tem sintomas vasomotores (por exemplo, ondas de calor, rubor facial, sudorese ou suores noturnos). Em uma modalidade relacionada, o paciente tem sintomas vasomotores associados à menopausa.

[00188] Em algumas modalidades dos métodos da invenção, a condição de dor de cabeça a ser tratada, prevenida ou melhorada é enxaqueca. Assim, a presente invenção inclui um método para tratamento, prevenção ou melhoria da enxaqueca em um paciente com sua necessidade compreendendo administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui. As dores de cabeça de enxaqueca são dores de cabeça recorrentes durando de cerca de 4 a cerca de 72 horas que são caracterizadas por dor unilateral, pulsante e/ou moderada a grave e/ou dor que é exacerbada pela atividade física. As dores de cabeça de enxaqueca são frequentemente acompanhadas de náusea, vômito e/ou sensibilidade à luz (fotofobia), som (fonofobia) ou cheiro. Em alguns pacientes, uma aura precede o início da dor de cabeça de enxaqueca. A aura é tipicamente uma perturbação visual, sensorial, de linguagem ou motora que sinaliza que a dor de cabeça ocorrerá em breve. Os métodos descritos aqui previnem, tratam ou melhoram um ou mais sintomas de dores de cabeça de enxaqueca com e sem aura em pacientes humanos.

[00189] PACAP38, através da ativação de seus receptores, induz vasodilatação, particularmente vasodilatação da vasculatura da dura-máter (Schytz *et al.*, *Neurotherapeutics*, Vol. 7 (2): 191-196, 2010). A cascata de sinalização do receptor de PACAP38/PAC1, em particular, foi implicada na patofisiologia da enxaqueca (Amin *et al.*, *Brain*, Vol. 137: 779-794, 2014). A infusão de PACAP38, que tem uma afinidade mais elevada pelo receptor de PAC1 do que pelos receptores de VPAC1 e VPAC2, causa dor de cabeça tipo enxaqueca em pacientes com enxaqueca (Schytz *et al.*, *Brain* 132: 16-25, 2009; Amin *et al.*, *Brain*, 137: 779-794, 2014; Guo *et al.*, *Cephalalgia*, Vol. 37: 125-135, 2017). Adicionalmente, os níveis de PACAP38 são elevados na circulação craniana em pacientes experienciando um ataque de enxaqueca, e os níveis de PACAP38 são reduzidos após tratamento dos sintomas da enxaqueca com triptanos (Tuka *et al.*, *Cephalalgia*, Vol. 33, 1085-1095, 2013; Zagami *et al.*, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, Vol. 1: 1036-1040, 2014). Estes relatórios sugerem que a liberação endógena de PACAP38 é um desencadeador importante da dor de cabeça de enxaqueca e seus efeitos são principalmente mediados através da ativação do receptor de PAC1.

[00190] Em algumas modalidades, os pacientes a serem tratados de acordo com os métodos da invenção têm, sofrem de ou estão diagnosticados com enxaqueca episódica. A enxaqueca episódica é diagnosticada quando pacientes com um historial de enxaqueca (por exemplo, pelo menos cinco ataques de dor de cabeça de enxaqueca ao longo da vida) têm 14 ou menos dias com dor de cabeça de enxaqueca por mês. Um "dia com dor de cabeça de enxaqueca" inclui qualquer dia do calendário durante o qual um paciente experiencia o início, continuação ou recorrência de uma "dor de cabeça de enxaqueca" com ou sem aura durando mais do que 30 minutos. Uma "dor de cabeça de enxaqueca" é

uma dor de cabeça associada a náusea ou vômito ou sensibilidade à luz ou som e/ou uma dor de cabeça caracterizada por pelo menos duas das seguintes características da dor: dor unilateral, dor latejante, intensidade moderada a grave ou dor exacerbada pela atividade física. Em certas modalidades, os pacientes tendo, sofrendo de ou diagnosticados com enxaqueca episódica têm pelo menos quatro, mas menos do que 15, dias com dor de cabeça de enxaqueca por mês em média. Em modalidades relacionadas, os pacientes tendo, sofrendo de ou diagnosticados com enxaqueca episódica têm menos do que 15 dias com dor de cabeça por mês em média. Como usado aqui, um "dia com dor de cabeça" é qualquer dia do calendário no qual o paciente experiencia uma dor de cabeça de enxaqueca como definido aqui ou qualquer dor de cabeça que dura mais do que 30 minutos ou requeira tratamento da dor de cabeça aguda.

[00191] Em certas modalidades, os pacientes a serem tratados de acordo com os métodos da invenção têm, sofrem de ou estão diagnosticados com enxaqueca crônica. A enxaqueca crônica é diagnosticada quando os pacientes com enxaqueca (isto é, pacientes com pelo menos cinco ataques de dor de cabeça de enxaqueca ao longo da vida) têm 15 ou mais dias com dor de cabeça por mês e pelo menos 8 dos dias com dor de cabeça são dias com dor de cabeça de enxaqueca. Em algumas modalidades, os pacientes tendo, sofrendo de ou diagnosticados com enxaqueca crônica têm 15 ou mais dias com dor de cabeça de enxaqueca por mês em média. Em certas modalidades dos métodos descritos aqui, a administração de um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção previne, reduz ou retarda a progressão de enxaqueca episódica para enxaqueca crônica no paciente.

[00192] Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona um método para tratamento, prevenção ou melhoria da dor de cabeça em

salvas em um paciente com sua necessidade compreendendo administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui. A dor de cabeça em salvas é uma condição que envolve, como sua característica mais proeminente, dores de cabeça recorrentes, graves em um lado da cabeça, geralmente ao redor do olho (ver Nesbitt *et al.*, BMJ, Vol. 344: e2407, 2012). As dores de cabeça em salvas ocorrem frequentemente periodicamente: remissões espontâneas interrompem períodos ativos de dor. As dores de cabeça em salvas são frequentemente acompanhadas por sintomas autonômicos cranianos, tais como lacrimejamento, congestão nasal, ptose, constrição da pupila, rubor facial, sudorese e inchaço ao redor dos olhos, frequentemente confinados ao lado da cabeça com a dor. A idade média de início da dor de cabeça em salvas é ~30-50 anos. É mais prevalente em homens com uma razão entre homens e mulheres de cerca de 2,5:1 a cerca de 3,5:1. A estimulação do gânglio esfenopalatino (SPG) tem sido usada para o tratamento da dor de cabeça em salvas. Um sistema de neuroestimulação, que administra estimulação elétrica de baixo nível (mas elevada frequência, com bloqueio fisiológico) ao SPG, demonstrou eficácia no alívio da dor debilitante aguda da dor de cabeça em salvas em um ensaio clínico recente (ver Schoenen J, *et al.*, Cephalalgia, Vol. 33 (10): 816-30, 2013). Tendo em vista estas evidências e porque PACAP é um dos principais neurotransmissores em SPG é esperado que a inibição da sinalização de PACAP/PAC1 com um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui tenha eficácia no tratamento da dor de cabeça em salvas em humanos.

[00193] Outras condições associadas à via de sinalização de PACAP/PAC1 que podem ser tratadas de acordo com os métodos da invenção incluem, mas não estão limitadas a, condições inflamatórias da

pele, tais como rosácea (ver Publicação de Patente dos E.U.A. N° 20110229423), síndromes de dor crônica, tais como dor neuropática (ver Jongsma *et al.*, Neuroreport, Vol. 12: 2215-2219, 2001; Hashimoto *et al.*, Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 1070: 75-89, 2006), dores de cabeça tipo tensional, enxaqueca hemiplégica, enxaqueca retiniana, disfunções da ansiedade, tais como disfunção de estresse pós-traumático (ver Hammack e May, Biol. Psychiatry, Vol.78 (3): 167-177, 2015), síndrome do intestino irritável e sintomas vasomotores (por exemplo, ondas de calor, rubor facial, sudorese e suores noturnos), tais como aqueles associados à menopausa. Em uma modalidade, a condição a ser tratada por administração de um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno da invenção é dor crônica. Em outra modalidade, a condição a ser tratada por administração de um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno da invenção é dor neuropática.

[00194] Em qualquer um dos métodos descritos aqui, o tratamento pode compreender tratamento profilático. Tratamento profilático se refere ao tratamento desenhado para ser tomado antes do início de uma condição ou um ataque (por exemplo, antes de um ataque de enxaqueca ou início de um episódio de dor de cabeça em salvas) para reduzir a frequência, gravidade e/ou duração dos sintomas (por exemplo, enxaqueca ou dores de cabeça em salvas) no paciente.

[00195] Em algumas modalidades, os métodos da invenção para tratamento ou prevenção de uma condição de dor de cabeça em um paciente compreendem administração ao paciente de um anticorpo anti-PAC1 ou um seu fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui em combinação com um ou mais agentes adequados para o tratamento agudo ou profilático tratamento de dor de cabeça de enxaqueca ou outra

disfunção de dor de cabeça descrita aqui. O termo "terapia de combinação" como usado aqui engloba a administração dos dois compostos (por exemplo, anticorpo anti-PAC1 e agente adicional) de uma maneira sequencial (isto é, cada composto é administrado em um momento diferente em qualquer ordem) bem como administração dos dois compostos de uma maneira substancialmente simultânea. A administração substancialmente simultânea inclui administração concomitante e pode ser alcançada por administração de uma única formulação compreendendo ambos os compostos (por exemplo, uma formulação única compreendendo uma razão fixa de ambos os compostos ou uma seringa pré-cheia tendo uma razão fixa de cada composto) ou administração concomitante de formulações separadas contendo cada um dos compostos. Assim, em certas modalidades, os métodos da invenção compreendem administração de um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui com um segundo agente terapêutico para a dor de cabeça.

[00196] Em certas modalidades, o segundo agente terapêutico para a dor de cabeça pode ser um agente terapêutico para a dor de cabeça aguda usado para o tratamento agudo de dores de cabeça ou enxaquecas. Em algumas modalidades, o agente terapêutico para a dor de cabeça aguda é um agonista do receptor de serotonina (5-hidróxitriptamina; 5-HT), por exemplo um agonista do receptor 5HT1. O agente terapêutico para a dor de cabeça aguda pode ser um agonista dos receptores de serotonina 5HT1B, 5HT1D e/ou 5HT1F. Tais agonistas do receptor de serotonina incluem, mas não estão limitados a, triptanos (por exemplo, almotriptano, frovatriptano, rizatriptano, sumatriptano, naratriptano, eletriptano e zolmitriptano), ergotaminas (por exemplo, di-hidroergotamina e tartarato de ergotamina) e agonistas do receptor de serotonina seletivos quanto a

5HT1F, tais como lasmiditano. Outros agentes terapêuticos para a dor de cabeça aguda adequados incluem fármacos anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina e diclofenac) e opioides (por exemplo, codeína, morfina, hidrocodona, fentanil, meperidina e oxicodona). Em uma modalidade, o agente terapêutico para a dor de cabeça aguda administrado em combinação com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção é um triptano. Em outra modalidade, o agente terapêutico para a dor de cabeça aguda administrado em combinação com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção é uma ergotamina. Em ainda outra modalidade, o agente terapêutico para a dor de cabeça aguda administrado em combinação com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção é um fármaco anti-inflamatório não esteroide. Em ainda outra modalidade, o agente terapêutico para a dor de cabeça aguda administrado em combinação com um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção é um opioide.

[00197] Em algumas modalidades, o segundo agente terapêutico para a dor de cabeça é um agente terapêutico profilático para a dor de cabeça usado para o tratamento profilático de dores de cabeça ou enxaquecas. Em uma modalidade, o agente terapêutico profilático para a dor de cabeça é um antiepilético, tal como divalproex, valproato de sódio, ácido valproico, topiramato ou gabapentina. Em outra modalidade, o agente terapêutico profilático para a dor de cabeça é um betabloqueador, tal como propranolol, timolol, atenolol, metoprolol ou nadolol. Em ainda outra modalidade, o agente terapêutico profilático para a dor de cabeça é um antidepressivo, tal como um antidepressivo tricíclico (por exemplo, amitriptilina, nortriptilina, doxepina e fluoxetina). Em ainda outra modalidade, o agente terapêutico profilático para a dor de cabeça é a toxina onabotulínica A.

[00198] Em certas modalidades, os métodos da invenção compreendem administração de um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui com um antagonista da via de sinalização do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) (isto é, inibe a ativação ou sinalização do receptor de CGRP pelo ligante de CGRP). Por exemplo, o anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção pode ser administrado em combinação com um antagonista da via de CGRP para tratar ou prevenir uma condição de dor de cabeça (por exemplo, enxaqueca ou dor de cabeça em salvas) em um paciente com sua necessidade. Em algumas modalidades, o antagonista da via de CGRP é um antagonista do receptor de CGRP humano. Os antagonistas do receptor de CGRP incluem inibidores de molécula pequena do receptor de CGRP, tais como aqueles descritos na Publicação de Patente dos E.U.A. Nº 20060142273 e Patentes dos E.U.A. Nºs 7.842.808; 7.772.244; 7.754.732; 7.569.578; 8.685.965; 8.569.291; 8.377.955; 8.372.859; 8.143.266; 7.947.677; e 7.625.901, todas as quais são deste modo incorporadas por referência em suas totalidades. Os antagonistas do receptor de CGRP podem também incluir antagonistas de peptídeo do receptor, tais como aqueles descritos na Patente dos E.U.A. Nº 8,168,592, que é deste modo incorporada por referência em sua totalidade. Em certas modalidades, o antagonista do receptor de CGRP a ser administrado com os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao receptor de CGRP humano, tal como os anticorpos descritos na Patente dos E.U.A. Nº 9,102,731 e Publicação de Patente dos E.U.A. Nº 20160311913, ambas as quais são deste modo incorporadas por referência em suas totalidades. Em uma modalidade particular dos métodos da invenção, um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao

antígeno descrito aqui é administrado em combinação com um anticorpo monoclonal antirreceptor de CGRP compreendendo uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 502 (sequência proporcionada em baixo) e uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência da SEQ ID N^o: 503 (sequência proporcionada em baixo) para tratar ou prevenir uma condição de dor de cabeça (por exemplo, enxaqueca ou dor de cabeça em salvas) em um paciente. Em outra modalidade particular dos métodos da invenção, o anticorpo monoclonal antirreceptor de CGRP administrado em combinação com o anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção para tratar ou prevenir uma condição de dor de cabeça (por exemplo, enxaqueca ou dor de cabeça em salvas) em um paciente é erenumab.

[00199] Sequência de região variável de cadeia leve para anticorpo monoclonal antirreceptor de CGRP exemplificativo:

[00200] QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL
PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP DRFSGSKSGT STTLGITGLQ
TGDEADYYCG TWDSRLSAVV FGGGTKLTVL (SEQ ID N^o: 502)

[00201] Sequência de região variável de cadeia pesada para anticorpo monoclonal antirreceptor de CGRP exemplificativo:

[00202] QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS
SFGMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSIKYS VDSVKGRFTI
SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCARDR LNYYDSSGYY
HYKYYGMAVW GQGTTVTVSS (SEQ ID N^o: 503)

[00203] Em algumas modalidades, o antagonista da via de CGRP a ser administrado com o anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno da invenção para tratar ou prevenir uma condição de dor de cabeça (por exemplo, enxaqueca ou dor de cabeça em salvas) em um paciente é um antagonista do ligante de CGRP. Um antagonista do ligante

de CGRP pode ser um receptor de CGRP de chamariz ou solúvel ou outra proteína que se ligue ao ligante de CGRP, tal como um anticorpo antiligante de CGRP. Anticorpos antiligante de CGRP são conhecidos na técnica e são descritos, por exemplo, em WO 2007/054809; WO 2007/076336; WO 2011/156324; e WO 2012/162243, todas os quais são deste modo incorporadas por referência em suas totalidades. Em certas modalidades, o antagonista do ligante de CGRP a ser administrado com os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente a α -CGRP humano e/ou β -CGRP humano. Em uma modalidade, o anticorpo antiligante de CGRP é fremanezumab. Em outra modalidade, o anticorpo antiligante de CGRP é galcanezumab. Em ainda outra modalidade, o anticorpo antiligante de CGRP é eptinezumab.

[00204] A presente invenção inclui também o uso de anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno em qualquer um dos métodos divulgados aqui. Por exemplo, em certas modalidades, a presente invenção proporciona um anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui para uso em um método para tratamento ou prevenção de uma condição de dor de cabeça em um paciente com sua necessidade. Em algumas tais modalidades, a condição de dor de cabeça é enxaqueca. A enxaqueca pode ser enxaqueca episódica ou enxaqueca crônica. Em outras modalidades, a condição de dor de cabeça é dor de cabeça em salvas. Em algumas modalidades, o método para tratamento ou prevenção de uma condição de dor de cabeça compreende administração de um segundo agente terapêutico para a dor de cabeça em combinação com o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno. Em uma modalidade, o segundo agente terapêutico para a dor de cabeça é um agente terapêutico para a dor de cabeça aguda, tal como

um agonista do receptor de serotonina 5HT_{1B}, 5HT_{1D} e/ou 5HT_{1F} (por exemplo, um triptano ou ergotamina), um fármaco anti-inflamatório não esteroide ou um opioide. Em outra modalidade, o segundo agente terapêutico para a dor de cabeça é um agente terapêutico profilático para a dor de cabeça, tal como um antiepilético, um betabloqueador, um antidepressivo, toxina onabotulínica A ou um antagonista da via de CGRP. Em algumas modalidades, o antagonista da via de CGRP é um antagonista do receptor de CGRP humano. Em uma modalidade particular, o antagonista do receptor de CGRP humano é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao receptor de CGRP humano, tal como erenumab. Em outras modalidades, o antagonista da via de CGRP é um antagonista do ligante de CGRP, tal como um anticorpo monoclonal que se liga especificamente a α -CGRP humano e/ou β -CGRP humano. Em certas modalidades, o anticorpo antiligante de CGRP é fremanezumab, galcanezumab ou eptinezumab.

[00205] Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui para uso em um método para inibição da vasodilatação em um paciente com sua necessidade. Em tais modalidades, o paciente pode ser diagnosticado com ou ter uma condição de dor de cabeça, tal como enxaqueca (por exemplo, enxaqueca episódica ou crônica) ou dor de cabeça em salvas. Em outras modalidades, a presente invenção proporciona um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui para uso em um método para inibição da ativação de receptor de PCA1 humano em um paciente tendo uma condição de dor de cabeça. A condição de dor de cabeça pode ser enxaqueca (por exemplo, enxaqueca episódica ou crônica) ou dor de cabeça em salvas.

[00206] O uso de anticorpos anti-PAC1 ou seus fragmentos de ligação

ao antígeno para preparação de medicamentos para administração de acordo com qualquer um dos métodos divulgados aqui é especificamente contemplado. Por exemplo, em algumas modalidades, a presente invenção engloba o uso de um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui na preparação de um medicamento para tratamento ou prevenção de uma condição de dor de cabeça em um paciente com sua necessidade. Em algumas tais modalidades, a condição de dor de cabeça é enxaqueca. A enxaqueca pode ser enxaqueca episódica ou enxaqueca crônica. Em outras modalidades, a condição de dor de cabeça é dor de cabeça em salvas. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PAC1 ou seu fragmento de ligação ao antígeno é formulado para administração com um segundo agente terapêutico para a dor de cabeça. Em uma modalidade, o segundo agente terapêutico para a dor de cabeça é um agente terapêutico para a dor de cabeça aguda, tal como um agonista do receptor de serotonina 5HT_{1B}, 5HT_{1D} e/ou 5HT_{1F} (por exemplo, um triptano ou ergotamina), um fármaco anti-inflamatório não esteroide ou um opioide. Em outra modalidade, o segundo agente terapêutico para a dor de cabeça é um agente terapêutico profilático para a dor de cabeça, tal como um antiepilético, um betabloqueador, um antidepressivo, toxina onabotulínica A ou um antagonista da via de CGRP. Em algumas modalidades, o antagonista da via de CGRP é um antagonista do receptor de CGRP humano. Em uma modalidade particular, o antagonista do receptor de CGRP humano é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao receptor de CGRP humano, tal como erenumab. Em outras modalidades, o antagonista da via de CGRP é um antagonista do ligante de CGRP, tal como um anticorpo monoclonal que se liga especificamente a α -CGRP humano e/ou β -CGRP humano. Em certas modalidades, o anticorpo antiligante de CGRP é fremanezumab, galcanezumab ou eptinezumab.

[00207] Em algumas modalidades, a presente invenção inclui o uso de um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui na preparação de um medicamento para inibição da vasodilatação em um paciente com sua necessidade. Em tais modalidades, o paciente pode ser diagnosticado com ou ter uma condição de dor de cabeça, tal como enxaqueca (por exemplo, enxaqueca episódica ou crônica) ou dor de cabeça em salvas. Em outras modalidades, a presente invenção inclui o uso de um anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui na preparação de um medicamento para inibição da ativação de receptor de PCA1 humano em um paciente tendo uma condição de dor de cabeça. A condição de dor de cabeça pode ser enxaqueca (por exemplo, enxaqueca episódica ou crônica) ou dor de cabeça em salvas.

[00208] Os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno da invenção são também úteis para detecção de PAC1 humano em amostras biológicas e identificação de células ou tecidos que expressam PAC1 humano. Por exemplo, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno podem ser usados em ensaios de diagnóstico, por exemplo, imunoenaios para se detectar e/ou quantificar PAC1 expresso em um tecido ou célula. Adicionalmente, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui podem ser usados para inibir PAC1 de formar um complexo com PACAP, modulando deste modo a atividade biológica de PAC1 em uma célula ou tecido. Tal atividade biológica inclui elevação de cAMP intracelular e vasodilatação.

[00209] Os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui podem ser usados para propósitos de diagnóstico para se detectarem, diagnosticarem ou monitorizarem doenças e/ou condições associadas a PAC1, incluindo enxaqueca, dor de cabeça em salvas e disfunções da ansiedade, tais como disfunção de estresse pós-traumático.

São também proporcionados métodos para a detecção da presença de PAC1 em uma amostra usando métodos imuno-histológicos clássicos conhecidos dos peritos na técnica (por exemplo, Tijssen, 1993, *Practice and Theory of Enzyme Immunoassays*, Vol 15 (Eds R.H. Burdon e P.H. van Knippenberg, Elsevier, Amsterdã); Zola, 1987, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, pp. 147-158 (CRC Press, Inc.); Jalkanen *et al.*, 1985, *J. Cell. Biol.* 101: 976-985; Jalkanen *et al.*, 1987, *J. Cell Biol.* 105: 3087-3096). Exemplos de métodos úteis na detecção da presença de PAC1 incluem imunoenaios, tais como o ensaio imunossorvente ligado a enzimas (ELISA) e o radioimunoensaio (RIA), usando os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui. A detecção de PAC1 pode ser realizada *in vivo* ou *in vitro*.

[00210] Para aplicações de diagnóstico, o anticorpo anti-PAC1 ou fragmento de ligação ao antígeno pode ser marcado com um grupo marcador detectável. Grupos marcadores adequados incluem os, mas não estão limitados aos, seguintes: radioisótopos ou radionuclídeos (por exemplo, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), grupos fluorescentes (por exemplo, FITC, rodamina, fósforos de lantanídeo), grupos enzimáticos (por exemplo, peroxidase de rábano-silvestre, β -galactosidase, luciferase, fosfatase alcalina), grupos quimioluminescentes, grupos biotínica ou epítopos de polipeptídeos predeterminados reconhecidos por um repórter secundário (por exemplo, sequências de pares de fechos de leucina, locais de ligação para anticorpos secundários, domínios de ligação a metais, caudas de epítopos). Em algumas modalidades, o grupo marcador é acoplado ao anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno através de braços espaçadores de vários comprimentos para reduzir o impedimento estérico potencial. Vários métodos para marcação de proteínas são conhecidos na técnica e podem ser usados.

[00211] Em outra modalidade, os anticorpos anti-PAC1 e fragmentos de ligação ao antígeno descritos aqui podem ser usados para se identificar uma célula ou células que expressam PAC1. Em uma modalidade específica, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é marcado com um grupo marcador e a ligação do anticorpo marcado ou fragmento de ligação ao antígeno a PAC1 é detectada. Os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno podem ser também usados em ensaios de imunoprecipitação em amostras biológicas. Em uma modalidade específica adicional, a ligação do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno a PAC1 é detectada *in vivo*. Em uma modalidade específica adicional, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno é isolado e medido usando técnicas conhecidas na técnica. Ver, por exemplo, Harlow e Lane, 1988, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Nova Iorque: Cold Spring Harbor (ed. 1991 e suplementos periódicos); John E. Coligan, ed., 1993, *Current Protocols In Immunology* Nova Iorque: John Wiley & Sons.

[00212] Os seguintes exemplos, incluindo as experiências conduzidas e os resultados alcançados, são proporcionados somente para propósitos ilustrativos e não são para serem considerados como limitando o escopo das reivindicações anexas.

EXEMPLOS

Exemplo 1. Desenho Guiado por Estrutura Cristalina de Anticorpos contra PAC1 Humano

[00213] A estrutura cristalina de um complexo entre o domínio extracelular (ECD) de PAC1 humano e o fragmento Fab de um anticorpo neutralizante anti-PAC1 humano (29G4v9) foi determinada. O ECD de PAC1 humano e o Fab anti-PAC1 foram separadamente purificados e depois complexados em conjunto na razão molar 1:1. A amostra foi subsequentemente passada sobre coluna de filtração em gel equilibrada em TRIS a 20 mM pH 7,5, NaCl a 50 mM, EDTA a 5 mM e concentrada até 35 mg/mL e filtrada.

[00214] As sequências para a cadeia pesada (compreendendo a região variável (VH), região constante CH1, charneira superior e local de clivagem de caspase III) e a cadeia leve (compreendendo a região variável (VL) e a região constante CL) do fragmento Fab são listadas em baixo. A sequência do construto de ECD de PAC1 humano é proporcionada em baixo e continha os aminoácidos 26 a 143 de PAC1 humana (SEQ ID N°: 1) menos a região entre os aminoácidos 89-109.

[00215] Sequência de aminoácidos para a cadeia pesada de Fab 29G4v9 (compreendida por região VH (aminoácidos: 1-120); região CH1 (aminoácidos: 121-218); região da charneira superior (aminoácidos 219-221) e local de clivagem de caspase III (222-226):

[00216] QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS
 RFAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISYDGGNKYY AESVKGRFTI
 SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TALFYCARGY DVLTGYPDYW
 GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTPPAVLQSS GLYSLSSVVT
 VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KGDEVD (SEQ ID N°: 2)

[00217] Sequência de aminoácidos para a cadeia leve de Fab 29G4v9 (compreendida por região VL (aminoácidos: 1-108) e região CL (aminoácidos: 109-214):

[00218] DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASQSIG RSLHWYQQKP
 GKAPKLLIKY ASQSLSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP
 EDFATYYCHQ SSRLPFTFGP GTKVDIKRTV AAPSVFIFPP
 SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RVEC (SEQ ID N°: 3)

[00219] Sequência de aminoácidos do construto de ECD de PAC1 humano:

[00220] GSMAHSDGIF KKEQAMCLEK IQRANELMGF
NDSSPGCPGM WDNITCWKPA HVGEMVLVSC PELFRIFNPD
QDMGVVSRNC TEDGWSEPPF HYFDACGFDE YESET (SEQ ID N°: 4)

[00221] O ECD de PAC1 humano purificado e o Fab anti-PAC1 foram inicialmente cocristalizados usando o método de difusão de vapor em gotas em repouso com telas comercialmente disponíveis. A condição cristalizada (Qiagen MPD Suite Screen # 61 (134561)) foi adicionalmente expandida usando o método de difusão de vapor suspenso. A proteína e o tampão de cristalização (Ácido Cítrico a 0,1 M, pH 4,0, MPD a 40%) foram misturados 1:1 em 1 μ L de gotas suspensas sobre uma solução de reservatório de tampão de cristalização a 4°C. Cristais em forma de bastão se formaram no espaço de várias semanas.

[00222] O cristal foi equilibrado no tampão de cristalização como crioprotetor e foi congelado em nitrogênio líquido para envio aos Lawrence Berkeley National Laboratories para coleta de dados. O conjunto de dados foi coletado no Advanced Light Source Synchrotron Beamline 5.0.2 em um Detector ADSC-Q315r CCD ($\lambda = 1,000 \text{ \AA}$). Os dados foram integrados e escalonados usando HKL2000 (Otwinowski e Minor, *Methods Enzymology*, Vol. 276, 307-326, 1997) e estavam 99,8% completos para 2,00 \AA com Rfusão de 0,081 (98,0% completos último invólucro 2,07-2,00 \AA com $I/\sigma = 2,35$). Os cristais pertencem ao grupo espacial ortorrômbico P21212 com dimensões de células unitárias de $a = 65,2 \text{ \AA}$, $b = 177,9 \text{ \AA}$, $c = 53,8 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$. A estrutura cristalina foi resolvida por substituição molecular usando PhaserMR (Winn *et al.*, *Acta Crystallogr., Sec. D: Biol. Crystallogr.*, Vol. 67: 235-242, 2011). Uma estrutura Fab patenteada foi usada como o primeiro modelo de investigação para se resolver o componente Fab anti-PAC1. A substituição molecular subsequente usou PDBID: 2JOD (Sun *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 104: 7875, 2007),

uma estrutura de RMN de ECD de PAC1 humano, como modelo inicial para se resolver o componente ECD de PAC1 humano. Existe uma molécula de ECD e uma molécula de Fab na unidade assimétrica. A estrutura foi refinada usando tanto Refmac5 (Winn *et al.*, Acta Crystallogr., Sec. D: Biol. Crystallogr., Vol. 67: 235-242, 2011; Murshudov *et al.*, Acta Crystallogr., Sec. D: Biol. Crystallogr., Vol. 67: 355-367, 2011) como Phenix.refine (Adams *et al.*, Acta Crystallogr., Sec. D: Biol. Crystallogr., Vol. 66: 213-221, 2010) e a construção do modelo foi realizada usando o programa gráfico Coot (Emsley e Cowtan, Acta Crystallogr., Sec. D: Biol. Crystallogr., Vol. 2004, 60: 2126-2132, 2004).

[00223] A estrutura do complexo ECD de PAC1 humano:Fab anti-PAC1 foi refinada até 2,00 Å com um fator R de 20% e Rlivre de 23%. Uma vista frontal e lateral da estrutura do complexo é mostrada nas Figuras 1A e 1B, respectivamente. A interação entre o Fab 29G4v9 e o ECD de PAC1 é compreendida por interações hidrofóbicas, eletrostáticas e de ligações de hidrogênio. A interação entre o Fab 29G4v9 e o ECD de PAC1 enterrou os valores da área superficial (1613 Å²) e complementaridade de forma (0,695) que são típicos para interações anticorpo-antígeno. Todos os aminoácidos no ECD de PAC1 que continham pelo menos um átomo diferente de hidrogênio a uma distância de 5 Å ou menos de um átomo diferente de hidrogênio no Fab 29G4v9 foram determinados como sendo os aminoácidos da interface nuclear no ECD de PAC1. As distâncias dos átomos foram calculadas com o programa PyMOL (DeLano, W.L. The PyMOL Molecular Graphics System. (Palo Alto, 2002)). Os aminoácidos da interface nuclear no ECD de PAC1 incluem Asp59, Asn60, I61, Arg116, Asn117, Thr119, Asp121, Gly122, Trp123, Ser124, Glu125, Pro126, Phe127, Pro128, His129, Tyr130, Phe131, Asp132 e Gly135 com os números de posição de aminoácidos em relação a SEQ ID N^o: 1.

[00224] A interface entre o Fab 29G4v9 e o ECD de PAC1 na estrutura cristalina foi analisada para se identificarem regiões onde as interações entre as duas moléculas eram subótimas. Com base na análise estrutural, mutações dos aminoácidos nas regiões variáveis de cadeias leve e pesada foram desenhadas para intensificar a interação em estas regiões entre o Fab e o ECD de PAC1 para melhorar a afinidade de ligação e/ou potência inibidora do anticorpo. Em particular, a análise da interação entre a cadeia leve de Fab e ECD de PAC1 revelou quatro regiões onde as mutações na cadeia leve de Fab podem possivelmente melhorar as interações com PAC1. Na zona 1 foi proposto que uma região contendo os aminoácidos de ECD de PAC1 Glu120 e Asp121, mutação de Gln27 na CDR1 de cadeia leve (SEQ ID Nº: 3) para lisina, tirosina ou arginina proporciona complementaridade de carga ou potencial de ligação de hidrogênio melhores com os aminoácidos de PAC1 Glu120 e Asp121 (Figura 2A). A zona 2 é uma região com potencial eletrostático positivo e foi proposto que a mutação de Ser28 na CDR1 de cadeia leve (SEQ ID Nº: 3) para glutamato proporciona complementaridade de carga melhor (Figura 2A). A Zona 3 é uma região hidrofóbica contendo o resíduo Phe127 de ECD de PAC1 e tem potencial de ligação de hidrogênio. Gly30, Arg31 e Ser32 na CDR1 de cadeia leve residem algo distantes da zona 3 (Figura 2A). Assim foi proposto que múltiplas mutações em estes três locais como resumido na Tabela 6 em baixo melhoraram as interações hidrofóbicas ou de ligação de hidrogênio entre estes três resíduos e esta zona do ECD de PAC1. Arg93 na cadeia leve CDR3 fica em uma bolsa de resíduos de PAC1 com potencial eletrostático negativo (zona 4; Figura 2B). No entanto, devido à geometria, Arg93 não forma nenhuma ligação de hidrogênio direta com resíduos de PAC1. Foi proposto que mutações de Arg93 na CDR3 de cadeia leve até glutamina, lisina, histidina ou asparagina proporcionam

complementaridade de carga ou potencial de ligação de hidrogênio alternativo com resíduos no ECD de PAC1 (Figura 2B).

[00225] A análise da interação entre a cadeia pesada de Fab 29G4v9 e o ECD de PAC1 revelou três regiões principais onde mutações na cadeia pesada de Fab podem melhorar as interações com o ECD de PAC1. Como mostrado na Figura 3A, a zona 5 engloba o aminoácido de PAC1 Phe131 e pode ser dividida em duas subzonas que residem em qualquer um dos lados de Phe131. Arg31 e Phe32 na CDR1 de cadeia pesada residem em estas subzonas e foi proposto que mutações em estes locais melhoraram as interações hidrofóbicas com o resíduo Phe131 de PAC1 ou proporcionam interações de complementaridade de carga alternativas. Ver Tabela 6 para lista de mutações. Na zona 6, que inclui os resíduos de ECD de PAC1 Asn60 e Ile61 (em relação a SEQ ID N°: 1), foi proposto que a mutação dos resíduos de CDR2 de cadeia pesada Tyr53, Asp54 e Gly56 melhora as interações hidrofóbicas ou proporciona ligação de hidrogênio alternativa com os resíduos de PAC1 Asn60 e Ile61 (Figura 3B). Na zona 7, uma região com resíduos hidrofóbicos e algum potencial eletrostático negativo, foi proposto que as mutações dos resíduos de CDR3 de cadeia pesada Val102, Leu103 e Thr104 como apresentado na Tabela 6 melhoram as interações hidrofóbicas ou proporcionam interações de ligação de hidrogênio alternativas (Figura 3C).

[00226] Um sumário das mutações específicas que foi proposto que melhoram a interação entre o anticorpo anti-PAC1 e o receptor de PAC1 humano com base na análise da estrutura cristalina do complexo Fab/ECD de PAC1 proporcionado na Tabela 6 em baixo.

Tabela 6. Sumário de Mutações com Base na Estrutura em Regiões Variáveis de Anticorpo contra PAC1

Posição de Aminoácido¹	Mutações
<i>Cadeia Leve</i>	
Gln27	Lys, Tyr, Arg
Ser28	Glu
Gly30	Leu, Val, Ile, Thr, Tyr, Phe, Met, Ala, His, Asn, Gln, Glu, Asp, Trp, Ser
Arg31	Phe, Tyr, Leu, Ser, Thr, Gln, Asn
Ser32	Leu, Thr, Ala, Met, Lys, Gln
Arg93	Gln, Lys, His, Asn
<i>Cadeia Pesada</i>	
Arg31	Leu, Tyr, Met, Ile, Lys
Phe32	Tyr, Lys, Gln
Tyr53	Gln, Leu, Ser
Asp54	Tyr, Gln, Asn
Gly56	Ser, Thr
Val102	Phe, Tyr, Trp, Leu, Thr, Ile, Met
Leu103	Asn, Gln, Phe, Met, Ser, Thr
Thr104	Ser

[00227] ¹As posições de aminoácidos para a cadeia leve são relativas a SEQ ID N°: 3 e as posições de aminoácidos para a cadeia pesada são relativas a SEQ ID N°: 2.

[00228] Adicionalmente às mutações desenhadas por análise dos aminoácidos em interação entre o Fab anti-PAC1 e o ECD de PAC1 humano como descrito acima, uma análise de maturação por afinidade *in silico* usando a estrutura cristalina foi também conduzida para se identificarem mutações adicionais para melhorar a afinidade de ligação e/ou potência inibidora do anticorpo anti-PAC1. Os resíduos de aminoácidos no Fab 29G4v9 envolvidos na ligação ao ECD de PAC1 humano foram identificados por inspeção visual da estrutura cristalina do complexo descrito acima. Estes resíduos da interface do anticorpo foram selecionados para mutação virtual até todos os outros aminoácidos exceto cisteína. O impacto da mutação para a interação de ligação anticorpo/ECD de PAC1 foi avaliado por cálculo da mudança na energia livre de ligação ($\Delta\Delta G_{\text{ligação}}$) após mutação de um resíduo em particular usando *software* de modelação molecular Discovery Studio da Biovia. Um valor negativo de $\Delta\Delta G_{\text{ligação}}$ indica que a mutação resulta em uma ligação mais forte ao ECD de PAC1 em comparação com a molécula parental. Estes cálculos identificaram aproximadamente 65 mutações que levaram ao valor negativo de $\Delta\Delta G_{\text{ligação}}$. Estas 65 mutações foram adicionalmente reduzidas até 50 (18 na cadeia leve e 32 na cadeia pesada) com base na inspeção visual e análise da estrutura "modelada" destas variantes com o ECD de PAC1. Estas 50 mutações que é previsto que aumentem a afinidade de ligação do anticorpo por PAC1 com base nos cálculos de energia livre de ligação são resumidas na Tabela 7 em baixo.

Tabela 7. Sumário de Mutações nas Regiões Variáveis de Anticorpo contra PAC1 Previstas a partir da Análise *In Silico*

Posição de Aminoácido¹	Mutações
<i>Cadeia Leve</i>	
Gln27	Lys, Tyr, Arg
Gly30	Arg
Ser32	Arg, Asn, His, Leu, Val
Ser91	Lys, Thr
Ser92	Gln, Ile
Leu94	Arg, His, Tyr
Phe96	Arg, Lys
<i>Cadeia Pesada</i>	
Phe32	His
Ala33	Ser
Ser52	Ile, Gln, Met
Asp54	Tyr, Gln, Asn, Ile, Leu
Gly55	Ala
Gly56	Arg, Asn, His, Tyr
Asn57	Arg, His, Lys, Tyr
Lys58	Glu
Glu62	Arg
Gly99	Ala
Tyr100	His
Val102	Ile
Leu103	Arg
Thr104	Ser, His
Gly105	Ser, Lys
Tyr106	Arg, Lys
Asp108	Arg

¹As posições de aminoácidos para a cadeia leve são relativas a SEQ ID N^o: 3 e as posições de aminoácidos para a cadeia pesada são relativas a SEQ ID N^o: 2.

[00229] A abordagem *in silico* resultou na identificação de mutações adicionais, tanto em termos de diferentes aminoácidos como diferentes posições dentro da cadeia leve e/ou pesada, em comparação com a análise baseada em estrutura.

[00230] As mutações descritas em este exemplo foram incorporadas em um anticorpo anti-PAC1 por produção recombinante e testadas quanto à capacidade de inibirem a ativação de PAC1 humano induzida por PACAP em um ensaio à base de células *in vitro* como descrito no Exemplo 3 aqui.

Exemplo 2. Maturação por Afinidade com Exibição em Levedura do Anticorpo Contra PAC1 Humano 29G4v10

[00231] Uma abordagem poderosa para maturação por afinidade envolve construção de bibliotecas exibidas em leveduras de mutantes de Fab de anticorpos e seleção quanto a aglutinantes melhorados através de separação de células assistida por fluorescência (FACS) (Figura 4). Para se gerarem anticorpos anti-PAC1 com potência inibidora melhorada, o anticorpo 29G4v10 (região VH da SEQ ID N°: 191; região VL da SEQ ID N°: 52) foi maturado quanto à afinidade por FACS de bibliotecas de Fab exibidas em leveduras. Os desenhos das bibliotecas foram guiados pela estrutura de cocristal resolvida descrita no Exemplo 1 do complexo entre ECD de PAC1 humano e Fab 29G4v9, as CDR do qual são quase idênticas àquelas de 29G4v10. A análise estrutural identificou inicialmente seis e sete posições de CDR dentro da cadeia leve (LC) e cadeia pesada (HC) para mutagênese, respectivamente, e sugeriu estratégias para intensificação da afinidade. Mutantes pontuais foram desenhados para se melhorarem as interações hidrofóbicas e complementaridade de carga e para proporcionarem interações de ligação de hidrogênio alternativas ao longo da interface. Ver Exemplo 1. Estes mutantes pontuais iniciaram uma abordagem de manipulação que envolveu rondas iterativas de produção,

caracterização e combinação racional de mutações benéficas. Os desenhos da biblioteca de leveduras procuraram complementar a abordagem linear descrita no Exemplo 1 por exploração mais abrangente as combinações de mutações entre as 13 posições e aumento da estratégia de diversificação em cada posição escolhida.

[00232] Ao se criarem bibliotecas separadas de LC e HC, as diversidades teóricas foram mantidas até um tamanho administrável de $< 10^7$. A biblioteca de LC foi desenhada para utilizar mutagênese de saturação com MIX19 em cinco das seis posições escolhidas (Gln27, Gly30, Arg31, Ser32 e Arg93 da SEQ ID N°: 52). MIX19 representa uma mistura de fosforamidita em trímero (códon) codificando todos os aminoácidos exceto cisteína. Na posição restante da cadeia leve (Ser28 da SEQ ID N°: 52) foi empregue mutação até serina, glutamato, alanina ou um códon de paragem. Para se explorarem todas as sete posições de HC (Arg31, Phe32, Tyr53, Gly56, Val102, Leu103 e Thr104 da SEQ ID N°: 191) em uma biblioteca desenhamos uma mistura customizada de nove códons (MIX9) para diversificação em cinco das sete posições de CDR de cadeia pesada (Arg31, Phe32, Tyr53, Val102 e Leu103 da SEQ ID N°: 191). O MIX9 customizado compreendia aminoácidos hidrofóbicos, aminoácidos básicos e dadores e aceitadores de ligação de hidrogênio (por exemplo, F, L, Y, M, Q, H, K, R e S). Importaneamente, o MIX9 customizado excluiu cisteína, asparagina e triptofano para minimizar a introdução de dificuldades de sequência que poderiam colocar riscos de manufatura a jusante. A mutação até glicina, alanina, serina e treonina foi realizada para as duas posições restantes de cadeia pesada (Gly56 e Thr104 da SEQ ID N°: 191). Em resumo, para esta primeira campanha, uma biblioteca de mutHC com uma diversidade teórica de $8,5 \times 10^6$ e uma biblioteca de mutLC com uma diversidade teórica de $9,9 \times 10^6$ foram desenhadas, e as

bibliotecas construídas sobreamostraram as diversidades teóricas em > 9 vezes.

[00233] As duas bibliotecas construídas de Fab mutHC e mutLC foram enriquecidas quanto à ligação ao ECD de PAC1 humano usando FACS, aumentando a estringência com cada ronda sucessiva por diminuição da concentração de ECD usada para ligação (Ronda 1: ECD de PAC1 a 30 nM; Ronda 2: ECD de PAC1 a 0,67 nM; e Ronda 3: ECD de PAC1 a 0,2 nM). Uma amostra de Fab 29G4v10-levedura identicamente tratada foi rotineiramente usada para separar especificamente clones de levedura exibindo ligação melhorada em relação ao Fab parental. Uma razão de ligação/exibição normalizada para cada clone foi calculada por divisão do sinal de ligação de fluorescência mediano para cada clone pelo sinal de exibição de fluorescência mediano para cada clone. Pela ronda 3, os aglutinantes melhorados foram enriquecidos a partir da biblioteca de mutHC, mas não da biblioteca de mutLC. Um rastreamento abreviado de ~200 clones de levedura do agrupamento de Ronda 3 de mutHC produziu 11 aglutinantes modestamente melhorados (Tabela 8). As variantes de afinidade melhorada foram produzidas recombinantemente e avaliadas quanto à atividade funcional *in vitro* como descrito no Exemplo 3. Felizmente, o local de isomerização de aspartato dentro do Fab parental 29G4v10, uma dificuldade potencial para a manufatura, foi remediado em todos estes 11 mutantes únicos.

Tabela 8. Aglutinantes Melhorados de Topo a partir de Rastreamento de Biblioteca de MutHC

ID de Ab Variante	Substituições no que diz respeito à sequência VH de 29G4v10 (SEQ ID Nº: 191) ¹			Dados de Rastreamento de Ligação em Levedura a PAC1 a 0,2 nM	
	CDR1 de HC	CDR2 de HC	CDR3 de HC	Sinal de Ligação/Sinal de Exibição (B/D) Normalizada	Razão B/D de Mutante vs. Tipo Selvagem
iPS:421855	R31K; F32Y	Y53F; D54K; G56S	V102L	0,40	1,86
iPS:421861	F32Y	D54Q	V102L	0,38	1,80
iPS:421867	R31H	Y53F; D54S; G56S	V102M	0,35	1,61
iPS:421873	R31K	D54R	V102L	0,42	1,95
iPS:421879	F32Y	D54S; G56A	V102L; T104S	0,33	1,56
iPS:421885	R31H; F32Y	Y53F; D54K; G56A	V102L	0,45	2,09
iPS:421891	R31H; F32Y	D54R; G56A	V102L	0,49	2,27
iPS:421897	R31H; F32Y	Y53F; D54Y; G56S	V102F	0,39	1,83
iPS:421903	R31H	Y53F; D54F	V102F	0,44	2,07
iPS:421909	R31H; F32Y	Y53F; D54M; G56T	V102F	0,43	2,01
iPS:421915	R31Y	Y53H; D54R; G56T	V102L; T104S	0,35	1,63
29G4v10 Tipo Selvagem	—	—	—	0,21	1,00

¹Não existiram mudanças na sequência da cadeia leve em relação ao anticorpo 29G4v10 para qualquer uma destas variantes.

[00234] Para se gerarem melhorias de afinidade adicionais, uma biblioteca com cadeias embaralhadas que combinava mutações enriquecidas a partir dos agrupamentos separados de mutHC e mutLC foi também construída. Para se melhorar a discriminação entre os clones de ligação de topo foi implementada uma estratégia de seleção rastreamento

dirigida pela velocidade de dissociação de ligação (Figura 5). As células de levedura exibindo os Fabs mutantes foram em primeiro lugar saturadas com ECD de PAC1 humano biotinilado e lavadas extensivamente antes de uma incubação prolongada em tampão contendo um grande excesso de ECD de PAC1 humano não marcado (até 24 horas). A incubação com PAC1 ECD humano não marcado, que ocorreu a temperaturas variando de 25°C a 37°C, tornou os eventos de dissociação das células irreversíveis. As células retendo a maioria da ligação a PAC1 biotinilado, exibindo deste modo a velocidade de dissociação mais lenta, foram isoladas por FACS após coloração com um conjugado de estreptavidina fluorescente (Figura 5). Os clones de levedura exibindo Fabs exibindo as velocidades de dissociação mais baixas foram as mais altamente fluorescentes.

[00235] Na separação dirigida pela velocidade de dissociação da biblioteca com cadeias embaralhadas, uma amostra de Fab 29G4v10-levedura identicamente tratada foi empregue para se isolarem especificamente células com maior ligação a PAC1 biotinilado após competição durante a noite com PAC1 não marcado. De dois agrupamentos coletados sob diferentes estringências de separação foram selecionados ~600 clones de levedura individuais usando o ensaio de velocidade de dissociação de ligação e foram identificados mais do que 190 clones com ligação a PAC1 restante mais elevada do que o Fab 29G4v10 parental. A especificidade da ligação destes clones promissores foi avaliada por confirmação de que não exista ligação dos clones aos ECD de receptores não relacionados (proteína de morte celular programada 1 (PD1) e receptor de polipeptídeo inibidor gástrico (GIPR)). Os mutantes contendo anomalias adicionais de cisteína, glicosilação ligada ao N, isomerização de aspartato, desamidação de asparagina e locais de oxidação de triptofano em relação à sequência inicial de 29G4v10 foram

também removidos durante o rastreamento. Os 30 mutantes de ligação de topo são mostrados na Tabela 9 com mudanças de sequência nas CDR do anticorpo 29G4v10 parental e a percentagem de ligação a ECD de PAC1 humana após o ensaio de velocidade de dissociação. A percentagem de associação mais elevada de ligação a ECD de PAC1 indica que os Fabs mutantes têm uma taxa de dissociação de ligação mais lenta.

Tabela 9. Aglutinantes Melhorados de Topo a partir de Rastreamento de Biblioteca com Cadeias Embaralhadas Dirigido por Velocidade de Dissociação

ID de Clone	Substituições no que diz respeito à sequência VH de 29G4v10 (SEQ ID N°: 191)			Substituições no que diz respeito à sequência VL de 29G4v10 (SEQ ID N°: 52)			Rastreamento Secundário: competição de velocidade de dissociação a 30°C	
	CDR1 de HC	CDR2 de HC	CDR3 de HC	CDR1 de LC	CDR2 de LC	CDR3 de LC	% de associação após velocidade de dissociação	Ligação a ECD de PCA1 Normalizada restante (mutante vs. variante de LC Q27K)
2_C11	R31Y; F32Y	D54S; G56S	V102L	Q27K; R31Q	—	—	77%	3,42
1_D07	R31F; F32Y	Y53S; D54F; G56S	V102L	Q27K; R31Q	—	—	56%	2,66
2_B10	R31H; F32Y	D54Q; G56S	V102L	Q27R; R31L; S32A	—	R93F	54%	2,79
2_G07	R31Y; F32Y	Y53H; D54Y; G56T	V102P	Q27K; R31Q	—	—	57%	2,41
1_H04	R31Y	Y53H; D54S; G56A	V102L; T104S	Q27K; R31Q	—	—	52%	2,37
1_F03	—	—	—	Q27K; R31W	—	—	47%	3,23
2_E08	—	—	—	Q27K; R31W	—	R93M	50%	2,29
1_F01	R31H	D54S	V102L	Q27R; R31L; S32A	—	R93M	50%	2,21
2_F10	R31H; F32Y	D54S	V102L; T104S	Q27K; G30W; R31K	—	—	46%	2,54
1_B08	R31Y; F32Y	Y53S; D54R; G56S	V102L	Q27K; S28E; G30M; R31S; S32L; L33H; ΔH34 ¹	—	R93M	50%	2,18
1_A11	—	—	—	Q27R; S28A; G30S; R31N; S32L; L33H; ΔH34 ¹	—	R93Y	43%	2,48
2_A10	R31Y; F32Y	Y53S; D54M; G56T	—	Q27K; S28A; G30W; R31H; S32N	—	R93M	55%	1,70
2_G10	R31M; F32Y	D54S; G56S	V102L	Q27K; R31Q	—	R93M	49%	2,07
2_E10	R31K; F32Y	D54M; G56A	V102L	Q27K; R31W	—	—	68%	1,53
2_C05	R31Y; F32Y	Y53S; D54R; G56S	V102L	Q27K; R31Q	—	R93M	48%	1,90

ID de Clone	Substituições no que diz respeito à sequência VH de 29G4v10 (SEQ ID N°: 191)			Substituições no que diz respeito à sequência VL de 29G4v10 (SEQ ID N°: 52)			Rastreamento Secundário: competição de velocidade de dissociação a 30°C	
	CDR1 de HC	CDR2 de HC	CDR3 de HC	CDR1 de LC	CDR2 de LC	CDR3 de LC	% de associação após velocidade de dissociação	Ligação a ECD de PCA1 Normalizada restante (mutante vs. variante de LC Q27K)
1_A09	R31K; F32Y	D54S; G56A	V102L	Q27K; R31Q	—	—	36%	2,38
2_C02	R31K; F32Y	Y53F; D54S; G56S	V102L; L103M	Q27K; R31W	—	R93M	41%	2,14
1_H06	F32Y	D54S; G56A	V102L; T104S	Q27K; S28A; R31F	—	R93F	38%	2,16
2_D01	—	—	V102L	Q27K; R31W	—	R93L	34%	2,10
2_B11	R31Y; F32Y	Y53H; D54S	V102L; T104S	Q27R; R31M	—	R93M	45%	1,53
2_F05	R31H; F32Y	D54S	V102L; T104S	Q27R; S28A; G30F; R31G; S32N	—	R93I	51%	1,54
1_F10	R31Y	Y53H; D54S; G56A	V102L; T104S	Q27K; S28A; G30W; R31H; S32N	—	R93M	39%	1,96
1_D05	R31Y; F32Y	Y53S; D54R; G56S	V102L	Q27H; S28A; G30Y; R31H; S32N	—	—	45%	1,82
1_E01	R31F	Y53S; D54H; G56T	V102L; L103M; T104S	Q27K; R31W	—	—	50%	1,39
2_H10	—	—	—	Q27R; S28A; G30F; R31G; S32N	—	R93M	53%	1,09
2_B08	—	D54S; G56S	V102L	Q27K; S28A; G30W; R31H; S32N	—	R93M	43%	1,91
1_A10	F32Y	Y53F; D54Q; G56S	V102L	Q27K; R31W	—	R93L	49%	1,65
1_B11	R31M	Y53H; D54R; G56T	V102L	Q27K; R31Q	—	—	44%	1,65
1_D04	R31H; F32Y	D54R; G56A	V102L	Q27K; R31Q	—	—	37%	2,12
1_C09	R31H; F32Y	Y53F; D54H	—	Q27K; R31Q	—	—	39%	1,80
29G4v10 Tipo Selvagem	—	—	—	—	—	—	25%	0,70
variante de VL Q27K	—	—	—	Q27K	—	—	22%	1,00

¹O resíduo de histidina na posição 34 em relação à sequência da região variável de cadeia leve de 29G4v10 (SEQ ID N°: 52) está deletado em estes mutantes.

[00236] Um conjunto de bibliotecas de segunda geração foi desenhado para se gerarem melhorias de afinidade adicionais. As bibliotecas da

primeira geração descritas acima focaram a diversificação em um subconjunto das posições CDR do anticorpo parental 29G4v10 que estavam dentro de 4,5 Å do ECD de PAC1 na estrutura cristalina (Exemplo 1). Para as bibliotecas de segunda geração foram exploradas mutagêneses em regiões que foram praticamente intocadas nas bibliotecas de primeira geração, tais como CDR2 e CDR3 da cadeia leve. Para várias posições já exploradas nas bibliotecas da primeira geração, as tendências de sequenciamento foram usadas para diversificar o conjunto limitado de mutações neutras/benéficas que haviam emergido após três rondas de separação. Finalmente, alguns resíduos estruturais enterrados que poderiam influenciar as conformações de CDR foram visados para diversificação limitada, com a estratégia de mutação favorecendo aminoácidos frequentemente encontrados na mesma posição em outras linhas germinativas de VH3 e VK3 humanas.

[00237] No total, quatro bibliotecas de Fab de segunda geração foram desenhadas para visarem 24 resíduos de CDR de cadeia pesada (aminoácidos 27, 29, 31-34, 49, 52-57, 70, 72, 77, 79, 98, 100-104 e 106 da SEQ ID N°: 191) e 17 resíduos de CDR de cadeia leve (aminoácidos 27, 28, 30-32, 34, 46, 49-54, 92-94 e 96 da SEQ ID N°: 52) para diversificação. A diversidade restrita em muitas posições visadas permitiu a interrogação de mais posições de CDR dentro de uma biblioteca e a co-otimização de HCDR1 com HCDR3 e LCDR1 com LCDR3. As quatro bibliotecas que foram construídas proporcionaram cobertura de 8-24x das diversidades teóricas variando de 7×10^6 a 1×10^7 .

[00238] As quatro bibliotecas de Fab construídas foram enriquecidas quanto à ligação a ECD de PAC1 humano usando FACS, como descrito acima. Pela Ronda 3, somente as bibliotecas de mutHCDR2 e mutLCDR1-LCDR3 originaram agrupamentos com ligação equivalente ou superior ao

anticorpo 29G4v10 parental. Portanto, estes dois agrupamentos foram levados adiante para se criar uma biblioteca com cadeias embaralhadas de mutH2/mutL1L3 para melhorias de afinidade adicionais. Para enriquecer quanto aos mutantes de afinidade mais elevada, 2B10, um clone de levedura com desempenho de topo das bibliotecas da primeira geração (Tabela 9), foi usado para definir portais de separação mais estridentes. Após uma competição de velocidade de dissociação durante a noite com PAC1 não marcado a 30°C ou 37°C, os clones de leveduras com velocidades de dissociação significativamente reduzidas em comparação com o clone 2B10 puderam ser separados. Um rastreamento limitado de ~200 clones revelou que ~100 tiveram velocidades de dissociação mais baixas do que 2B10, mas a maioria dos aglutinantes promissores continha uma potencial dificuldade de desamidação de asparagina dentro de HCDR2. A ligação não específica aos ECD de PD1 ou GIPR foi mínima para todos os clones rastreados. A aplicação de filtros de ligação e sequência estridentes originou dez mutantes de topo com ligação a PAC1 significativamente melhorada do que o clone 2B10 (percentagem de associação após competição durante a noite a 37°C >2x mais elevada) e sem quaisquer potenciais dificuldades de sequência (Tabela 10). As mudanças de sequência do anticorpo 29G4v10 parental para estes dez mutantes de topo e a percentagem de ligação a ECD de PAC1 humano após o ensaio de velocidade de dissociação a 30°C e 37°C são mostradas na Tabela 10. A percentagem de associação foi calculada como a ligação normalizada após ensaio de velocidade de dissociação dividida pela ligação normalizada sem o ensaio de velocidade de dissociação. A percentagem de associação mais elevada de ligação a ECD de PAC1 indica que os Fabs mutantes têm uma taxa de dissociação de ligação mais lenta.

Tabela 10. Aglutinantes Melhorados de Topo a partir de Rastreamento de Velocidade de Dissociação de Biblioteca com Cadeias Embaralhadas de Segunda Geração

ID de Clone	Substituições no que diz respeito à sequência VH de 29G4v10 (SEQ ID N°: 191)					Substituições no que diz respeito à sequência VL de 29G4v10 (SEQ ID N°: 52)			% de associação após rastreamento de velocidade de dissociação	
	CDR1 de HC	FR2 de HC	CDR2 de HC	FR3 de HC	CDR 3 de HC	CDR1 de LC	CDR 2 de LC	CDR 3 de LC	30°C	37°C
30_H10	—	—	D54S; G56A; N57F	I70V	—	Q27K; R31W	—	—	75,8%	63,6%
30_D05	—	A49G	S52N; D54R; G56H; N57G	I70V	—	Q27K; R31W	—	—	74,2%	57,9%
30_F08	—	A49G	S52T; D54T; N57A	—	—	Q27K; S28A; R31W	—	—	67,1%	54,6%
30_A05	—	A49G	S52N; D54F; G56D; N57A	—	—	Q27K; R31W	—	—	65,8%	50,5%
30_E08	—	A49G	S52N; Y53F; D54Q; G56T; N57T	—	—	Q27K; R31W	—	—	60,9%	46,5%
37_E09	—	A49G	D54S; G56D; N57L	I70V	—	Q27K; R31W	—	—	73,4%	49,2%
37_F04	—	A49G	Y53F; D54S; N57S	I70L	—	Q27K; R31W	—	—	73,0%	46,5%
37_B06	—	A49G	D54S; G56A; N57S	I70M	—	Q27K; R31W	—	—	68,6%	43,0%
37_H05	—	A49G	D54T; G56A; N57Q	I70M	—	Q27K; R31W	—	—	64,3%	40,2%
37_A11	—	A49G	D54T; G56Q; N57F	I70V	—	Q27K; R31Y	—	—	64,9%	36,6%
Controle 2_B10	R31H; F32Y	—	D54Q; G56S	—	V102 L	Q27R; R31L; S32A	—	R93F	53,0%	21,5%
29G4v10 Tipo Selvagem	—	—	—	—	—	—	—	—	10,4%	8,5%

[00239] Como mostrado na Tabela 10, todos estes dez mutantes de ligação de topo continham uma mutação Q27K em CDRL1 e todos exceto um continham uma mutação R31W em CDRL1. Todos os mutantes tinham mutações nas posições de aminoácidos D54 e N57 em CDRH2 e a maioria tinha também uma mutação na posição de aminoácidos G56 em CDRH2. Mutações conservativas nas posições de aminoácidos 49 e 70 nas regiões estrutural 2 (FR2) e estrutural 3 (FR3) de cadeia pesada, respectivamente, foram também observadas em muitos destes dez mutantes.

[00240] Em resumo, guiadas pela estrutura do ECD de PAC1 em

complexo com o Fab 29G4v9, uma variante intimamente relacionada dos anticorpos neutralizantes anti-PAC1 29G4v22 e 29G4v10, bibliotecas combinatoriais de mutantes 29G4v10 foram desenhadas e classificadas quanto à ligação melhorada ao ECD de PAC1. Para se isolarem os aglutinantes mais melhorados, as mutações enriquecidas foram combinadas através da construção de bibliotecas com CDR embaralhadas e/ou cadeias embaralhadas para seleção sob condições mais estridentes. Os rastreamentos de clones de Fab individuais de levedura após separação produziram aglutinantes melhorados para o ECD de PAC1 humano com velocidades de dissociação de ligação significativamente mais lentas em comparação com o anticorpo parental 29G4v10 e ligação não específica mínima. Um subconjunto das variantes de afinidade melhorada foi produzido recombinantemente e avaliadas quanto à atividade funcional *in vitro* como descrito no Exemplo 3.

Exemplo 3. Atividade Funcional *In Vitro* de Variantes de Anticorpo contra PAC1 Humano

[00241] Para se avaliar o efeito das mutações nas regiões variáveis de cadeias pesada e leve identificadas pela análise da estrutura de cocristal (Exemplo 1) ou das bibliotecas de exibição em levedura (Exemplo 2) na potência inibidora do anticorpo anti-PAC1, as variantes foram produzidas por métodos de expressão recombinante como anticorpos monoclonais bivalentes completos e/ou como fusões Fab-Fc monovalentes (por exemplo, região Fab fundida à região Fc de IgG dimérica) e avaliadas em um ensaio de cAMP à base de células como descrito em mais detalhe em baixo. As cadeias leves dos anticorpos monoclonais e fragmentos Fab compreenderam a região variável de cadeia leve da variante de anticorpo indicada fundida a uma região constante de cadeia leve capa humana tendo a sequência da SEQ ID N°: 318 ou SEQ ID N°: 319. As cadeias

pesadas dos anticorpos monoclonais e fusões Fab-Fc compreenderam a região variável de cadeia pesada da variante de anticorpo indicada fundida a uma região constante IgG1z humana estabilizada por dissulfeto, aglicosilada tendo a sequência da SEQ ID Nº: 325.

[00242] As sequências de variantes de anticorpo contra PAC1 foram geradas por mutagênese sítio-dirigida (SDM) ou por Montagem Golden Gate (GGA) em aqueles casos onde a SDM não foi bem-sucedida. A mutagênese sítio-dirigida utilizou iniciadores mutagênicos emparelhados que flanqueavam o local de mutação. As reações PCR de vetor inteiro foram levadas a cabo usando moldes de DNA de plasmídeo de fita dupla. Os iniciadores para todas as mutações desejadas em um clone particular foram combinados em uma mistura de iniciadores principais, com uma a várias mutações sendo incorporadas em uma reação individual. Após amplificação, o DNA de plasmídeo de molde foi removido por digestão com DpnI, uma endonuclease que cliva preferencialmente DNA metilado. O produto de SDM foi depois transformado em células competentes para crescimento e rastreamento por sequenciamento. As reações de SDM foram realizadas usando o Estojo QuikChange Lightning Multi Site-Directed Mutagenesis (Agilent) seguindo as instruções do fabricante.

[00243] Onde a SDM não foi bem-sucedida foi utilizada uma estratégia de clonagem alternativa. Brevemente, a GGA se baseou em enzimas de restrição Tipo II e T4 DNA ligase para cortar e ligar perfeitamente em conjunto múltiplos fragmentos de DNA. (Engler *et al.*, PLOS One, Vol. 3 (11): e3647, 2008). Em este exemplo, os múltiplos fragmentos de DNA consistiram em (i) uma sequência de ácidos nucleicos sintética (gBlock, Integrated DNA Technologies, Coralville, IA) codificando uma sequência de consenso de Kozak, uma sequência de peptídeo sinal e uma sequência de região variável de anticorpo; (ii) um fragmento de domínio constante de

anticorpo liberado a partir de um vetor Parts; e (iii) o esqueleto de vetor de expressão. As reações de GGA eram compostas por 10 ng de gBlock, 10 ng do vetor Part, 10 ng do vetor de expressão, 1 µL de 10x Tampão de Reação Fast Digest + ATP a 0,5 mM (Thermo Fisher, Waltham, MA), 0,5 µL de FastDigest Esp3I (Thermo Fisher, Waltham, MA), 1 µL de T4 DNA Ligase (5 U/µL, Thermo Fisher, Waltham, MA) e água até 10 µL. As reações foram realizadas ao longo de 15 ciclos consistindo em um passo de digestão de 2 minutos a 37°C e um passo de ligação de 3 minutos a 16°C. Os 15 ciclos foram seguidos por um passo final de digestão de 5 minutos a 37°C e um passo de inativação enzimática de 5 minutos a 80°C.

[00244] Após clonagem, os polipeptídeos de anticorpo PAC1 dos quais os 22 primeiros aminoácidos eram o peptídeo sinal VK1 (MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC; SEQ ID N°: 486) foram gerados por transfecção transiente de células 293 HEK com os cDNA correspondentes. As células a $1,5 \times 10^6$ células/mL foram transfectadas com DNA a 0,5 mg/L (PAC1 a 0,5 mg/L no vetor pTT5) ou (PAC1 a 0,1 mg/L no vetor pTT5 com vetor pTT5 vazio a 0,4 mg/L) (Durocher *et al.*, NRCC, Nucleic Acids. Res., Vol. 30: e9, 2002) com 4 mL de PEI/mg de DNA em meio F17 (Thermo Fisher). Yeastolate e glucose foram adicionados às culturas 1 hora após transfecção, e as células foram depois cultivadas em suspensão usando meio de expressão F17 suplementado com Kolliphor a 0,1%, L-glutamina a 6 mM e Geneticina a 50 µg/mL durante 6 dias após o que o meio condicionado foi coletado para purificação.

[00245] As variantes de anticorpo contra PAC1 foram purificadas a partir do meio condicionado usando cromatografia de afinidade com proteína A (MabSelect SuRe, GE Healthcare Life Sciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, RU) seguida por cromatografia de permuta catiônica (colunas SP Sepharose High Performance (SP HP) (GE Healthcare Life

Sciences). A concentração de proteína de cada agrupamento purificado foi determinada por absorvância UV a 280 nm (A280) usando um NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Rockford, Illinois, EUA). Os poços purificados foram dialisados contra 2 L de acetato de sódio a 10 mM, sacarose a 9%, pH 5,2 (A52Su) usando frascos de diálise Slide-A-Lyzer com MWCO de 20 kDa (Thermo Fisher Scientific) durante duas horas a 4°C com agitação suave em uma placa de agitação. O dialisado usado foi separado por decantação, foram adicionados 2 L frescos de A52Su e a diálise prosseguiu durante a noite. Após diálise, as amostras foram concentradas usando concentradores de ultrafiltração com MWCO de 30 kDa (Thermo Fisher Scientific) centrifugados a 2.000 x g em um rotor de balde rotativo até cada amostra ter aproximadamente 40 mg/mL com base em A280. Os produtos finais foram analisados quanto à pureza do pico principal usando eletroforese microcapilar Caliper LabChip GXII (PerkinElmer, Waltham, Massachusetts, EUA) e cromatografia de exclusão por tamanho usando uma coluna ACQUITY UPLC Protein BEH SEC, 200 Å, 4,6 x 300 mm (Waters Corporation, Milford, Massachusetts, EUA). O conteúdo de endotoxina foi medido usando um Endosafe-MCS (Charles River, Wilmington, Massachusetts, EUA) e cartuchos de PTS a 0,05 EU/mL (Charles River).

[00246] A atividade funcional dos anticorpos monoclonais ou proteínas de fusão Fab-Fc purificados foi avaliada usando um ensaio de atividade de cAMP do receptor de PAC1 à base de células. Tanto PACAP38 como PACAP27 são agonistas do receptor de PAC1, cuja ativação resulta em um aumento em cAMP intracelular. O ensaio empregou uma linha de células derivadas de neuroblastoma humano (SH-SY5Y; Biedler JL *et al.*, Cancer Res., Vol. 38: 3751-3757, 1978) obtida da ATCC (Número ATCC CRL-2266; "células CRL-2266"). As células CRL-2266 expressam o

receptor de PAC1 humano endogenamente (Monaghan *et al.*, J. Neurochem., Vol. 104 (1): 74-88, 2008). Adicionalmente, uma linha de células CHO expressando estavelmente o receptor de PAC1 de rato (Nº de Acesso GenBank NM_133511.2) ou o receptor de PAC1 de macaco-cinómologo (sequência de referência de NCBI XP_015303041.1) foi usada em vez das células CRL2266 para ensaios para se avaliar a reatividade cruzada entre espécies dos anticorpos anti-PAC1 ou fusões Fab-Fc nos receptores de PAC1 de rato e macaco-cinómologo. O estojo de ensaio LANCE Ultra cAMP (PerkinElmer, Boston, MA) foi usado para se medir a concentração de cAMP.

[00247] No dia do ensaio, as células CRL-2266 congeladas foram descongeladas a 37°C e foram lavadas uma vez com tampão de ensaio. 10 µL de suspensão de células contendo 2.000 células foram adicionados a 96 placas brancas de meia área. Após adição de 5 µL do anticorpo monoclonal variante anti-PAC1 ou proteína de fusão Fab-Fc (curva de resposta à dose de 10 pontos: gama de concentrações de 1 µM a 0,5 fM), a mistura foi incubada durante 30 min à temperatura ambiente. Depois, 5 µL de PACAP38 humano (concentração final de 10 pM) foram adicionados como um agonista e a mistura foi adicionalmente incubada durante 15 min à temperatura ambiente. Após estimulação com PACAP38 humano, 20 µL da mistura de detecção foram adicionados e incubados durante 45 minutos à temperatura ambiente. As placas foram lidas em instrumento EnVision (PerkinElmer, Boston, MA) no comprimento de onda de emissão 665 nm. Os dados foram processados e analisados por Prizm (GraphPad Software Inc.) para mostrar POC (percentagem de controle, na qual o controle é definido como a atividade do agonista usado no ensaio) em função da concentração de antagonista testado (por exemplo, anticorpo variante anti-PAC1 ou proteína de fusão Fab-Fc) e foram ajustados com curvas de

regressão não linear padrão para originar valores de IC50. A POC foi calculada como se segue:

a. $POC = 100 \times$

$$Em665 \text{ of } \frac{\text{Resposta agonista com antagonista} - \text{resposta celular sem agonista e antagonista}}{\text{Resposta agonista sem antagonista} - \text{resposta celular sem agonista e antagonista}}$$

[00248] Proteínas de fusão Fab-Fc monovalentes foram geradas com as mutações resumidas nas Tabelas 6 e 7 e testadas quanto à atividade funcional no ensaio de cAMP à base de células descrito acima. As proteínas de fusão Fab-Fc mutantes foram segregadas em dois grupos separados: mutações que melhoram a potência inibidora contra o receptor de PAC1 humano em comparação com a molécula parental e mutações caracterizadas como neutras (Tabela 11). As mutações foram caracterizadas como neutras se a mutação tivesse uma potência média menos do que 1,5x mais fraca que aquela da molécula parenteral e pelo menos uma medição de potência mais apertada do que a molécula parenteral na mesma operação.

Tabela 11. Potência inibidora *in vitro* de proteínas de fusão Fab mutante único-Fc

N.º de Proteína de Fusão Fab-Fc	Mutações ¹	IC ₅₀ (nM)
<i>Mutações com Potência Melhorada</i>		
molécula parental de fusão Fab-Fc 29G4v10	—	10,37
PL-45360	Q27K de LC	4,52
PL-45362	Q27R de LC	6,32
PL-45398	D54N de HC	1,78
PL-45399	D54I de HC	2,48
PL-45400	D54L de HC	3,11
PL-45405	D54Q de HC	3,46
PL-45397	D54Y de HC	3,62
PL-45406	G56R de HC	2,81
PL-45407	G56N de HC	7,98
PL-45408	G56H de HC	9,46
PL-45402	G56S de HC	9,49
PL-45415	E62R de HC	4,27
PL-45418	V102I de HC	9,68
<i>Mutações Neutras</i>		
molécula parental de fusão Fab-Fc 29G4v10	—	10,37
PL-45370	S91T de LC	15,19
PL-45377	L94R de LC	11,05
PL-45386	R31K de HC	12,12
PL-45401	G55A de HC	12,58
PL-45410	N57R de HC	11,63
PL-45420	T104H de HC	11,29
PL-45420	T104S de HC	13,36

¹As posições de aminoácidos para a cadeia leve (LC) são relativas a SEQ ID N.º: 52 e as posições de aminoácidos para a cadeia pesada (HC) são relativas a SEQ ID N.º: 191.

[00249] As mutações que proporcionaram aumentos na potência inibidora contra o receptor de PAC1 humano residem em três regiões distintas do espaço tridimensional na superfície do anticorpo. Uma segunda ronda de anticorpos variantes e proteínas de fusão Fab-Fc foi gerada por combinação de mutações em estas três regiões para proporcionar potencialmente aumentos adicionais na potência. Adicionalmente, algumas das mutações neutras foram incorporadas pois não era provável que tivessem um efeito significativo na ligação, mas podem proporcionar mecanismos para modificar as características biofísicas do anticorpo. As regiões variáveis contendo as mutações desejadas foram incorporadas em um anticorpo monoclonal bivalente tendo uma região Fc de IgG1 humana glicosilada e/ou uma proteína de fusão Fab-Fc monovalente. A região Fc do anticorpo IgG1 humano aglicosilado compreendeu a sequência de uma região Fc de IgG1z humano com as mutações N297G, R292C e V302C de acordo com a numeração de EU (SEQ ID N^o: 325). Os anticorpos variantes e proteínas de fusão Fab-Fc com combinações de mutações foram avaliados quanto à atividade funcional no ensaio de cAMP à base de células. Os resultados são mostrados na Tabela 12 em baixo.

Tabela 12. Potência inibidora *in vitro* de anticorpos variantes e proteínas de fusão Fab-Fc

ID. de Ab Variante	Substituições no que diz respeito à sequência VL de 29G4v10 (SEQ ID N°: 52)			Substituições no que diz respeito à sequência VH de 29G4v10 (SEQ ID N°: 191)			Atividade funcional de mAb (ligação bivalente ao alvo)			Atividade funcional de proteína de fusão Fab-Fc (ligação monovalente ao alvo)		
	CDR1 de LC	CDR2 de LC	CDR3 de LC	CDR1 de HC	CDR2 de HC	CDR3 de HC	IC ₅₀ (SD) em nM	Dimensão do aumento em relação ao parental (em placa) ¹	Dimensão do aumento em relação ao parental (média) ²	IC ₅₀ (SD) em nM	Dimensão do aumento em relação ao parental (em placa) ¹	Dimensão do aumento em relação ao parental (média) ²
iPS:420649	Q27K	—	—	—	D54N	—	0,18 (0,04)	6,4	4,3	0,71 (0,09)	10,5	12,9
iPS:420653	Q27K	—	—	—	D54I	—	0,18 (0,06)	6,4	4,3	0,99 (0,13)	8,1	9,2
iPS:420657	Q27K	—	—	—	D54Q	—	0,29 (0,05)	2,5	2,7	0,87 (0,23)	9,2	10,4
iPS:420661	Q27K	—	—	—	D54Y	—	0,21 (0,05)	3,4	3,7	1,83 (0,28)	4,4	5,0
iPS:420665	Q27K	—	—	—	G56R	—	0,44 (0,19)	1,7	1,8	1,94 (0,50)	4,1	4,7
iPS:420672	Q27K	—	—	—	G56N	—	1,04 (0,50)	0,7	0,7	3,17 (0,97)	2,5	2,9
iPS:420679	Q27K	—	—	—	E62R	—	0,47 (0,22)	1,6	1,7	1,34 (0,31)	6,0	6,8
iPS:420686	Q27K	—	—	—	—	V102I	0,78 (0,39)	0,9	1,0	1,92 (0,19)	4,2	4,7
iPS:420690	—	—	—	—	D54N; G56R	—	0,16 (0,02)	4,4	4,8	1,86 (0,17)	3,6	4,9
iPS:420697	—	—	—	—	D54I; G56R	—	0,20 (0,06)	3,4	4,0	1,48 (0,48)	4,5	6,1
iPS:420704	—	—	—	—	D54Q; G56R	—	0,18 (0,05)	3,7	4,4	2,00 (0,20)	3,4	4,5
iPS:420711	—	—	—	—	D54Y; G56R	—	0,45 (0,29)	1,5	1,7	3,45 (0,13)	1,9	2,6
iPS:420718	—	—	—	—	D54N; G56N	—	0,60 (0,21)	1,1	1,3	3,33 (0,63)	2,0	2,7
iPS:420725	—	—	—	—	D54I; G56N	—	0,56 (0,04)	1,2	1,4	4,06 (0,58)	1,7	2,2
iPS:420732	—	—	—	—	D54Q; G56N	—	0,74 (0,18)	0,9	1,1	1,82 (0,32)	3,7	5,0
iPS:420739	—	—	—	—	D54Y; G56N	—	0,63 (0,13)	1,1	1,2	2,76 (0,34)	2,9	3,3
iPS:420746	—	—	—	—	D54N; E62R	—	0,18 (0,04)	4,2	4,4	0,81 (0,13)	9,8	11,3
iPS:420753	—	—	—	—	D54I; E62R	—	0,16 (0,05)	4,8	5,0	1,55 (0,11)	5,1	5,9

248/279

iPS:420760	—	—	—	—	D54Q; E62R	—	0,32 (0,06)	2,4	2,5	2,70 (0,85)	2,9	3,4
iPS:420767	—	—	—	—	D54Y; E62R	—	ND	ND	ND	1,49 (0,54)	5,3	6,1
iPS:420774	—	—	—	—	D54N	V102I	0,69 (0,30)	1,1	1,1	1,04 (0,20)	7,6	8,7
iPS:420781	—	—	—	—	D54I	V102I	0,40 (0,05)	1,9	1,9	1,81 (0,43)	4,4	5,0
iPS:420788	—	—	—	—	D54Q	V102I	0,46 (0,17)	1,6	1,7	1,59 (0,83)	6,0	5,7
iPS:420795	—	—	—	—	D54Y	V102I	0,50 (0,09)	1,5	1,5	4,25 (1,91)	2,3	2,1
iPS:420802	—	—	—	—	G56R; E62R	—	0,17 (0,05)	3,9	4,6	1,51 (0,01)	6,4	6,0
iPS:420809	—	—	—	—	G56N; E62R	—	0,77 (0,20)	0,9	1,0	2,51 (0,28)	3,8	3,6
iPS:420816	—	—	—	—	G56R	V102I	0,50 (0,07)	1,3	1,6	2,44 (0,43)	3,9	3,7
iPS:420823	—	—	—	—	G56N	V102I	1,41 (0,42)	0,5	0,6	2,30 (0,42)	4,2	3,9
iPS:420830	—	—	—	—	E62R	V102I	0,91 (0,64)	0,7	0,9	1,73 (0,16)	5,5	5,3
iPS:420837	Q27K	—	—	—	D54N; G56R	—	0,21 (0,10)	3,2	3,7	0,67 (0,18)	12,4	13,5
iPS:420841	Q27K	—	—	—	D54I; G56R	—	0,14 (0,00)	6,1	5,6	0,69 (0,10)	12,0	13,1
iPS:420845	Q27K	—	—	—	D54Q; G56R	—	0,12 (0,04)	7,5	6,8	0,83 (0,14)	10,1	10,9
iPS:420849	Q27K	—	—	—	D54Y; G56R	—	0,22 (0,04)	4,0	3,6	1,73 (0,74)	4,8	5,2
iPS:420853	Q27K	—	—	—	D54N; G56N	—	0,39 (0,06)	2,2	2,0	1,93 (0,73)	4,3	4,7
iPS:420857	Q27K	—	—	—	D54I; G56N	—	0,47 (0,13)	1,8	1,7	1,94 (0,27)	4,3	4,7
iPS:420861	Q27K	—	—	—	D54Q; G56N	—	0,43 (0,01)	2,0	1,8	1,13 (0,37)	7,4	8,1
iPS:420865	Q27K	—	—	—	D54Y; G56N	—	0,39 (0,03)	2,2	2,0	3,23 (1,03)	4,1	2,8
iPS:420869	Q27K	—	—	—	D54N; E62R	—	ND	ND	ND	0,91 (0,06)	14,3	10,0
iPS:420873	Q27K	—	—	—	D54I; E62R	—	ND	ND	ND	1,34 (0,40)	9,8	6,8
iPS:420877	Q27K	—	—	—	D54Q; E62R	—	ND	ND	ND	1,64 (0,51)	8,0	5,5
iPS:420881	Q27K	—	—	—	D54Y; E62R	—	ND	ND	ND	1,33 (0,27)	9,8	6,8
iPS:420885	Q27K	—	—	—	D54N	V102I	0,15 (0,01)	3,7	5,4	1,18 (0,04)	11,1	7,7
iPS:420889	Q27K	—	—	—	D54I	V102I	0,16 (0,01)	3,4	4,9	1,87 (0,39)	7,0	4,8

iPS:420893	Q27K	—	—	—	D54Q	V102I	0,30 (0,08)	1,8	2,6	1,58 (0,33)	8,2	5,8
iPS:420897	Q27K	—	—	—	D54Y	V102I	0,49 (0,18)	1,1	1,6	4,05 (0,38)	3,2	2,2
iPS:420901	—	—	—	—	D54N; G56R; E62R	—	ND	ND	ND	2,06 (0,61)	6,3	4,4
iPS:420908	—	—	—	—	D54I; G56R; E62R	—	ND	ND	ND	1,46 (1,11)	8,9	6,2
iPS:420915	—	—	—	—	D54Q; G56R; E62R	—	ND	ND	ND	0,81 (0,20)	15,9	11,2
iPS:420922	—	—	—	—	D54Y; G56R; E62R	—	ND	ND	ND	1,01 (0,21)	12,9	9,0
iPS:420929	—	—	—	—	D54N; G56N; E62R	—	0,12 (0,00)	4,5	6,5	0,84 (0,27)	13,9	10,8
iPS:420936	—	—	—	—	D54I; G56N; E62R	—	0,16 (0,01)	3,4	4,9	1,89 (0,54)	6,2	4,8
iPS:420943	—	—	—	—	D54Q; G56N; E62R	—	0,17 (0,01)	3,8	4,7	3,62 (1,42)	3,2	2,5
iPS:420950	—	—	—	—	D54Y; G56N; E62R	—	0,30 (0,06)	2,1	2,6	3,45 (1,38)	3,4	2,6
iPS:420957	—	—	—	—	D54N; G56R	V102I	0,27 (0,01)	2,3	2,9	2,83 (1,54)	4,1	3,2
iPS:420964	—	—	—	—	D54I; G56R	V102I	0,37 (0,09)	1,7	2,1	2,86 (1,29)	4,1	3,2
iPS:420971	—	—	—	—	D54Q; G56R	V102I	0,22 (0,00)	2,8	3,5	3,52 (1,74)	3,3	2,6
iPS:420978	—	—	—	—	D54Y; G56R	V102I	0,28 (0,01)	2,3	2,8	5,24 (1,26)	2,7	1,7
iPS:420985	—	—	—	—	D54N; G56N	V102I	ND	ND	ND	2,86 (0,32)	4,9	3,2
iPS:420992	—	—	—	—	D54I; G56N	V102I	0,38 (0,07)	1,6	2,0	6,18 (0,84)	2,3	1,5
iPS:420999	—	—	—	—	D54Q; G56N	V102I	0,63 (0,18)	1,0	1,2	11,60 (1,89)	1,2	0,8
iPS:421006	—	—	—	—	D54Y; G56N	V102I	1,10 (0,17)	0,6	0,7	13,82 (1,13)	1,0	0,7
iPS:421013	—	—	—	—	G56R; E62R	V102I	0,32 (0,03)	2,0	2,4	2,07 (0,61)	6,8	4,4
iPS:421020	—	—	—	—	G56N; E62R	V102I	0,54 (0,01)	1,2	1,5	2,65 (0,53)	5,3	3,4
iPS:421027	Q27K	—	—	—	D54N; G56R; E62R	—	ND	ND	ND	0,91 (0,41)	12,5	10,0
iPS:421031	Q27K	—	—	—	D54I; G56R; E62R	—	ND	ND	ND	0,82 (0,31)	13,8	11,0
iPS:421035	Q27K	—	—	—	D54Q; G56R; E62R	—	ND	ND	ND	1,22 (0,29)	9,3	7,4
iPS:421039	Q27K	—	—	—	D54Y; G56R; E62R	—	ND	ND	ND	2,98 (2,17)	3,8	3,1
iPS:421043	Q27K	—	—	—	D54N; G56N; E62R	—	ND	ND	ND	1,44 (0,53)	7,9	6,3

iPS:421047	Q27K	—	—	—	D54I; G56N; E62R	—	0,10 (0,00)	6,5	8,1	1,29 (0,59)	8,8	7,1
iPS:421051	Q27K	—	—	—	D54Q; G56N; E62R	—	0,09 (0,01)	7,0	8,6	1,80 (0,99)	6,3	5,1
iPS:421055	Q27K	—	—	—	D54Y; G56N; E62R	—	0,43 (0,04)	1,6	1,8	1,06 (0,18)	7,7	8,6
iPS:421059	Q27K	—	—	—	D54N; G56R	V102I	0,10 (0,04)	6,8	7,8	1,01 (0,07)	8,1	9,0
iPS:421063	Q27K	—	—	—	D54I; G56R	V102I	0,23 (0,01)	3,0	3,4	1,12 (0,12)	7,3	8,1
iPS:421067	Q27K	—	—	—	D54Q; G56R	V102I	0,30 (0,04)	2,3	2,6	1,49 (0,43)	5,5	6,1
iPS:421071	Q27K	—	—	—	D54Y; G56R	V102I	0,30 (0,14)	2,3	2,6	1,18 (0,05)	6,9	7,7
iPS:421075	Q27K	—	—	—	D54N; G56N	V102I	ND	ND	ND	1,02 (0,21)	8,0	8,9
iPS:421079	Q27K	—	—	—	D54I; G56N	V102I	0,30 (0,07)	2,2	2,6	1,21 (0,04)	5,9	7,5
iPS:421083	Q27K	—	—	—	D54Q; G56N	V102I	0,51 (0,29)	1,3	1,5	1,73 (0,03)	4,1	5,2
iPS:421087	Q27K	—	—	—	D54Y; G56N	V102I	0,33 (0,05)	2,3	2,4	2,38 (0,63)	3,0	3,8
iPS:421091	—	—	—	—	D54N; G56R; E62R	V102I	0,07 (0,00)	11,4	11,7	1,41 (0,26)	5,1	6,5
iPS:421098	—	—	—	—	D54I; G56R; E62R	V102I	0,17 (0,01)	4,6	4,7	1,26 (0,14)	5,7	7,2
iPS:421105	—	—	—	—	D54Q; G56R; E62R	V102I	0,19 (0,04)	4,0	4,1	1,12 (0,17)	6,4	8,1
iPS:421112	—	—	—	—	D54Y; G56R; E62R	V102I	0,21 (0,01)	3,6	3,7	1,38 (0,33)	5,2	6,6
iPS:421119	—	—	—	—	D54N; G56N; E62R	V102I	0,21 (0,00)	3,6	3,7	1,20 (0,17)	9,6	7,6
iPS:421126	—	—	—	—	D54I; G56N; E62R	V102I	0,19 (0,01)	4,0	4,1	1,95 (0,14)	5,9	4,7
iPS:421133	—	—	—	—	D54Q; G56N; E62R	V102I	0,29 (0,05)	3,1	2,7	4,46 (1,18)	2,6	2,0
iPS:421140	—	—	—	—	D54Y; G56N; E62R	V102I	0,37 (0,04)	2,4	2,1	5,48 (1,06)	2,1	1,7
iPS:421147	Q27K	—	—	—	D54Y; G56N; E62R	V102I	1,15 (0,80)	0,8	0,7	1,81 (0,47)	6,4	5,0
iPS:421151	G30W	—	—	—	—	—	6,66 (2,26)	0,1	0,1	12,50 (3,25)	0,9	0,7
iPS:391478	S32N	—	—	—	—	—	6,16 (3,39)	0,1	0,1	36,74 (9,14)	0,3	0,2
iPS:421157	—	—	R93M	—	—	—	8,04 (3,91)	0,1	0,1	6,60 (1,31)	2,0	1,4
iPS:421163	—	—	—	R31H	—	—	14,01 (8,21)	0,1	0,1	4,99 (0,69)	2,6	1,8
iPS:391578	—	—	—	F32Y	—	—	2,68 (1,22)	0,3	0,3	4,91 (0,37)	2,7	1,9

iPS:421170	—	—	—	—	Y53F	—	3,18 (0,65)	0,2	0,2	4,56 (0,87)	2,9	2,0
iPS:421176	—	—	—	—	G56A	—	3,03 (0,57)	0,2	0,3	ND	ND	ND
iPS:421182	—	—	—	—	—	V102F	1,50 (0,72)	0,5	0,5	5,47 (0,37)	2,4	1,7
iPS:421189	Q27K; G30W	—	—	—	—	—	0,65 (0,31)	1,1	1,2	7,48 (0,45)	1,7	1,2
iPS:421195	Q27K; S32N	—	—	—	—	—	0,65 (0,24)	1,1	1,2	5,28 (0,46)	1,3	1,7
iPS:421201	Q27K	—	R93M	—	—	—	1,70 (0,37)	0,4	0,5	4,63 (0,88)	1,4	2,0
iPS:421207	Q27K	—	—	R31H	—	—	3,68 (0,64)	0,2	0,2	8,27 (1,17)	0,8	1,1
iPS:421211	Q27K	—	—	F32Y	—	—	1,67 (0,32)	0,4	0,5	4,25 (0,21)	1,6	2,1
iPS:421215	Q27K	—	—	—	Y53F	—	1,39 (0,21)	0,5	0,6	3,24 (0,20)	2,0	2,8
iPS:421219	Q27K	—	—	—	G56A	—	1,19 (0,51)	0,6	0,7	ND	ND	ND
iPS:421223	Q27K	—	—	—	—	V102F	0,60 (0,09)	1,2	1,3	6,30 (0,04)	1,1	1,4
iPS:421227	G30W	—	—	—	D54N	—	0,39 (0,06)	1,9	2,0	5,02 (1,29)	1,3	1,8
iPS:421231	S32N	—	—	—	D54N	—	0,51 (0,11)	1,7	1,5	6,39 (1,58)	1,1	1,4
iPS:421235	—	—	R93M	—	D54N	—	1,45 (0,18)	0,6	0,5	0,00 (0,00)	—	—
iPS:421239	—	—	—	R31H	D54N	—	3,87 (0,10)	0,2	0,2	4,28 (0,56)	1,6	2,1
iPS:421246	—	—	—	F32Y	D54N	—	0,64 (0,17)	1,3	1,2	3,36 (0,50)	2,1	2,7
iPS:421253	—	—	—	—	Y53F; D54N	—	0,38 (0,10)	2,3	2,0	2,88 (0,17)	2,4	3,2
iPS:421260	—	—	—	—	D54N; G56A	—	0,43 (0,16)	2,0	1,8	2,85 (0,12)	2,4	3,2
iPS:421267	—	—	—	—	D54N	V102F	0,23 (0,01)	4,0	3,5	3,51 (0,16)	2,0	2,6
iPS:421274	G30W	—	—	—	G56R	—	0,61 (0,04)	1,5	1,3	5,12 (0,45)	1,4	1,8
iPS:421278	S32N	—	—	—	G56R	—	0,90 (0,14)	1,0	0,9	11,96 (6,93)	1,1	0,8
iPS:421282	—	—	R93M	—	G56R	—	1,12 (0,25)	0,8	0,7	6,99 (0,40)	1,9	1,3
iPS:421286	—	—	—	R31H	G56R	—	2,92 (0,50)	0,3	0,3	4,11 (0,38)	3,2	2,2
iPS:421293	—	—	—	F32Y	G56R	—	0,91 (0,08)	1,0	0,9	4,30 (0,42)	3,1	2,1

iPS:421300	—	—	—	—	Y53F; G56R	—	1,10 (0,15)	0,8	0,7	4,05 (0,88)	3,3	2,2
iPS:421307	—	—	—	—	G56R	V102F	0,28 (0,02)	2,3	2,8	4,35 (0,04)	3,0	2,1
iPS:421314	G30W	—	—	—	E62R	—	0,52 (0,02)	1,2	1,5	5,09 (0,49)	2,6	1,8
iPS:421318	S32N	—	—	—	E62R	—	0,73 (0,16)	0,9	1,1	4,48 (0,28)	1,7	2,0
iPS:421322	—	—	R93M	—	E62R	—	1,23 (0,47)	0,5	0,6	3,49 (0,28)	2,2	2,6
iPS:421326	—	—	—	R31H	E62R	—	3,70 (0,28)	0,2	0,2	4,29 (0,81)	1,8	2,1
iPS:421333	—	—	—	F32Y	E62R	—	1,05 (0,08)	0,6	0,7	1,23 (0,10)	6,3	7,4
iPS:421340	—	—	—	—	Y53F; E62R	—	0,71 (0,21)	0,9	1,1	1,44 (0,01)	5,4	6,3
iPS:421347	—	—	—	—	G56A; E62R	—	0,71 (0,13)	1,1	1,1	1,32 (0,45)	5,9	6,9
iPS:421354	—	—	—	—	E62R	V102F	0,53 (0,01)	1,5	1,5	2,33 (0,67)	2,8	3,9
iPS:421361	G30W	—	—	—	—	V102I	1,29 (0,72)	0,6	0,6	2,11 (0,11)	3,1	4,3
iPS:421365	S32N	—	—	—	—	V102I	4,46 (0,43)	0,2	0,2	8,87 (0,57)	0,7	1,0
iPS:421369	—	—	R93M	—	—	V102I	6,43 (3,20)	0,1	0,1	4,58 (0,38)	1,4	2,0
iPS:421373	—	—	—	R31H	—	V102I	9,82 (0,36)	0,1	0,1	3,19 (0,13)	2,0	2,8
iPS:421380	—	—	—	F32Y	—	V102I	3,28 (0,59)	0,2	0,2	3,09 (0,40)	2,1	2,9
iPS:421387	—	—	—	—	Y53F	V102I	1,78 (0,32)	0,6	0,4	2,45 (0,21)	2,7	3,7
iPS:421394	—	—	—	—	G56A	V102I	2,36 (0,20)	0,4	0,3	1,65 (0,64)	4,0	5,5

¹Este valor representa a dimensão do aumento em IC₅₀ em comparação com o valor de IC₅₀ para a molécula parental 29G4v10 formatada como um mAb ou proteína de fusão Fab-Fc que foi operada em paralelo com cada molécula variante.

²Este valor representa a dimensão do aumento em IC₅₀ em comparação com o valor de IC₅₀ médio para a molécula parental 29G4v10 formatada como um mAb ou proteína de fusão Fab-Fc.

ND = não determinado

[00250] As maiores melhorias na potência foram observadas quando os anticorpos tinham uma mutação na posição Q27 (Q27K) na região variável de cadeia leve e uma mutação na posição D54 (D54I, D54Q ou D54N) e/ou posição G56 (G56R ou G56N) na região variável de cadeia pesada. Q27 na região variável de cadeia leve da SEQ ID N°: 52 corresponde à posição de aminoácido 29 na numeração de AHo. D54 e G56 na região variável de cadeia pesada da SEQ ID N°: 191 correspondem às posições de aminoácidos 61 e 66 na numeração de AHo, respectivamente. Um aminoácido básico, tal como lisina ou arginina, na posição Q27 na região variável de cadeia leve proporciona presumivelmente complementaridade de carga melhorada com os aminoácidos ácidos Glu120 e Asp121 no ECD de PAC1 (ver Zona 1 na Figura 2A). Os resíduos hidrofóbicos (por exemplo, isoleucina) ou resíduos hidrofílicos neutros (por exemplo, glutamina ou asparagina) na posição D54 na região variável de cadeia pesada e resíduos básicos (por exemplo, arginina) ou resíduos hidrofílicos neutros (por exemplo, asparagina) na posição G56 na região variável de cadeia pesada parecem melhorar a interação hidrofóbica ou ligação de hidrogênio com os resíduos de aminoácidos Asn60 e Ile61 no ECD de PAC1 (ver Zona 6 na Figura 3B).

[00251] Os onze mutantes de topo do rastreamento da biblioteca de MutHC (Tabela 8) foram formatados como anticorpos monoclonais IgG1 aglicosilados e moléculas Fab-Fc monovalentes como descrito acima para produção e teste funcional no ensaio de cAMP (Tabela 13). A ligação modestamente melhorada na levedura para este conjunto de variantes se traduziu em função melhorada de bloqueio do receptor de PAC1 para quatro de 11 mAbs e sete de 11 Fab-Fcs. Não obstante, como um anticorpo, o mutante iPS:421873 mostrou uma melhoria de cerca de 4 vezes na função de bloqueio de PAC1 em comparação com o anticorpo 29G4v10 parenteral. As classificações de atividade dos

mutantes foram amplamente consistentes ao longo dos dois formatos, com os Fab-Fcs mostrando consistentemente função mais fraca (valores de IC₅₀ mais elevados) do que os mAbs, presumivelmente devido à perda de avidéz.

Tabela 13. Potência inibidora *in vitro* de variantes do rastreamento de biblioteca de MutHC

ID. de Ab Variante	Substituições no que diz respeito à sequência VL de 29G4v10 (SEQ ID N°: 52)			Substituições no que diz respeito à sequência VH de 29G4v10 (SEQ ID N°: 191)			atividade funcional de mAb (ligação bivalente ao alvo)			atividade funcional de proteína de fusão Fab-Fc (ligação monovalente ao alvo)		
	CDR1 de LC	CDR2 de LC	CDR3 de LC	CDR1 de HC	CDR2 de HC	CDR3 de HC	IC ₅₀ (SD) em nM	Dimensão do aumento em relação ao parental (em placa) ¹	Dimensão do aumento em relação ao parental (média) ²	IC ₅₀ (SD) em nM	Dimensão do aumento em relação ao parental (em placa) ¹	Dimensão do aumento em relação ao parental (média) ²
iPS:421855	—	—	—	R31K; F32Y	Y53F; D54K G56S	V102L	0,55 (0,11)	1,8	1,4	1,30 (0,02)	5,1	7,0
iPS:421861	—	—	—	F32Y	D54Q	V102L	1,29 (0,22)	0,8	0,6	3,31 (0,66)	2,0	2,7
iPS:421867	—	—	—	R31H	Y53F; D54S; G56S	V102M	5,55 (0,49)	0,2	0,1	5,41 (0,25)	1,2	1,7
iPS:421873	—	—	—	R31K	D54R	V102L	0,25 (0,04)	3,9	3,1	1,27 (0,03)	5,2	7,1
iPS:421879	—	—	—	F32Y	D54S; G56A	V102L; T104S	1,60 (0,01)	0,6	0,5	2,06 (0,75)	3,2	4,4
iPS:421885	—	—	—	R31H; F32Y	Y53F; D54K; G56A	V102L	0,72 (0,14)	1,3	1,1	2,51 (0,58)	2,6	3,6
iPS:421891	—	—	—	R31H; F32Y	D54R; G56A	V102L	1,04 (0,09)	0,9	0,8	2,59 (0,24)	2,9	3,5
iPS:421897	—	—	—	R31H; F32Y	Y53F; D54Y; G56S	V102F	3,42 (0,41)	0,3	0,2	5,85 (0,71)	1,3	1,6
iPS:421903	—	—	—	R31H	Y53F; D54F	V102F	2,34 (0,98)	0,4	0,3	4,95 (0,23)	1,5	1,8
iPS:421909	—	—	—	R31H; F32Y	Y53F; D54M; G56T	V102F	4,10 (0,36)	0,2	0,2	5,01 (2,10)	1,5	1,8
iPS:421915	—	—	—	R31Y	Y53H; D54R; G56T	V102L; T104S	0,80 (0,00)	1,2	1,0	2,38 (0,69)	3,1	3,8

¹Este valor representa a dimensão do aumento em IC₅₀ em comparação com o valor de IC₅₀ para a molécula parental 29G4v10 formatada como um mAb ou proteína de fusão Fab-Fc que foi operada em paralelo com cada molécula variante.

²Este valor representa a dimensão do aumento em IC₅₀ em comparação com o valor de IC₅₀ médio para a molécula parental 29G4v10 formatada como um mAb ou proteína de fusão Fab-Fc.

[00252] Um subconjunto dos mutantes 29G4v10 das bibliotecas com cadeias embaralhadas (Tabelas 9 e 10) foi convertido em anticorpos monoclonais IgG1 aglicosilados e testado quanto à atividade funcional no ensaio de cAMP à base de células. Os resultados são mostrados na Tabela 14 em baixo.

Tabela 14. Potência inibidora in vitro de variantes de bibliotecas de exibição em levedura com cadeias embaralhadas

ID de Clone	ID. de Ab Variante	PAC1 Humano		PAC1 de Rato	
		IC ₅₀ (nM)	SD	IC (nM)	SD
30_D05	iPS:480711	0,07	0,00	0,17	0,02
37_F04	iPS:480706	0,42	0,01	0,66	0,08
37_A11	iPS:480713	0,50	0,05	1,22	0,40
37_H05	iPS:480705	0,53	0,25	1,16	0,34
37_B06	iPS:480707	0,59	0,01	1,17	0,26
30_H10	iPS:480708	0,62	0,02	1,06	0,13
30_F08	iPS:480709	0,77	0,17	1,82	0,97
30_E08	iPS:480712	0,83	0,33	1,68	0,92
37_E09	iPS:480704	1,36	0,05	2,74	1,05
30_A05	iPS:480710	1,61	0,20	3,53	1,00
1_D07	iPS:480716	2,51	0,43	5,22	2,08
2_C11	iPS:480715	3,63	1,04	7,37	2,73
2_G07	iPS:480717	3,92	0,86	10,77	0,73
2_B10	iPS:480714	10,15	2,12	41,05	23,77
anticorpo parental 29G4v10		0,75		84,50 ²	
controle 29G4v22 ¹		4,70		>1000	

¹29G4v22 é outro anticorpo neutralizante anti-PAC1 que partilha similaridade estrutural significativa com 29G4v10. As sequências de VL e VH para 29G4v22 são proporcionadas nas SEQ ID N^{os}: 53 e 192, respectivamente.

²Valor histórico obtido de um ensaio prévio e incluído para propósitos comparativos.

[00253] Quando formatados como anticorpos monoclonais (mAbs), os mutantes 29G4v10 da biblioteca com cadeias embaralhadas de

segunda geração (Tabela 10) eram antagonistas mais potentes de PAC1 do que os mutantes da biblioteca com cadeias embaralhadas de primeira geração (Tabela 9), sugerindo que a função de bloqueio de PAC1 intensificada está correlacionada com ligação melhorada e velocidades de dissociação de ligação mais lentas, em particular. No entanto, surpreendentemente, a maioria dos mutantes como mAbs era menos ativa do que o anticorpo iPS:421873, o mutante mais potente do rastreamento da biblioteca de mutHC (Tabela 13), apesar de sua ligação presumivelmente intensificada ao ECD de PAC1 humano. Não obstante, o mutante 30_D05 exibiu uma melhoria de cerca de 10 vezes e 67 vezes na função em comparação com o anticorpo parental 29G4v10 e o anticorpo de controle 29G4v22, respectivamente. Uma característica comum compartilhada pelos mAbs S8_30_D05 e iPS:421873 altamente potentes é a mutação D54R dentro de HCDR2, que está ausente em todos os outros mutantes de mAb menos potentes. Interessantemente, todas as variantes com maturação da afinidade exibem reatividade cruzada com o receptor de PAC1 de rato, em contraste com o anticorpo parental 29G4v10 e o anticorpo de controle 29G4v22 (Tabela 14).

Exemplo 4. Atividade Funcional *In Vivo* de Variantes de Anticorpo contra PAC1 Humano

[00254] Maxadilano é um peptídeo vasodilatador e um agonista do receptor de PAC1. Quando administrado intradermicamente, o maxadilano causa um aumento no fluxo sanguíneo dérmico local que pode ser medido por imagem com Doppler a *laser*. A inibição deste efeito por antagonistas de PAC1 (por exemplo, anticorpos anti-PAC1) pode servir como um modelo farmacodinâmico translacional do antagonismo da atividade biológica de PAC1. Um subconjunto das variantes de PAC1 que exibiram potência inibidora *in vitro* melhorada quando formatadas como anticorpos monoclonais do Exemplo 3 foi

testado quanto à eficácia na inibição da ativação do receptor de PAC1 *in vivo* por uso de um modelo de fluxo dérmico de rato.

Modelo Farmacodinâmico *in vivo*

[00255] Ratos Sprague Dawley machos ingênuos com 8 - 12 semanas de idade aquando do estudo foram adquiridos a partir dos Laboratórios Charles River. Todos os procedimentos em este exemplo foram conduzidos em conformidade com o Animal Welfare Act, o Guide for the Care and Use of Laboratory Animals e o Office of Laboratory Animal Welfare. Os animais foram alojados em grupos em alojamento microisolante ventilado, não estéril na instalação credenciadas pelo Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Committee (AAALAC) da Amgen. Os animais tiveram acesso ad libitum a ração peletizada (Harlan Teklad 2020X, Indianapolis, IN) e água (osmose reversa gerada no local) através de sistema de rega automática.

[00256] O subconjunto de anticorpos anti-PAC1 foi testado em um modelo farmacodinâmico (PD) induzido por maxadilano do aumento do fluxo sanguíneo dérmico (MIIBF) de rato com uma imagem com Doppler a laser. Uma solução de dosagem de maxadilano (Bachem, H6734.0500) foi preparada fresca diariamente por diluição da solução de estoque de maxadilano (0,5 mg/mL) em 1X solução salina tamponada com fosfato (PBS) até uma concentração final de 0,5 µg/mL. Todos os anticorpos (Abs) anti-PAC1 foram preparados em acetato de sódio a 10 mM, sacarose a 9%, pH 5,2 (A52Su) a diferentes concentrações, dependendo da dose requerida para a experiência e administrados através de uma única injeção de bólus i.v. um dia antes da medição do fluxo sanguíneo dérmico (DBF) pela imagem com Doppler a laser.

[00257] Um imageador de Doppler a laser (LDI-2, Moor Instruments, Ltd, Wilmington, DE) foi usado para se medir o DBF em um pedaço de pele raspado do abdômen de rato usando um feixe de laser de baixa

potência gerado por uma lâmpada de hélio-néon de 633 nm. A resolução da medição foi 0,2 a 2 mm, com uma distância de varredura entre a abertura do instrumento e a superfície do tecido de 30 cm. O DBF foi medido e expresso como % de mudança a partir da linha de base $[100 \times (\text{fluxo pós-maxadilano} - \text{fluxo de linha de base individual})/\text{fluxo de linha de base individual}]$ ou % de inibição de DBF $[\text{Média da \% de mudança de veículo a partir da BL} - \% \text{ de mudança de rato tratado com anticorpo individual a partir da BL}]/\text{Média da \% de mudança de veículo a partir da BL}]$ para se quantificar a magnitude do efeito do anticorpo.

[00258] No dia do teste, após anestesia com propofol, a área abdominal do rato foi raspada e cada animal foi colocado em um decúbito dorsal em uma almofada de água quente circulante com temperatura controlada para se manter uma temperatura corporal estável durante o estudo. Após um período de estabilização de 10 a 15 minutos, um anel em O de borracha (diâmetro interno de 0,925 cm, O-Rings West, Seattle, WA) foi colocado no abdômen do rato (sem o posicionar diretamente sobre um vaso sanguíneo visível). Após a colocação do anel em O na área selecionada foi realizada uma medição de DBF da linha de base (BL). Após a varredura de BL, o agonista de PAC1 maxadilano foi administrado por injeção intradérmica (20 μ L de 0,5 μ g/mL) no centro do anel em O. O DBF foi medido 30 min após injeção de maxadilano ou $24 \pm 1,5$ horas após tratamento com anticorpo. O anel em O define a área de interesse na qual o DBF foi analisado.

[00259] Todos os resultados da DBF foram expressos como a média \pm SEM. Uma ANOVA de uma via seguida pelo Teste de Comparação Múltipla (MCT) de Dunnett foi usada para se avaliar a significância estatística dos efeitos de Ab contra PAC1 em relação ao tratamento com veículo. Um valor p de $< 0,05$ foi usado para se determinar a significância entre dois grupos.

Avaliação de rastreamento de dose intravenosa (i.v.) única

[00260] Os ratos foram pré-tratados com um de 7 anticorpos anti-PAC1 diferentes (420653, 420845, 420943, 421873, 420889 (PL-50347), 421091 (PL-50350) e 421051 (PL-50351)) 24 horas antes do desafio com maxadilano (20 µL de 0,5 µg/mL) a uma dose de 0,1 mg/kg ou 0,3 mg/kg, o que resultou em uma redução no MIIBF em comparação com o grupo tratado com veículo (A52Su). Após 30 min de tratamento pós-maxadilano existiu uma inibição estatisticamente significativa no MIIBF a 0,3 mg/kg em comparação com o grupo com veículo para cinco dos sete anticorpos testados (Figura 6). A concentração terminal no soro às 24 ± 1,5 horas para seis dos sete anticorpos está listada na Tabela 15 em baixo.

Tabela 15. Concentrações terminais no soro para estudo de injeção única (rastreamento)

ID. de Anticorpo	Dose (mg/kg)	
	0,1	0,3
420653 (PL-50345)	2,0 ± 0,8	8,9 ± 2,5
420845 (PL-50346)	1,2 ± 0,3	6,4 ± 0,8
420889 (PL-50347)	5,5 ± 3,1	10,7 ± 1,7
420943 (PL-50348)	1,6 ± 0,4	8,9 ± 1,8
421873 (PL-50349)	1,1 ± 0,3	4,4 ± 0,4
421091 (PL-50350)	1,0 ± 0,1	3,0 ± 0,1

Avaliação da resposta à dose

[00261] Os ratos foram pré-tratados com 4 anticorpos anti-PAC1 diferentes (420653, 420845, 420943 e 421873) 24 horas antes do desafio com maxadilano (20 µL de 0,5 µg/mL) em uma dose variando de 0,01 mg/kg a 30 mg/kg. Foi observada uma redução dependente da dose de MIIBF em comparação com o grupo tratado com veículo para cada um dos quatro anticorpos (Figuras 7A-7D). O Ab 420653 produziu um efeito significativo a uma dose tão baixa quanto 0,06 mg/kg com

efeitos inibidores de 44%, 68%, 86%, 95% e 101% a 0,06, 0,1, 0,3, 1 e 3 mg/kg, respectivamente (Figura 7A). O Ab 420845 produziu um efeito significativo a 0,3, 1 e 3 mg/kg com inibição de 79%, 102% e 107%, respectivamente (Figura 7B). Os Ab 420943 e 421873 foram ligeiramente menos potentes do que Ab 420845 e Ab 420653, mas ainda produziam um efeito inibidor significativo a 1 mg/kg. A % de inibição em DBF para Ab 420943 foi 56%, 46%, 52% e 81% a 1, 3, 10, 30 mg/kg, respectivamente (Figura 7C). A % de inibição em DBF para Ab 421873 foi 34%, 55%, 72% e 100% a 1, 3, 10 e 30 mg/kg, respectivamente (Figura 7D).

[00262] Os resultados das experiências descritas em este exemplo mostram que os anticorpos que inibem potentemente a ativação do receptor de PAC1 induzida por ligante *in vitro* também inibem a ativação do receptor de PAC1 *in vivo* como avaliado pelo ensaio de fluxo sanguíneo dérmico, um modelo de vasodilatação mediada por PAC1.

Exemplo 5. Características Farmacocinéticas de Variantes de Anticorpo contra PAC1 Humano

[00263] Estudos farmacocinéticos (PK) preliminares de quatro anticorpos anti-PAC1 (420653, 420845, 420943 e 421873) foram conduzidos com ratos Sprague-Dawley machos ingênuos e macacos-cinómólogos machos ingênuos. O anticorpo parental 29G4v10 ou o anticorpo 29G4v22 estruturalmente relacionado (VL compreendendo SEQ ID N^o: 53 e VH compreendendo SEQ ID N^o: 192) foi avaliado como um controle. Os anticorpos de teste foram doseados para se estudarem animais por administração intravenosa em bólus. Amostras de sangue foram coletadas em pontos temporais especificados pós-dose e processadas até soro. Todas as amostras de soro foram armazenadas a aproximadamente -70°C (\pm 10°C) até serem transferidas para análise subsequente.

[00264] Para se medir a quantidade de anticorpo em teste em

amostras de soro de ratos e macacos-cinomólogos após dosagem, um ensaio imunossorvente ligado a enzimas (ELISA) colorimétrico foi desenvolvido usando anticorpos monoclonais (mAb) murinos dirigidos contra Fc de IgG humana (Amgen, Inc., CA, EUA). As placas de microtitulação foram revestidas com um mAb anti-Fc humano de murino a 2 µg/mL. As placas de microtitulação revestidas foram bloqueadas com I-block (Applied Biosystems, CA, EUA). Os padrões de ensaio (STD) e os controles de qualidade (QC) foram preparados por enriquecimento do anticorpo em teste em soro a 100% das espécies estudadas. Os STD, QC, amostras em branco e estudo foram diluídas 1:30 em tampão de ensaio (1X PBS com NaCl a 1 M, BSA a 1% e Tween 20 a 0,5%). Os STD, QC, amostras em branco e estudo diluídas foram incubadas nas placas de microtitulação revestidas durante uma hora a 25°C sem agitação. Após um passo de lavagem, um mAb anti-Fc humano de murino conjugado com peroxidase de rábano-silvestre (HRP) a 30 ng/mL em tampão de ensaio foi adicionado às placas de microtitulação e incubado durante uma hora a 25°C sem agitação. Após um passo final de lavagem, uma solução de substrato de peróxido de tetrametilbenzidina (TMB) (KPL Inc., MD, EUA) foi adicionada às placas de microtitulação. Na presença de HRP, TMB produziu um sinal colorimétrico que era proporcional à quantidade de Fc humano ligado presente nos STD, QC e amostras do estudo. A duração do desenvolvimento da cor foi dependente do analito e foi parada por adição de ácido sulfúrico a 2 N. A densidade óptica (DO) foi medida a 450 nm com referência a 650 nm utilizando um leitor de placas de microtitulação SpectraMax 340PC (Molecular Devices, CA, EUA) e software SoftMax Pro. Os dados do ensaio foram regredidos usando um modelo de regressão logística (autoestimativa) com um fator de ponderação de 1/y. A gama dinâmica do ensaio foi de 20 ng/mL a 2000 ng/mL.

[00265] Para os estudos PK tanto em rato como em macaco-cinomólogo foi realizada análise não compartimental em dados de concentração no soro-tempo nominal individuais usando Phoenix® WinNonlin® (versão 6.4; Certara, NJ, EUA). Os valores de concentração individuais menores do que o limite inferior de quantificação (LLOQ, 20 ng/mL) foram relatados como abaixo do limite de quantificação (BQL) e ajustados para zero para o cálculo das estatísticas resumidas. Os valores de concentração médios menores do que o LLOQ não foram relatados ou representados graficamente. Todos os valores de concentração menores do que o LLOQ foram excluídos da análise não compartimental. Doses nominais e tempos de amostragem nominais foram usados para análise PK. Os seguintes parâmetros PK foram estimados:

[00266] O valor da concentração inicial (C_0) após administração intravenosa foi estimado por retroextrapolação para o tempo zero usando os 2 primeiros valores de concentração em declínio observados.

[00267] A área sob a curva de concentração-tempo a partir do tempo zero até ao infinito (AUC_{inf}) foi calculada pelo método trapezoidal linear.

[00268] A meia-vida de fase terminal ($t_{1/2,z}$) foi calculada como $\ln 2/\lambda_z$. λ_z é a constante de velocidade de primeira ordem do fármaco associada à porção terminal da curva.

[00269] A eliminação sistêmica (CL) foi calculada como: $CL = \text{Dose}/AUC_{inf}$ após administração intravenosa

[00270] O volume de distribuição no estado estável (V_{ss}) foi estimado como: $V_{ss} = CL \times MRT_{inf}$ (tempo de residência médio a partir do tempo zero até ao infinito)

[00271] Um resumo da potência inibidora *in vitro* dos quatro anticorpos bem como do anticorpo parental 29G4v10 e do anticorpo de

controle 29G4v22 contra o PAC1 humano, PAC1 de rato e PAC1 de cino é proporcionado na Tabela 16 em baixo. Os anticorpos foram avaliados quanto à capacidade de inibirem a ativação do receptor de PAC1 de diferentes espécies induzida por ligante (PACAP38 ou maxadilano) usando o ensaio de cAMP descrito no Exemplo 3.

Tabela 16. Sumário de Potência Inibidora *In Vitro* para Anticorpos Variantes contra PAC1

ID do Anticorpo	PAC1 Humano (nM)		PAC1 de Cino (nM)		PAC1 de Rato (nM)	
	PACAP 38 (n = 3)	Maxadilano (n = 3)	PACAP38 (n = 3)	Maxadilano (n = 3)	PACA P38 (n = 3)	Maxadilano (n = 2)
420653	0,24	0,13	0,13	0,10	0,21	0,19
420845	0,09	0,09	0,08	0,09	0,11	0,07
420943	0,37	0,20	0,21	0,17	5,66	0,69
421873	0,24	0,10	0,12	0,10	0,23	0,06
29G4v22	4,70	1,60	1,11	1,00	>1000	580
29G4v10	0,75	—	0,33	—	84,5	8,75

[00272] Os ratos receberam intravenosamente um dos quatro anticorpos a uma dose de 1 mg/kg, 5 mg/kg e 25 mg/kg. Amostras de sangue foram coletadas em vários pontos temporais após dosagem e a concentração de anticorpo foi medida em amostras de soro em cada um dos pontos temporais usando o ensaio ELISA descrito acima. Os parâmetros farmacocinéticos para o estudo em ratos são resumidos na Tabela 17 em baixo e os perfis de concentração no soro-tempo para cada uma das doses são mostrados nas Figuras 8A-8C.

Tabela 17. Sumário de Parâmetros PK para Anticorpos Variantes Contra PAC1 em Ratos

ID do Anticorpo	Dose IV (mg/kg)	n	C ₀ (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg*h/mL)	V _{ss} (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	t _{1/2,z} (h)
420653	1	3	19,6	467	100	2,16	35,3
	5	3	87,1	2600	218	2,05	70,5
	25	2	462	16900	236	1,48	130
420845	1	3	15,7	305	141	3,28	42,2
	5	3	104	2420	171	2,08	73,2
	25	2	525	14800	179	1,69	100
420943	1	3	17,4	441	129	2,28	51,3
	5	3	101	2900	184	1,75	79,3
	25	2	490	13600	191	1,83	67,9
421873	1	3	11,2	179	156	5,88	27,9
	5	3	64,2	1100	424	4,73	110
	25	2	341	5300	383	4,73	96,8

[00273] Os macacos-cinómólogos receberam intravenosamente um dos quatro anticorpos a uma dose de 10 mg/kg. Amostras de sangue foram coletadas em vários pontos temporais após dosagem e a concentração de anticorpo foi medida em amostras de soro em cada um dos pontos temporais usando o ensaio ELISA descrito acima. Os parâmetros farmacocinéticos para o estudo em macacos-cinómólogos são resumidos na Tabela 18 em baixo e os perfis de concentração no soro-tempo são mostrados na Figura 9. O perfil PK do anticorpo 29G4v22 é mostrado para comparação.

Tabela 18. Sumário de Parâmetros PK para Anticorpos Variantes Contra PAC1 em Macacos-Cinomólogos

ID do Anticorpo	n	C ₀ (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg*h/mL)	V _{ss} (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	t _{1/2,z} (h)
420653	3	274	14800	110	0,692	134
420845	3	314	4870	126	2,09	85,3
420943	3	240	10000	126	1,00	107
421873	3	245	11800	96,7	0,849	92,6
29G4v22	6	312	24000	43,3	0,443	70,3

[00274] A esta dose, todos os quatro anticorpos variantes contra PAC1 tiveram uma meia-vida no soro mais longa do que o anticorpo de controle 29G4v22. Interessantemente, embora todos os quatro anticorpos variantes contra PAC1 tivessem exibido maior potência inibidora *in vitro* contra o receptor de PAC1 em comparação com o anticorpo de controle 29G4v22 (Tabela 16), o perfil PK para algumas das variantes foi menos favorável em macacos-cinomólogos. Por exemplo, o Ab 420845 teve uma taxa de eliminação mais rápida e menor exposição global em comparação com o anticorpo de controle 29G4v22. No entanto, o Ab 420653 tinha um perfil PK comparável àquele do anticorpo de controle 29G4v22 (Figura 9), sugerindo que o Ab 420653 poderia ser administrado a uma dose mais baixa à mesma frequência de dosagem para alcançar um efeito farmacológico similar.

Exemplo 6. Maturação por Afinidade com Exibição em Levedura do Anticorpo Contra PAC1 Humano 19H8

[00275] Para se gerarem anticorpos anti-PAC1 adicionais com potência inibidora melhorada, o anticorpo 19H8 (região VH da SEQ ID N^o: 296; região VL da SEQ ID N^o: 67) foi maturado por afinidade por FACS de bibliotecas de Fab exibidas em levedura usando os métodos descritos no Exemplo 2. O anticorpo 19H8 é estruturalmente diverso dos anticorpos 29G4v9, 29G4v10 e 29G4v22, mas também exibe atividade neutralizante muito potente contra o receptor de PAC1 humano.

[00276] Como não estava disponível informação estrutural cristalina para o complexo ECD de PAC1-Fab 19H8, um modelo de homologia foi gerado para se identificarem os resíduos expostos à superfície dentro de cada alça de CDR. Como é esperado que o ECD de PAC1 faça contatos diretos com resíduos de CDR expostos à superfície foi colocada a hipótese de que a mudança da natureza destes contatos ou criação de novos contatos através de mutagênese abrangente poderia levar a ligação melhorada do anticorpo ao ECD de PAC1. Para se restringirem as diversidades teóricas de cada biblioteca até 106-107 gerenciável, até cinco posições por CDR foram identificadas para mutagênese de saturação com MIX19 e uma biblioteca separada por CDR foi construída. Devido a preocupações dizendo respeito à precisão das conformações de alças de CDRH3 modeladas, os resíduos mais expostos a solventes dentro desta alça não puderam ser confiavelmente identificados. Portanto foi considerada a diversificação em oito dos 11 resíduos de CDR dentro de CDRH3, excluindo os resíduos no início e final da alça. Para reduzir o número de posições para mutagênese de saturação até cinco, os dois triptofanos e uma fenilalanina dentro de CDRH3 foram evitados, pois os resíduos aromáticos são frequentemente mediadores críticos das interações proteína-proteína. No total, seis bibliotecas de Fab de CDR individuais foram desenhadas para visarem 16 resíduos de CDR de cadeia pesada e 15 de cadeia leve para diversificação, e as bibliotecas construídas sobreamostraram as diversidades teóricas em 4,5 a 46 vezes. Um resumo das posições visadas para cada biblioteca de CDR é proporcionado em baixo:

[00277] Bibliotecas de CDR de cadeia pesada (posições de aminoácidos em relação a SEQ ID Nº: 296):

[00278] biblioteca de CDRH1: Asp27 (localizada adjacente a CDRH1 em FR1), Ser31, Asn32, Ser33 e Thr35

[00279] biblioteca de CDRH2: Tyr54, Tyr55, Ser57, Lys58, Ser60 e His62

[00280] biblioteca de CDRH3: Thr103, Lys105, Gln106, Leu107 e Leu110

[00281] Bibliotecas de CDR de cadeia leve (posições de aminoácidos em relação a SEQ ID Nº: 67):

[00282] biblioteca de CDRL1: Ser28, Ser30, Arg31, Tyr32 e Asn34

[00283] biblioteca de CDRL2: Tyr49 (localizada adjacente a CDRL2 em FR2), Ala50, Ala51, Ser52 e Ser53

[00284] biblioteca de CDRL3: Ser91, Tyr92, Ser93, Pro94 e Phe96

[00285] As seis bibliotecas de Fab de CDR individuais foram enriquecidas quanto à ligação a ECD de PAC1 humano usando FACS, aumentando a estringência com cada ronda sucessiva por diminuição da concentração do ECD de PAC1 usada para ligação (Ronda 1: ECD de PAC1 a 30 nM; Ronda 2: ECD de PAC1 a 0,67 nM; e Ronda 3: ECD de PAC1 a 0,2 nM). Para melhorias de afinidade adicionais, duas bibliotecas de CDR de Fab com cadeias embaralhadas que combinaram mutações enriquecidas das bibliotecas de CDR individuais (uma para a cadeia pesada e outra para a cadeia leve) e uma biblioteca final com cadeias embaralhadas que combinou mutações enriquecidas de cada biblioteca com CDR embaralhadas foram também construídas. As bibliotecas com CDR embaralhadas e cadeias embaralhadas foram sujeitas a seleções quanto à ligação a ECD de PAC1 sob condições mais estringentes usando o processo de seleção de velocidade de dissociação de ligação descrito no Exemplo 2 e ilustrado na Figura 5. A separação final por velocidade de dissociação da biblioteca com cadeias embaralhadas sugeriu que a maioria dos clones de levedura dentro deste agrupamento foi significativamente melhorada na ligação a ECD de PAC1 em comparação com o anticorpo parental 19H8.

[00286] Aproximadamente 800 clones de levedura individuais foram rastreados quanto à ligação melhorada a ECD de PAC1 humano. As sequências mutantes com dificuldades de sequência (por exemplo,

anomalias de cisteína, locais de glicosilação ligada a N, isomerização de aspartato, desamidação de asparagina e locais de oxidação de triptofano) foram removidas. Os ~200 aglutinantes únicos de topo foram avançados para um rastreamento secundário onde foram classificados pela velocidade de dissociação de ligação e avaliados quanto à ligação não específica. No rastreamento secundário, >80% dos clones tinham velocidades de dissociação de ligação mais lentas do que o anticorpo 19H8 parental, como medido por uma percentagem de associação mais elevada de ECD de PAC1 humano biotilado após uma competição durante a noite com ECD de PAC1 não marcado a 30°C. As medições representam limites mais baixos na melhoria na velocidade de dissociação, pois ECD de PAC1 biotilado se dissociou totalmente de 19H8 parental após somente uma hora de competição a 30°C. Como nenhum dos clones rastreados exibiu ligação aos ECD de receptores de PD1 e GIPR não relacionados, para reduzir adicionalmente o agrupamento de clones, filtros de sequência adicionais foram aplicados para se removerem mutantes cujas CDR contivessem locais de clivagem de furina, resíduos adicionais de triptofano e mais violações de covariância do que o anticorpo 19H8 parental. Um ensaio de ligação adicional usando um ECD de VPAC2 humano biotilado para se determinar o grau de ligação não específica a VPAC2 humano, um receptor estruturalmente relacionado ao receptor de PAC1 humano, foi usado para classificar os clones. Os 20 mutantes de topo exibindo as velocidades de dissociação de ligação mais baixas a ECD de PAC1 humano e a menor quantidade de ligação a VPAC2 humano entre os clones de levedura que entraram no rastreamento secundário são listados na Tabela 19 em baixo. A percentagem de associação mais elevada de ligação a ECD de PAC1 indica que os Fabs mutantes têm uma taxa de dissociação de ligação mais lenta.

Tabela 19. Aglutinantes Melhorados de Topo a partir de Bibliotecas de Exibição em Levedura para o Anticorpo Parental 19H8

ID. de Ab Variante	Substituições no que diz respeito à sequência VH de 19H8 (SEQ ID N°: 296)			Substituições no que diz respeito à sequência VL de 19H8 (SEQ ID N°: 67)			% de associação a ECD de PAC1 humano após competição de velocidade de dissociação a 30°C	Ligação a ECD de VPAC2 Biotinilado (unidades de fluorescência)
	FR1-CDR1 de HC	CDR2 de HC	CDR3 de HC	CDR1 de LC	FR2-CDR2 de LC	CDR3 de LC		
iPS:448202	S31N; N32R; S33L	S57G; S60K	K105N; L107D	—	Y49F; A51G; S52Q; S53R	S91A; Y92I; S93G; P94M; F96Y	86%	562
iPS:449375	S31N; N32R; S33L	S57G; S60K	K105D; L107D	S28Y; S30V	S52H; S53H	S91A; Y92I; S93Q; P94E; F96Y	80%	506
iPS:448083	N32R; S33Q	S57G; S60K	K105E; L107D	S28T; S30V	Y49F; A51G; S52Q; S53R	S91A; Y92I; S93I; P94N; F96Y	75%	573
iPS:452128	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105N; L107N	S28Y; S30V	S52N; S53M	S91A; Y92I; S93N; P94Q; F96Y	74%	535
iPS:448195	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105N; L107N	S28K; S30A; N34V	S52N; S53M	Y92I; S93Q; P94Q; F96Y	70%	577
iPS:448466	S31N; N32K; S33Q	S57G; K58Q; S60K	K105I; Q106G; L107D; L110M	—	Y49F; A51G; S52Q; S53R	S91A; Y92I; S93Q; P94Q; F96Y	66%	510
iPS:448689	S31N; N32R; S33L	S57G; S60K	K105N; L107D	S28Y; S30V	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93M; P94A; F96Y	66%	596
iPS:449034	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	K105I; L107D	S28P; S30A; R31Q	A51G; S52R; S53Y	S91A; Y92I; S93Q; P94N; F96Y	65%	519
iPS:448568	N32R; S33Y	S57G; S60K	T103M; K105A; Q106G; L107D; L110M	—	A51G; S52L; S53Y	S91A; Y92I; S93Q; P94T; F96Y	63%	620
iPS:448924	N32R; S33Y	S57G; K58Q; S60K	T103M; K105N; L107N	S28P; N34S	Y49F; A51G; S52Q; S53R	S91A; Y92I; P94I; F96Y	61%	596
iPS:448752	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105N; L107N	S28Q; S30A	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93I; P94Q; F96Y	59%	544
iPS:448772	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105S; Q106G; L107D	—	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93Q; P94N; F96Y	59%	594
iPS:448117	N32H; S33V	S57G; S60K	T103M; K105S; Q106E; L107D	S28T; S30V	Y49F; A51G; S52Q; S53R	Y92I; S93Q; P94T; F96Y	58%	496
iPS:448788	N32R; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105Q; Q106G; L107N	—	A51G; S52R; S53I	S91A; Y92I; S93I; P94N; F96Y	56%	565
iPS:448593	S31N; N32H; S33Q	S57G; S60K	K105I; L107D	—	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93Q; P94N; F96Y	54%	544
iPS:448238	N32R; S33D	S57G; S60K	T103Q; K105N; Q106E; L107D	S28R; S30A	Y49F; A51G; S53I	S91A; Y92I; S93Q; P94N; F96Y	53%	527
iPS:448901	S31N; N32R; S33L	S57G; S60K	T103R; K105E; Q106G; L107D; L110F	—	A51S; S52Y; S53N	Y92I; S93Q; P94Q; F96Y	51%	546
iPS:448225	S31N; N32R; S33L	S57G; S60K	K105N; L107D	S28M	A50V; S53R	Y92I; S93Q; P94N; F96Y	50%	627
iPS:448730	S31N; N32R; S33L	S57G; S60K	T103V; K105I; Q106G; L107N	S28M; S30A	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93I; P94N; F96Y	50%	525
iPS:449027	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105N; L107N	S28Y; S30V	A50G; S52R; S53N	Y92I; S93Q; P94T; F96Y	49%	521
19H8 Tipo Selvagem	—	—	—	—	—	—	20%	528

271/279

[00287] As variantes de afinidade melhorada foram produzidas por métodos de expressão recombinantes como anticorpos monoclonais bivalentes completos e/ou como fusões Fab-Fc monovalentes (por exemplo, região Fab fundida à região Fc de IgG dimérica) e avaliadas quanto à atividade funcional *in vitro* no ensaio de cAMP à base de células descrito no Exemplo 3. Os resultados do ensaio funcional são mostrados na Tabela 20 em baixo.

Tabela 20. Potência inibidora *in vitro* de anticorpos variantes 19H8 e proteínas de fusão Fab-Fc

ID. de Ab Variante	Substituições no que diz respeito à sequência VH de 19H8 (SEQ ID Nº: 296)			Substituições no que diz respeito à sequência VL de 19H8 (SEQ ID Nº: 67)			ensaio de cAMP funcional de PAC1	
	FR1-CDR1 de HC	CDR2 de HC	CDR3 de HC	CDR1 de LC	FR2-CDR2 de LC	CDR3 de LC	IC ₅₀ de mAb em nM (ligação bivalente ao alvo)	IC ₅₀ de proteína de fusão Fab-Fc em nM (ligação monovalente ao alvo)
iPS:448202	S31N; N32R; S33L	S57G; S60K	K105N; L107D	—	Y49F; A51G; S52Q; S53R	S91A; Y92I; S93G; P94M; F96Y	0,32	1,25
iPS:449375	S31N; N32R; S33L	S57G; S60K	K105D; L107D	S28Y; S30V	S52H; S53H	S91A; Y92I; S93Q; P94E; F96Y	0,95	3,48
iPS:448083	N32R; S33Q	S57G; S60K	K105E; L107D	S28T; S30V	Y49F; A51G; S52Q; S53R	S91A; Y92I; S93I; P94N; F96Y	—	3,74
iPS:452128	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105N; L107N	S28Y; S30V	S52N; S53M	S91A; Y92I; S93N; P94Q; F96Y	0,38	0,18
iPS:448195	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105N; L107N	S28K; S30A; N34V	S52N; S53M	Y92I; S93Q; P94Q; F96Y	0,08	0,26
iPS:448466	S31N; N32K; S33Q	S57G; K58Q; S60K	K105I; Q106G; L107D; L110M	—	Y49F; A51G; S52Q; S53R	S91A; Y92I; S93Q; P94Q; F96Y	1,10	1,36
iPS:448689	S31N; N32R; S33L	S57G; S60K	K105N; L107D	S28Y; S30V	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93M; P94A; F96Y	0,20	0,62
iPS:449034	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	K105I; L107D	S28P; S30A; R31Q	A51G; S52R; S53Y	S91A; Y92I; S93Q; P94N; F96Y	1,42	1,58
iPS:448075	S33H	S57G; S60K	K105D; L107D	—	Y49F; A51G; S52Q; S53R	S91A; Y92I; S93V; P94Q; F96Y	2,10	3,69
iPS:448924	N32R; S33Y	S57G; K58Q; S60K	T103M; K105N; L107N	S28P; N34S	Y49F; A51G; S52Q; S53R	S91A; Y92I; P94I; F96Y	0,45	0,21
iPS:448752	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105N; L107N	S28Q; S30A	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93I; P94Q; F96Y	—	0,30
iPS:448772	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105S; Q106G; L107D	—	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93Q; P94N; F96Y	0,89	2,01
iPS:448117	N32H; S33V	S57G; S60K	T103M; K105S; Q106E; L107D	S28T; S30V	Y49F; A51G; S52Q; S53R	Y92I; S93Q; P94T; F96Y	1,26	2,27
iPS:448788	N32R; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105Q; Q106G; L107N	—	A51G; S52R; S53I	S91A; Y92I; S93I; P94N; F96Y	0,09	0,37
iPS:448593	S31N; N32H; S33Q	S57G; S60K	K105I; L107D	—	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93Q; P94N; F96Y	2,79	20,67
iPS:448238	N32R; S33D	S57G; S60K	T103Q; K105N; Q106E; L107D	S28R; S30A	Y49F; A51G; S53I	S91A; Y92I; S93Q; P94N; F96Y	0,65	1,63
iPS:448901	S31N; N32R; S33L	S57G; S60K	T103R; K105E; Q106G; L107D; L110F	—	A51S; S52Y; S53N	Y92I; S93Q; P94Q; F96Y	0,15	0,41
iPS:448655	S31N; N32K; S33Q	Y55F; S57R; K58T; S60K	T103M; K105S; Q106E; L107D	S28Y; S30V	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93Q; P94Q; F96Y	—	1,34
iPS:448730	S31N; N32R; S33L	S57G; S60K	T103V; K105I; Q106G; L107N	S28M; S30A	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93I; P94N; F96Y	0,08	0,14
iPS:449027	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105N; L107N	S28Y; S30V	A50G; S52R; S53N	Y92I; S93Q; P94T; F96Y	—	1,85
3574	S31N; N32K; S33Q	S57G; S60K	T103M; K105N; L107N	—	—	—	0,19	—
3575	—	—	—	S28Q; S30A	A51S; S52Y; S53N	S91A; Y92I; S93I; P94Q; F96Y	0,14	—
19H8 Tipo Selvagem	—	—	—	—	—	—	0,40 ¹	8,21

¹Valor histórico obtido de um ensaio prévio e incluído para propósitos comparativos.

[00288] Quando formatadas como proteínas de fusão Fab-Fc, as variantes de 19H8 exibiram um aumento de duas vezes a 58 vezes na potência inibidora em comparação com a proteína de fusão Fab-Fc 19H8 parenteral. Muitas das variantes de 19H8 eram mais potentes que as variantes de 29G4v10 quando formatadas como proteínas de fusão Fab-Fc (comparar resultados na Tabela 20 com aqueles na Tabela 12 para proteínas de fusão Fab-Fc). Quando formatadas como anticorpos monoclonais bivalentes, as variantes de 19H8 exibiram também atividade neutralizante de PAC1 humana potente com valores de IC₅₀ na gama nanomolar ou picomolar de um dígito.

Exemplo 7. Atividade Funcional *In Vivo* de uma Variante de Anticorpo contra PAC1 em Macacos-Cinomólogos

[00289] Para se avaliar o envolvimento do alvo *in vivo* com o anticorpo anti-PAC1 420653, a capacidade do anticorpo de inibir o aumento no fluxo sanguíneo dérmico induzido por maxadilano em macacos-cinomólogos foi avaliada. O maxadilano é um agonista seletivo do receptor de PAC1 e pode ativar o receptor em roedores, macacos-cinomólogos e humanos. Como descrito no Exemplo 4, a administração intradérmica de maxadilano causa um aumento no fluxo sanguíneo dérmico local que pode ser medido por imagem com Doppler a *laser*. A inibição deste efeito por anticorpos anti-PAC1 pode servir como um modelo farmacodinâmico translacional do antagonismo da atividade biológica de PAC1.

[00290] Macacos-cinomólogos machos entre 5 e 8 anos de idade foram usados para o estudo. Uma solução de dosagem de maxadilano (Bachem, H6734.0500) foi preparada fresca diariamente por diluição da solução de estoque de maxadilano (0,5 mg/mL) em 1X solução salina tamponada com fosfato (PBS). O anticorpo anti-PAC1 420653 ou 29G4v22, que foi testado como um controle, foi preparado em acetato de sódio a 10 mM, sacarose a 9%, Tween-80 a 0,01%, pH 5,2 (A52SuT)

a diferentes concentrações, dependendo da dose requerida para a experiência e administrado através de infusão intravenosa (i.v.).

[00291] Um imageador de Doppler a laser (LDI2-IR, Moor Instruments, Ltd, Wilmington, DE) foi usado para se medir o fluxo sanguíneo dérmico (DBF) em um pedaço de pele raspado do antebraço ventral ou coxa medial usando um feixe de laser de baixa potência gerado por uma lâmpada de hélio-néon de 633 nm. O comprimento de onda infravermelho foi combinado com um feixe de mira vermelho visível para dar uma ponderação mais elevada ao fluxo sanguíneo na derme mais profunda (0,6 a 1 mm). A luz incidente foi dispersada por tecido estático e sangue em movimento. O sangue em movimento na microvasculatura causou uma mudança na luz do Doppler. A luz deslocada do sangue em movimento e a luz não deslocada do tecido foram depois dirigidas para 2 detectores de lei quadrada. As flutuações de intensidade detectadas foram depois processadas para dar parâmetros de fluxo (proporcional ao fluxo sanguíneo de tecido) e concentração (proporcional à concentração de células sanguíneas em movimento). A resolução da medição foi 0,2 a 2 mm, com uma distância de varredura entre a abertura do instrumento e a superfície do tecido de 20 a 100 cm.

[00292] O DBF foi medido como Fluxo (unidades relativas) e expresso como % de mudança a partir da linha de base 30 min pós-administração de maxadilano $[100 \times (\text{fluxo pós-maxadilano individual} - \text{fluxo de linha de base individual}) / \text{fluxo de linha de base individual}]$. A média das unidades de fluxo de dois anéis em O separados foi calculada em conjunto para cada sessão de teste. O efeito inibidor dos anticorpos anti-PAC1 no aumento no fluxo sanguíneo induzido por maxadilano (MIIBF) de animais individuais foi expresso como % de inibição $[100 \times (\text{Média da \% de mudança no dia 0 a partir da linha de base} - \% \text{ de mudança em animal tratado com anticorpo individual a partir da linha de base}) / \text{Média da \% de mudança no dia 0 a partir da linha de base}]$.

[00293] Após anestesia e estabilização dos sinais vitais durante 15 a 20 minutos, os anéis em O de borracha (0,925 cm de diâmetro interno, O-Rings West, Seattle, WA) foram colocados a cerca de 0,6 a 1 cm um do outro na pele pré-raspada do antebraço ventral ou coxa medial sem posicionamento direto sobre um vaso visível. O membro usado para cada sessão de teste foi predeterminado, com um membro diferente usado em diferentes dias de teste do estudo. Após a colocação dos anéis em O na pele foi realizada uma medição da linha de base. Após o rastreamento da linha de base, uma solução de maxadilano de 1 ng em 20 μ L de veículo (PBS) foi injetada intradermicamente no centro dos anéis em O. Os anéis em O serviram como uma região de interesse durante a análise dos dados.

[00294] Antes das administrações de anticorpos anti-PAC1, o decurso temporal de MIIBF havia sido obtido no Dia 0. A dose de maxadilano de 1 ng foi selecionada com base no resultado de uma resposta prévia à dose de maxadilano em macacos-cinómologos. Após uma medição de DBF de linha de base pré-maxadilano, o decurso temporal da resposta de DBF à injeção intradérmica de maxadilano foi avaliado por obtenção de exames de Doppler a laser aos 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos pós-aplicação de maxadilano. Para se identificarem respondedores ao maxadilano e eliminarem não respondedores da inclusão no estudo foi implementado um procedimento de pré-rastreamento antes da administração dos anticorpos. Os animais foram considerados respondedores ao maxadilano e incluídos no estudo se tivessem uma mudança no fluxo DBF \geq 60 unidades de fluxo (média de DBF pós-maxadilano aos 30 minutos - média da linha de base).

[00295] Vinte e quatro macacos-cinómologos identificados como respondedores ao maxadilano receberam o anticorpo 420653 a uma dose de 0,1 mg/kg ou 3 mg/kg ou o anticorpo 29G4v22 a uma dose de 10 mg/kg no Dia 0. Os anticorpos foram administrados através de

infusão i.v. na veia safena a uma taxa de 1 mL/min por uma bomba de infusão de seringa. As medições de DBF pós-maxadilano foram realizadas nos Dias 2, 4, 7, 10, 14, 21, 28 e 36 usando diferentes membros. Em cada caso, o DBF foi medido por imagem com Doppler a laser durante 30 minutos após injeção intradérmica de 1 ng de maxadilano. Amostras de sangue inteiro para análise farmacocinética (PK) foram coletadas em vários pontos temporais incluindo antes da dosagem de anticorpos, 30 min, 1, 2, 4, 7, 10, 14, 21, 28, 35 ou 36 e 42 dias pós-tratamento com anticorpos.

[00296] Como mostrado na Figura 10A, o anticorpo 420653 a 3 mg/kg, mas não 0,1 mg/kg, preveniu significativamente o MIIBF no Dia 2, Dia 7, Dia 14 e Dia 21 (tratamento pós-anticorpo) em comparação com o Dia 0 (tratamento pré-anticorpo) ($n = 8$ animais/grupo; valor p com ajuste de Bonferroni = 0,0087). O anticorpo 29G4v22 a 10 mg/kg preveniu também significativamente o MIIBF no Dia 2 e Dia 7 ($n = 8$ animais/grupo) (Figura 10A). O efeito inibidor máximo do anticorpo 420653 a 3 mg/kg foi no Dia 2 com inibição de 96%, ao passo que, a 0,1 mg/kg, o anticorpo 420653 produziu uma inibição máxima de 39% no Dia 4 que não foi estatisticamente significativa (Figura 10B). O anticorpo 29G4v22 a 10 mg/kg produziu uma inibição máxima de 63% no Dia 7 (Figura 10B). A comparação do anticorpo 420653 (3 mg/kg) e anticorpo 29G4v22 (10 mg/kg) nos mesmos pontos temporais mostrou diferenças significativas no Dia 2, Dia 7, Dia 14 e Dia 21 (Figura 10B).

[00297] As concentrações no soro de anticorpo para o anticorpo 420653 e o anticorpo 29G4v22 nos dias quando as medidas de DBF foram realizadas são mostradas em baixo na Tabela 21. O baixo limite de quantificação (LLOQ) ou abaixo do nível de quantificação (BQL) foi 10 ng/mL para o anticorpo 420653 e 50 ng/mL para o anticorpo 29G4v22.

Tabela 21. Concentrações no Soro dos Anticorpos 420653 e 29G4v22 em Macacos-Cinomólogos após Tratamento com Anticorpo

Tratamento com Dose	Dose (mg/kg)	Ponto (Dias)	Temporal	Concentração no Soro (µg/L)		
				Média	SD	n
Anticorpo 420653	0,1		2	687	96,6	8
			4	315	57,3	8
			7	95,9	33,5	8
			10*	30,1	10,9	4
			14*	LLOQ	—	0
Anticorpo 420653	3		2	36,200	5,010	8
			7	14,100	2,170	8
			14	5350	2,140	8
			21*	2,210	1,800	7
			36*	1,480	—	1
Anticorpo 29G4v22	10		2	113,000	28,400	8
			7	38,600	8,230	8
			14	13,900	6,360	8
			21	4,850	2,790	8
			28	1,990	1,490	8

*Menos pontos de dados PK devido a algumas amostras com LLOQ/BQL

[00298] Globalmente, estes resultados demonstram que o anticorpo 420653 atenuou significativamente o MIIBF em macacos-cinomólogos quando administrado a uma dose de 3 mg/kg. O efeito inibidor do anticorpo 420653 a 3 mg/kg no MIIBF foi mais robusto do que o anticorpo 29G4v22 a uma dose mais elevada de 10 mg/kg.

[00299] Todas as publicações, patentes e pedidos de patente

discutidos e citados aqui são deste modo incorporados por referência em suas totalidades. É entendido que a invenção divulgada não está limitada à metodologia, protocolos e materiais descritos particulares pois estes podem variar. É também entendido que a terminologia usada aqui é somente para os propósitos de descrição de modalidades particulares e não se destina a limitar o escopo das reivindicações anexas.

[00300] Os peritos na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar usando não mais do que experimentação de rotina, muitos equivalentes das modalidades específicas da invenção descritas aqui. É pretendido que tais equivalentes sejam abrangidos pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente ao receptor de polipeptídeo hipofisário ativador de adenilato ciclase tipo I (PAC1) humano (SEQ ID Nº: 1), caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende: (i) uma região variável de cadeia leve na qual o aminoácido na posição 29 de acordo com a numeração de AHo é um aminoácido básico que interage com os aminoácidos Glu120 ou Asp121 de PAC1 humano e (ii) uma região variável de cadeia pesada na qual o aminoácido na posição 61 de acordo com a numeração de AHo é um aminoácido hidrofóbico, básico ou hidrofílico neutro que interage com os aminoácidos Asn60 ou Ile61 de PAC1 humano, e em que o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno inibe a ativação de PAC1 humano induzida por PACAP com uma IC_{50} menor do que 500 pM como medida por um ensaio de cAMP à base de células.

2. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o aminoácido na posição 29 na região variável de cadeia leve é lisina ou arginina.

3. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o aminoácido na posição 61 na região variável de cadeia pesada é isoleucina, valina, leucina, glutamina, asparagina, arginina ou lisina.

4. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o aminoácido na posição 66 de acordo com a numeração de AHo na região variável de cadeia pesada do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno é um aminoácido hidrofílico básico ou neutro que interage com os aminoácidos Asn60 ou Ile61 de PAC1 humano.

5. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o aminoácido na posição 66 na região variável de cadeia pesada é glutamina, asparagina, arginina ou lisina.

6. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno se liga a PAC1 humano em um epítopo que compreende adicionalmente um ou mais aminoácidos selecionados de Asp59, Arg116, Asn117, Thr119, Gly122, Trp123, Ser124, Glu125, Pro126, Phe127, Pro128, His129, Tyr130, Phe131, Asp132 e Gly135 da SEQ ID N°: 1.

7. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a região variável de cadeia leve compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência da SEQ ID N°: 52 e a região variável de cadeia pesada compreende uma sequência que é pelo menos 90% idêntica à sequência da SEQ ID N°: 191.

8. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a PAC1 humano, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo regiões determinantes da complementaridade CDRL1, CDRL2 e CDRL3, e uma região variável de cadeia pesada compreendendo regiões determinantes da complementaridade CDRH1, CDRH2 e CDRH3, em que CDRL1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N°s: 5-16, CDRL2 compreende a sequência da SEQ ID N°: 26; CDRL3 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N°s: 36-38; CDRH1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N°s:

88-96; CDRH2 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 106-166; e CDRH3 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 171-177.

9. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que:

(a) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 108 e 171, respectivamente;

(b) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 116 e 171, respectivamente;

(c) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 5, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 134 e 171, respectivamente;

(d) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 5, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 92, 145 e 174, respectivamente;

(e) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 108 e 172, respectivamente;

(f) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 5, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 128 e 172, respectivamente;

(g) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 7, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 134 e 171, respectivamente;

(h) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 12, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 153 e 171, respectivamente;

(i) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 12, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 154 e 171, respectivamente; ou

(j) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 13, 26 e 36, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 88, 155 e 171, respectivamente.

10. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a região variável de cadeia leve compreende (i) uma sequência que é pelo menos 90% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 54-66, (ii) uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 54-66 ou (iii) uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 54-66.

11. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, caracterizado pelo fato de que a região variável de cadeia pesada compreende (i) uma sequência que é pelo menos 90% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 191-295, (ii) uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 191-295 ou (iii) uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 191-295.

12. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11, caracterizado pelo fato de que:

(a) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 54 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 194;

(b) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 54 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 203;

(c) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 55 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 228;

(d) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 55 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 274;

(e) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 54 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 214;

(f) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 55 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 240;

(g) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 54 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 228;

(h) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 62 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 282;

(i) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 62 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 283; ou

(j) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 63 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 284.

13. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a PAC1 humano, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região variável de cadeia leve compreendendo regiões determinantes da complementaridade CDRL1, CDRL2 e CDRL3 e uma região variável de cadeia pesada compreendendo

regiões determinantes da complementaridade CDRH1, CDRH2 e CDRH3, em que CDRL1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 17-25; CDRL2 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 27-35; CDRL3 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 39-51; CDRH1 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 97-105; CDRH2 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 167-170; e CDRH3 compreende uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 178-190.

14. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que:

(a) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 25, 31 e 42, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 190, respectivamente;

(b) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 20, 30 e 44, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 100, 168 e 182, respectivamente;

(c) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 33 e 42, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 99, 168 e 187, respectivamente;

(d) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 23, 31 e 50, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 97, 167 e 178, respectivamente;

(e) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 31 e 44, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 189, respectivamente;

(f) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 27 e 39, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 100, 168 e 182, respectivamente;

(g) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID

N^{os}: 18, 31 e 46, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 179, respectivamente;

(h) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 17, 28 e 40, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 98, 168 e 179, respectivamente;

(i) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 18, 30 e 43, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 100, 168 e 182, respectivamente; ou

(j) CDRL1, CDRL2 e CDRL3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 22, 28 e 49, respectivamente, e CDRH1, CDRH2 e CDRH3 têm a sequência das SEQ ID N^{os}: 102, 169 e 182, respectivamente.

15. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 ou 14, caracterizado pelo fato de que a região variável de cadeia leve compreende (i) uma sequência que é pelo menos 90% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 68-87, (ii) uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 68-87 ou (iii) uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 68-87.

16. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, caracterizado pelo fato de que a região variável de cadeia pesada compreende (i) uma sequência que é pelo menos 90% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 296-312, (ii) uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 296-312 ou (iii) uma sequência selecionada das SEQ ID N^{os}: 296-312.

17. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, caracterizado pelo fato de que:

(a) a região variável de cadeia leve compreende a

sequência da SEQ ID N°: 85 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 312;

(b) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 72 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 300;

(c) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 81 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 307;

(d) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 78 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 296;

(e) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 83 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 310;

(f) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 87 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 300;

(g) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 74 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 297;

(h) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 68 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 297;

(i) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 71 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 300; ou

(j) a região variável de cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N°: 77 e a região variável de cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N°: 304.

18. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno

do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno é um anticorpo monoclonal ou seu fragmento de ligação ao antígeno.

19. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal ou seu fragmento de ligação ao antígeno é um anticorpo humanizado ou seu fragmento de ligação ao antígeno ou um anticorpo totalmente humano ou seu fragmento de ligação ao antígeno.

20. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal compreende uma cadeia leve que compreende uma região constante capa humana.

21. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a região constante capa humana compreende a sequência da SEQ ID N°: 318 ou SEQ ID N°: 319.

22. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal compreende uma cadeia leve que compreende uma região constante lambda humana.

23. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a região constante lambda humana compreende a sequência da SEQ ID N°: 315.

24. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 23, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal é um anticorpo IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 humano.

25. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal é um anticorpo IgG1 humano.

26. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal é um anticorpo IgG1 humano aglicosilado.

27. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal compreende uma mutação na posição de aminoácidos N297 de acordo com a numeração de EU em sua cadeia pesada.

28. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a mutação é N297G.

29. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 27 ou 28, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal compreende adicionalmente mutações R292C e V302C de acordo com a numeração de EU em sua cadeia pesada.

30. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal compreende uma região constante de cadeia pesada que compreende a sequência da SEQ ID N^o: 324 ou SEQ ID N^o: 325.

31. Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno inibe a ativação de PCA1 de rato induzida por PACAP com uma IC₅₀ menor do que 10 nM como medida por um ensaio de cAMP à base de células.

32. Anticorpo isolado que se liga especificamente a PAC1 humano, caracterizado pelo fato de que o anticorpo compreende uma cadeia leve e uma cadeia pesada, em que:

(a) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 506 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 521;

(b) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 506 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 522;

(c) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 504 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 523;

(d) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 504 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 524;

(e) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 506 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 525;

(f) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 504 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 526;

(g) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 506 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 523;

(h) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 507 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 527;

(i) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 507 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 528;

(j) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 508 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 529;

(k) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 510 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 531;

(l) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 511 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 532;

(m) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o: 512 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 533;

(n) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o:

513 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 534;

(o) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o:

514 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 535;

(p) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o:

515 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 535;

(q) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o:

516 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 532;

(r) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o:

517 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 536;

(s) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o:

509 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 532; ou

(t) a cadeia leve compreende a sequência da SEQ ID N^o:

518 e a cadeia pesada compreende a sequência da SEQ ID N^o: 530.

33. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

34. Polinucleotídeo isolado caracterizado pelo fato de que codifica o Anticorpo isolado ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

35. Vetor de expressão, caracterizado pelo fato de que compreende o polinucleotídeo, como definido na reivindicação 34.

36. Célula hospedeira, caracterizada pelo fato de que compreende o vetor de expressão, como definido na reivindicação 35.

37. Método de produção de um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que se liga especificamente a PAC1 humano, caracterizado pelo fato de que compreende o cultivo da célula hospedeira, como definida na reivindicação 36, sob condições que permitam expressão do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno; e recuperação do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao

antígeno a partir do meio de cultura ou célula hospedeira.

38. Método para inibição da vasodilatação em um paciente com necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma condição de dor de cabeça.

40. Método para inibição da ativação do receptor de PAC1 humano em um paciente tendo uma condição de dor de cabeça, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

41. Método para tratamento ou prevenção de uma condição de dor de cabeça em um paciente com necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz do anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 41, caracterizado pelo fato de que a condição de dor de cabeça é enxaqueca.

43. Método, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que a enxaqueca é enxaqueca episódica.

44. Método, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que a enxaqueca é enxaqueca crônica.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 41, caracterizado pelo fato de que a condição de dor de cabeça é dor de cabeça em salvas.

46. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 41 a 45, caracterizado pelo fato de que o anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno é administrado ao paciente como um tratamento profilático.

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 a 45, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente administração ao paciente de um segundo agente terapêutico para a dor de cabeça.

48. Método, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o segundo agente terapêutico para a dor de cabeça é um agente terapêutico para a dor de cabeça aguda.

49. Método, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico para a dor de cabeça aguda é um agonista do receptor de serotonina 5HT_{1B}, 5HT_{1D} e/ou 5HT_{1F}.

50. Método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que o agonista do receptor de serotonina é um triptano ou ergotamina.

51. Método, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico para a dor de cabeça aguda é um fármaco anti-inflamatório não esteroide ou um opioide.

52. Método, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o segundo agente terapêutico para a dor de cabeça é um agente terapêutico profilático para a dor de cabeça.

53. Método, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico profilático para a dor de cabeça é um antiepilético, um beta-bloqueador, um antidepressivo, toxina onabotulínica A ou um antagonista da via de CGRP.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53,

caracterizado pelo fato de que o antagonista da via de CGRP é um antagonista do receptor de CGRP humano.

55. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o antagonista do receptor de CGRP humano é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao receptor de CGRP humano.

56. Método, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que o anticorpo monoclonal antirreceptor de CGRP é erenumab.

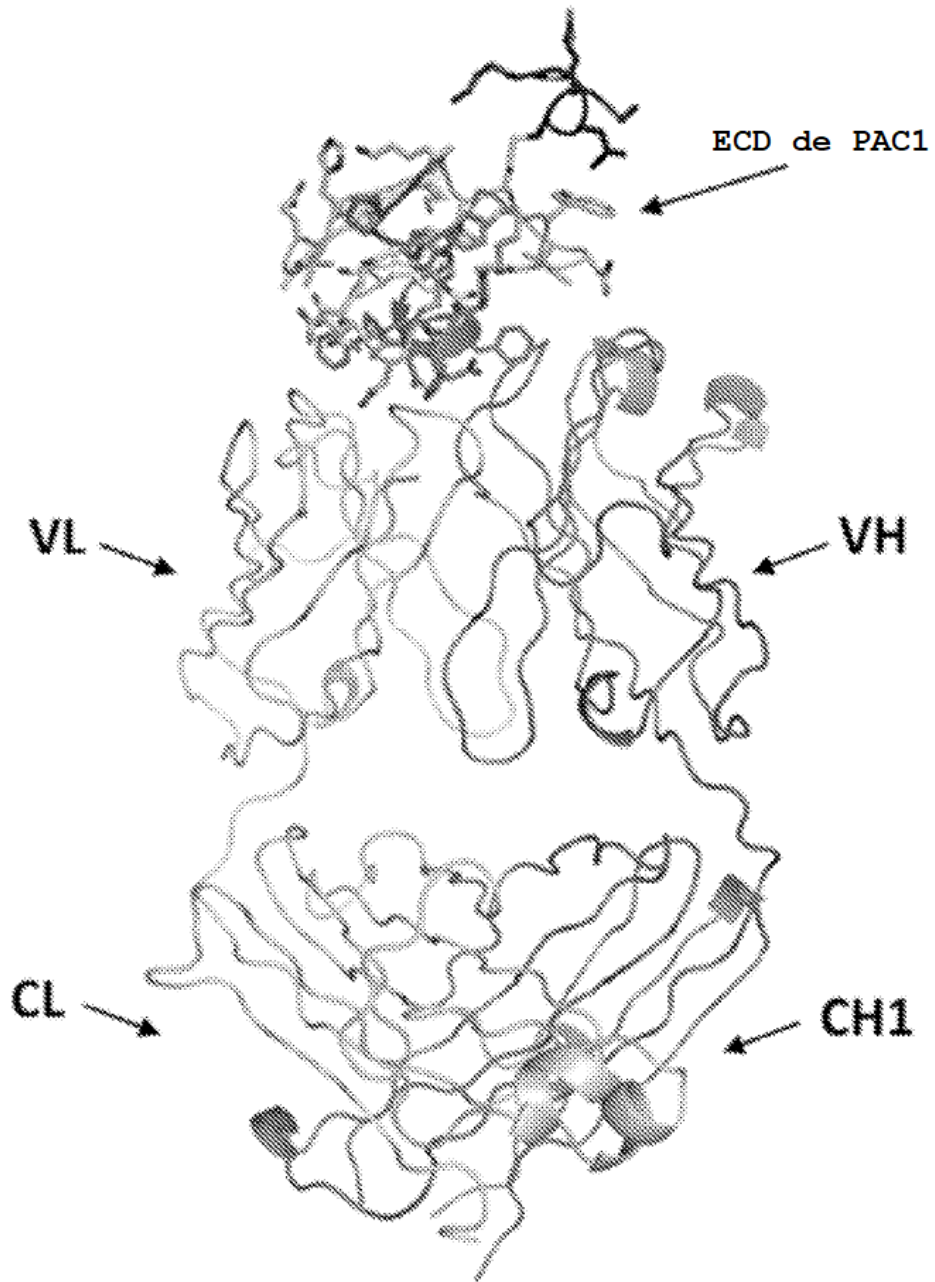


FIG. 1A

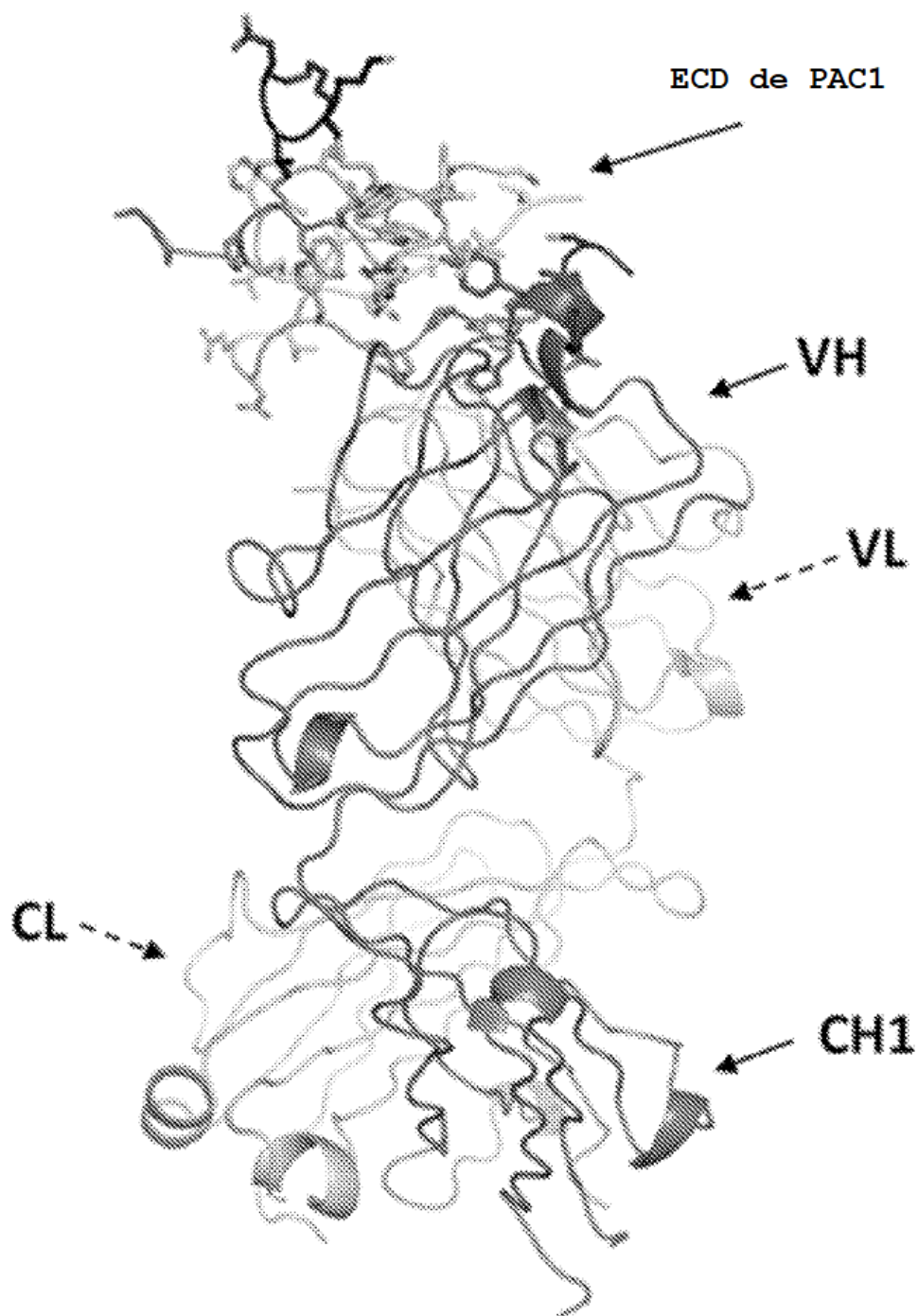


FIG. 1B

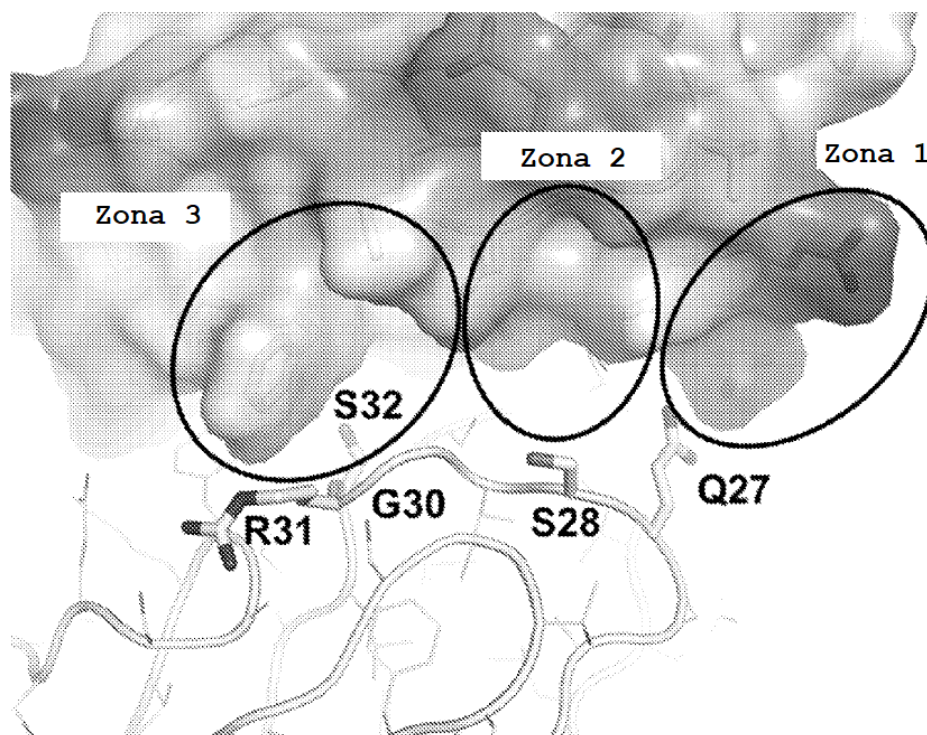


FIG. 2A

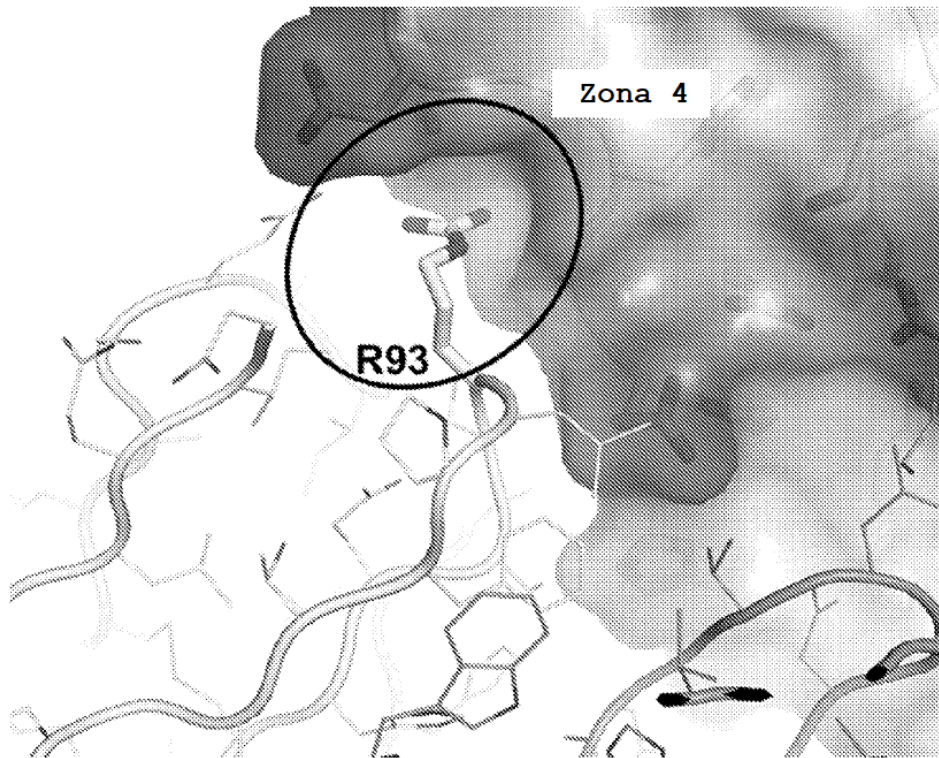


FIG. 2B

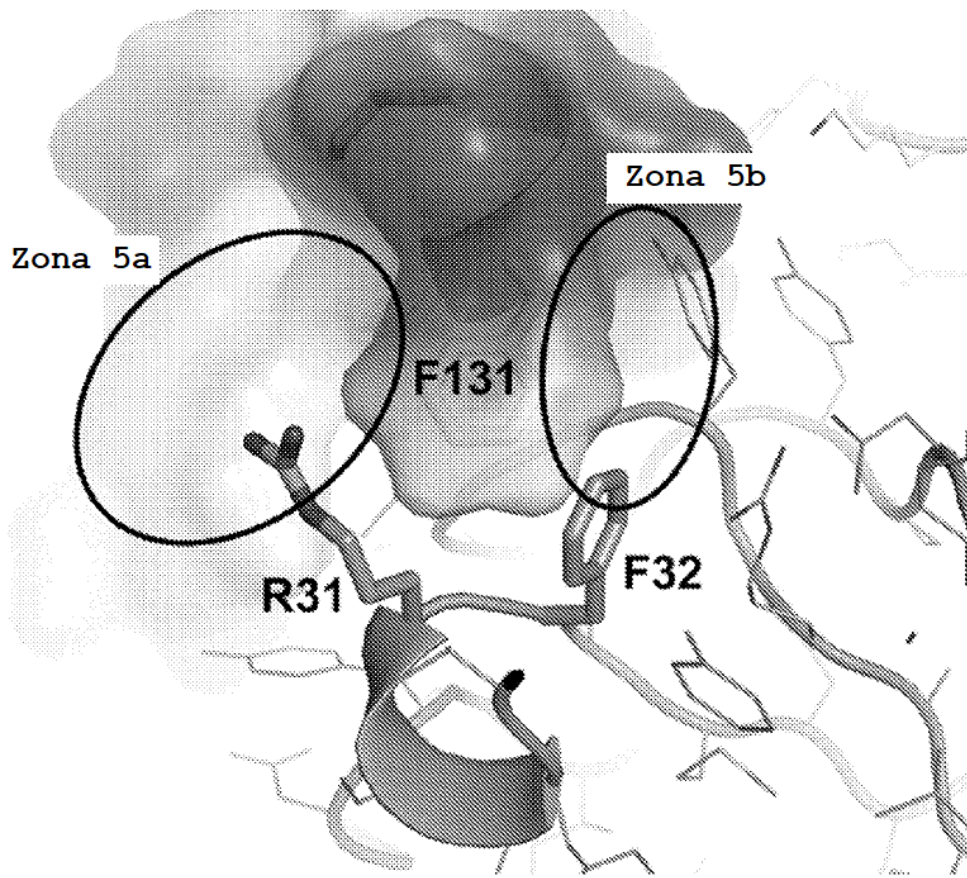


FIG. 3A

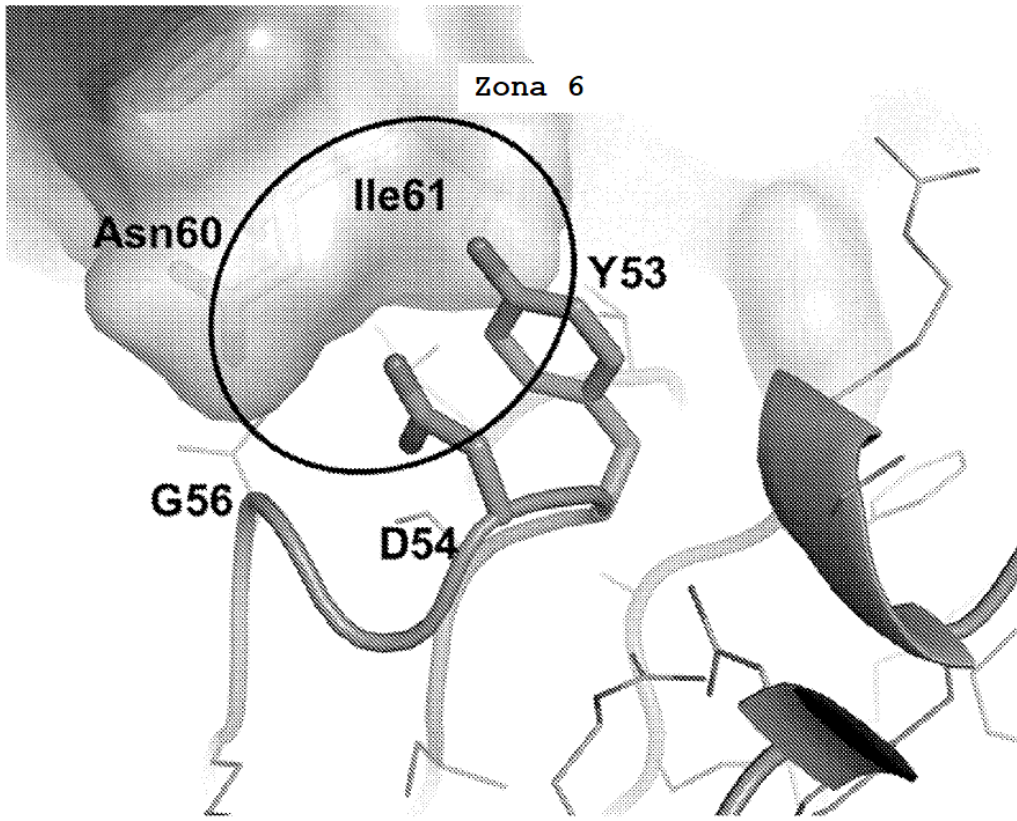


FIG. 3B

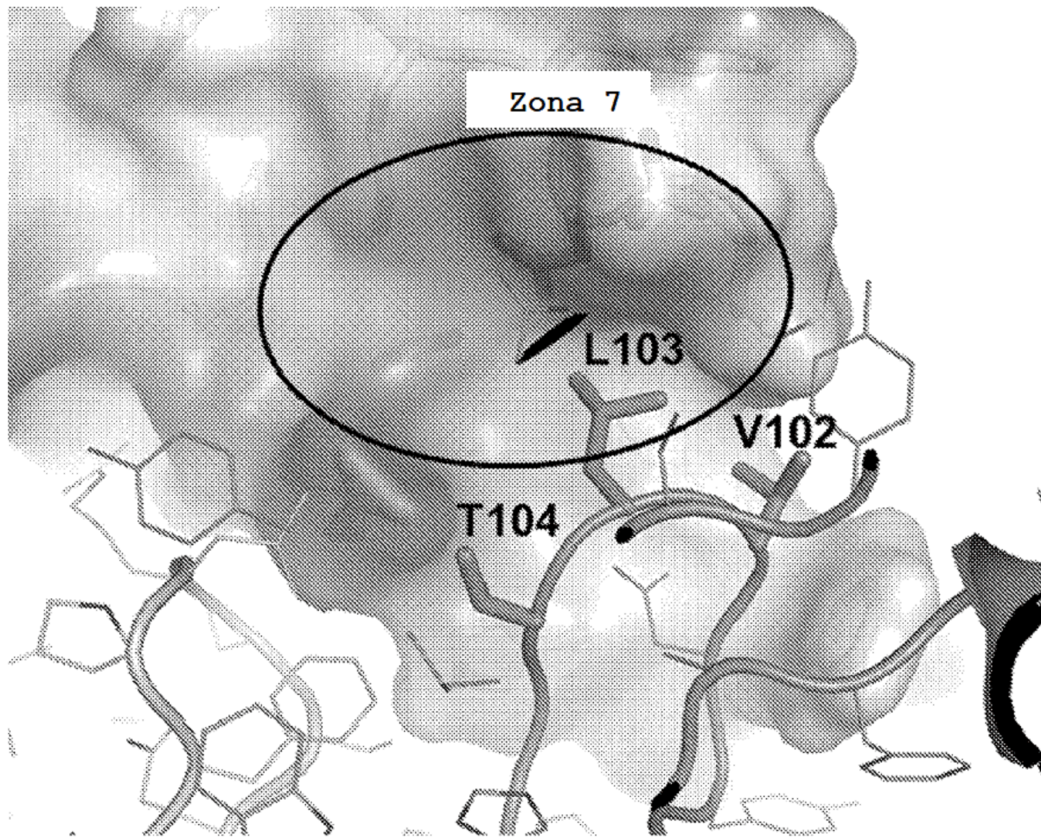


FIG. 3C

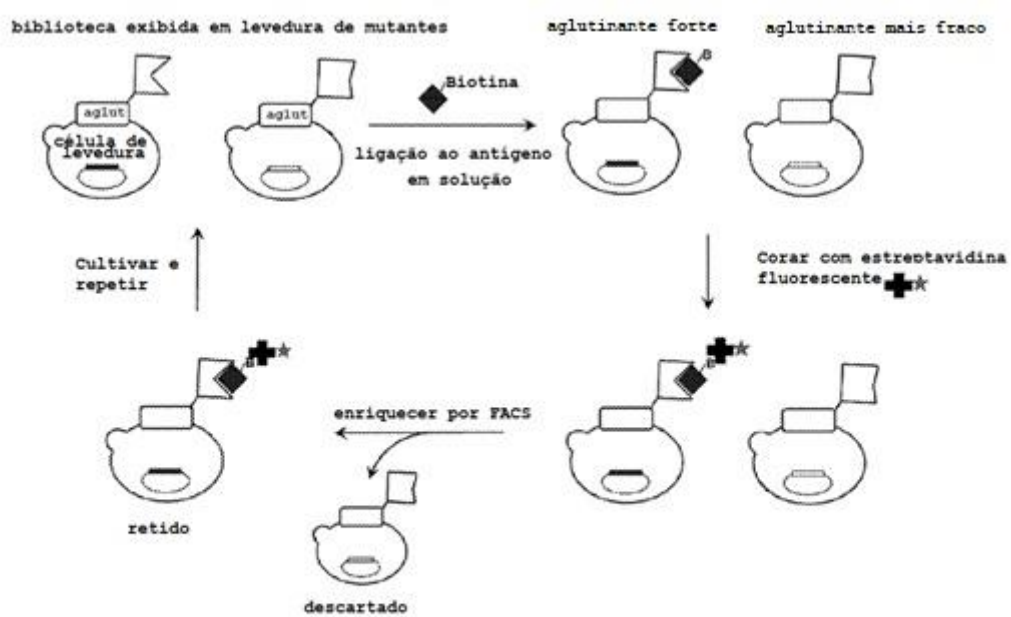


FIG. 4

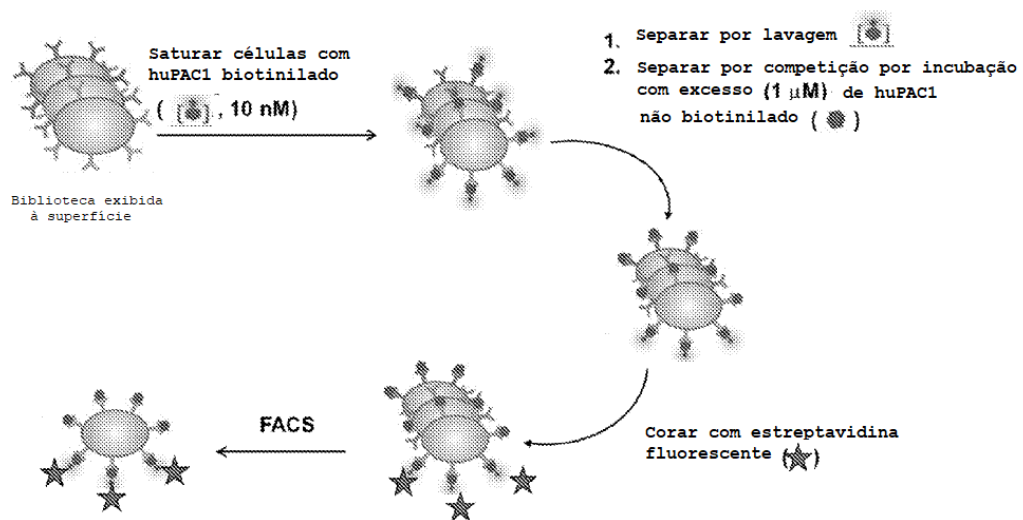


FIG. 5

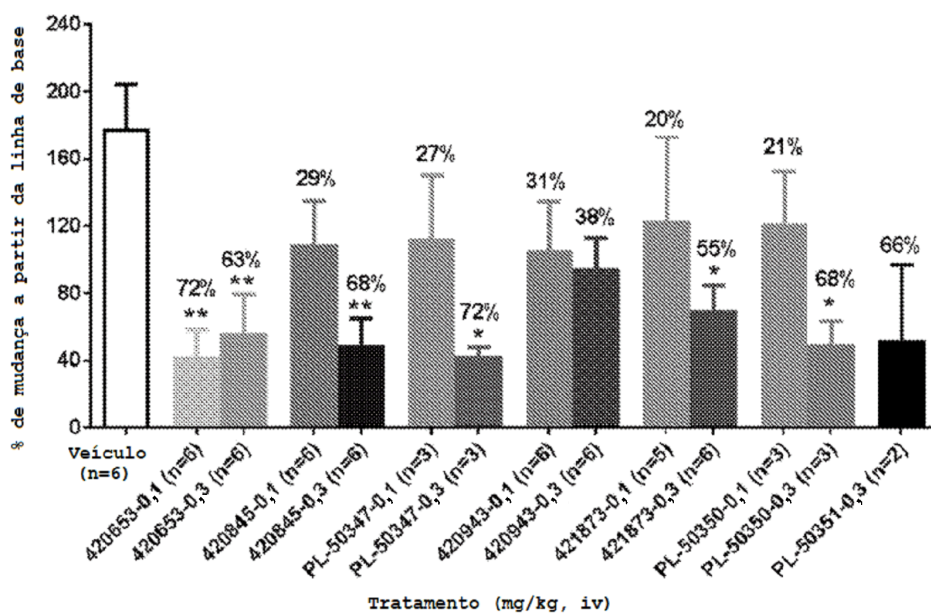


FIG. 6

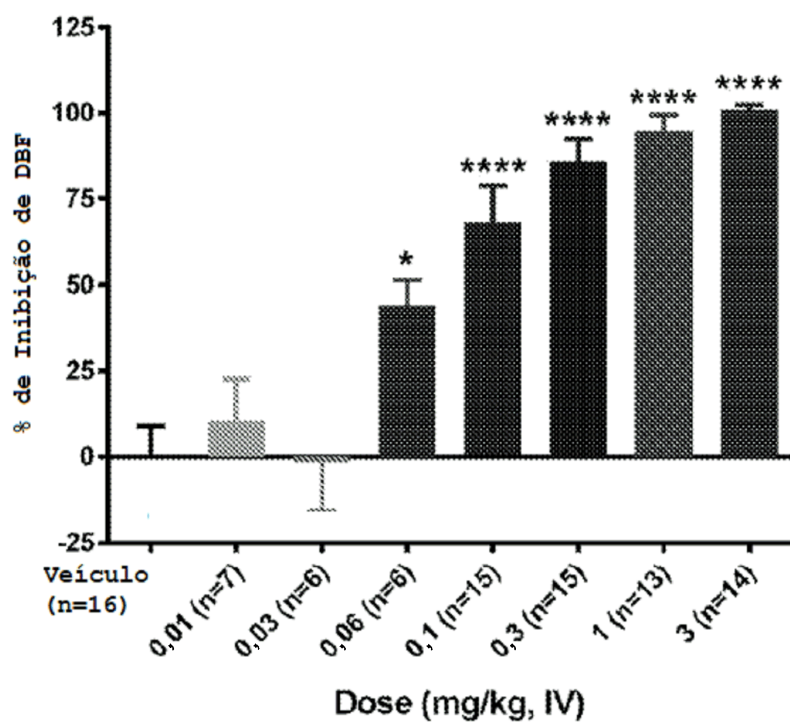


FIG. 7A

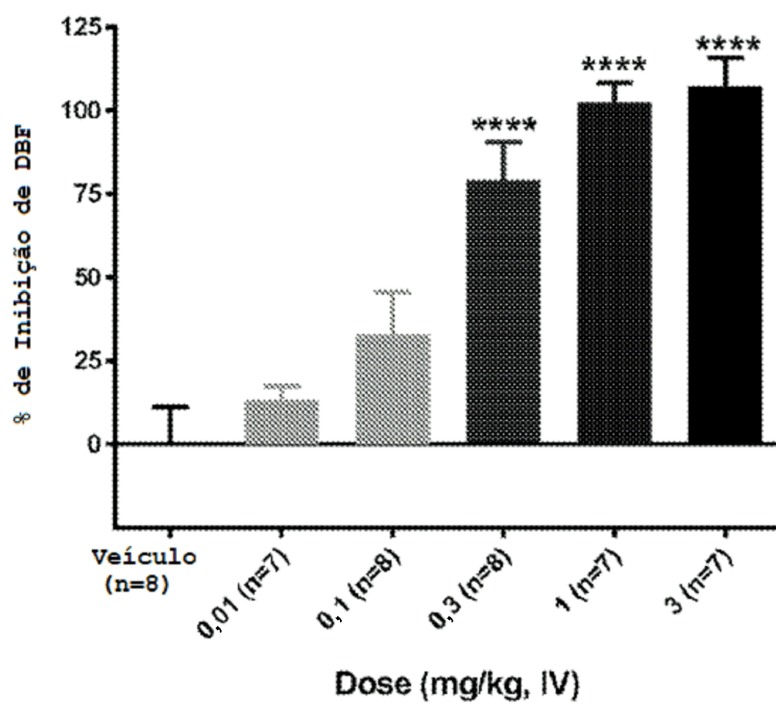


FIG. 7B

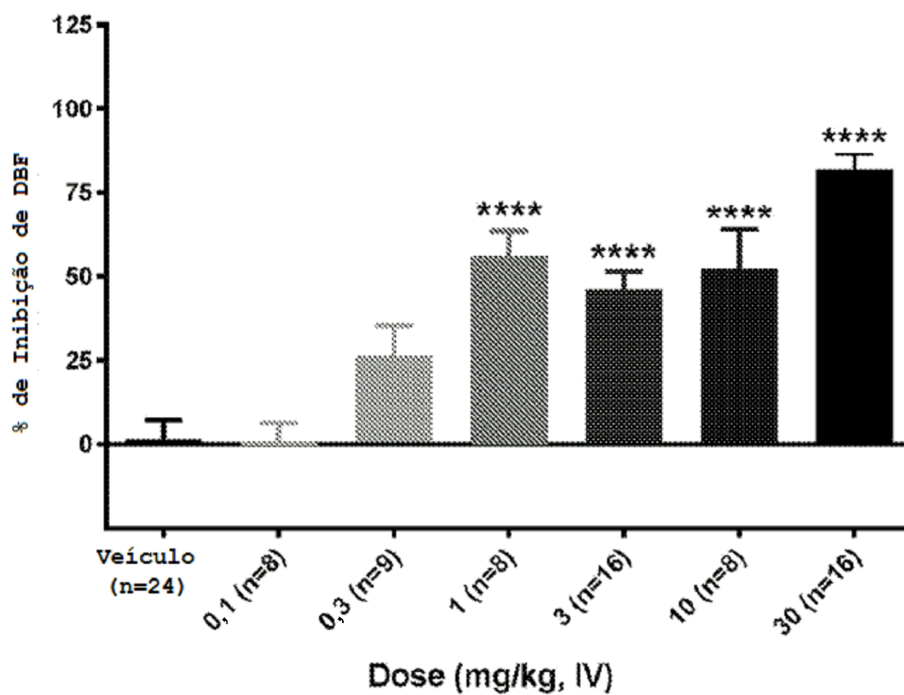


FIG. 7C

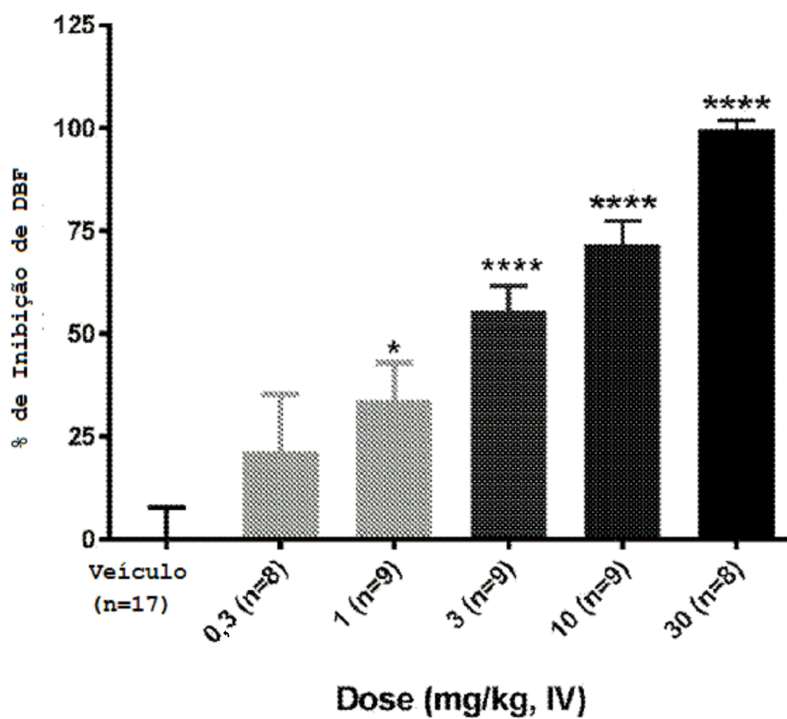


FIG. 7D

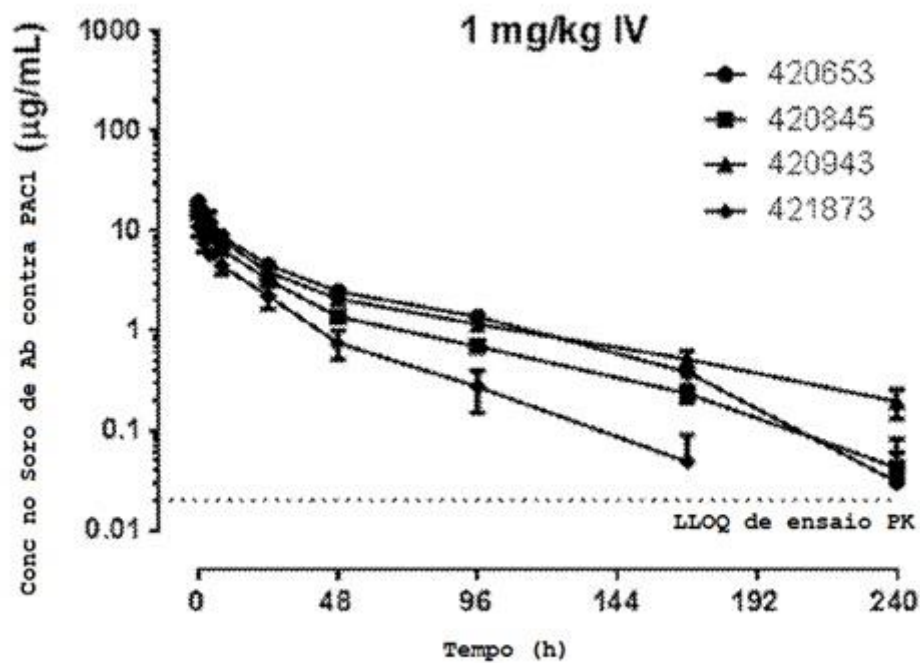


FIG. 8A

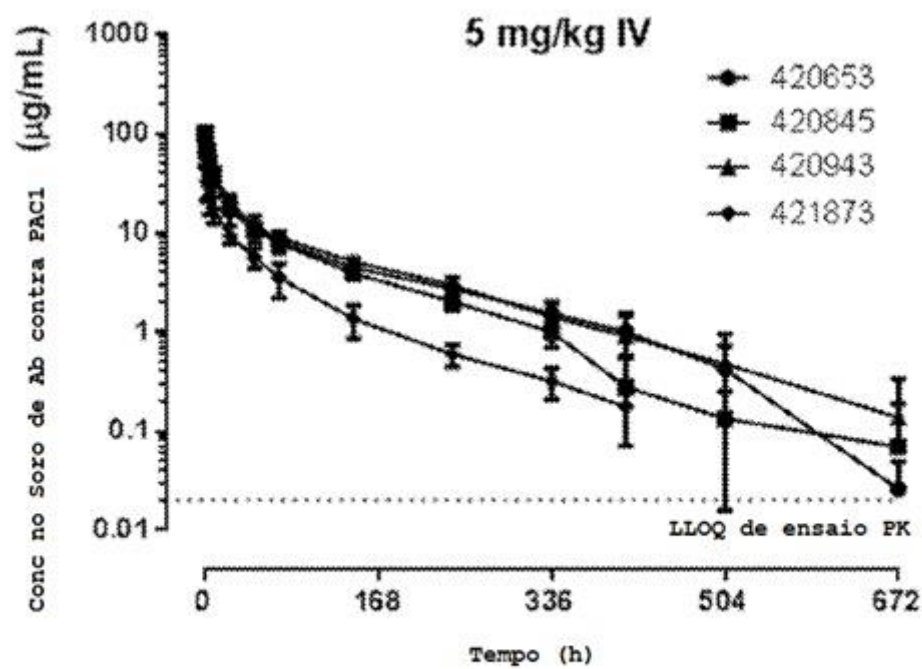


FIG. 8B

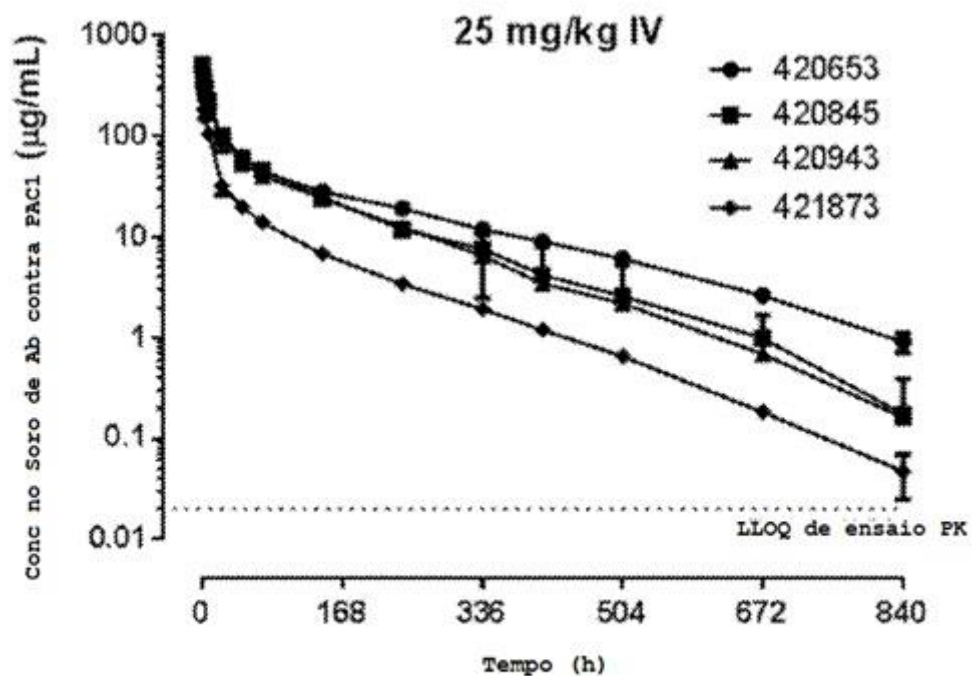


FIG. 8C

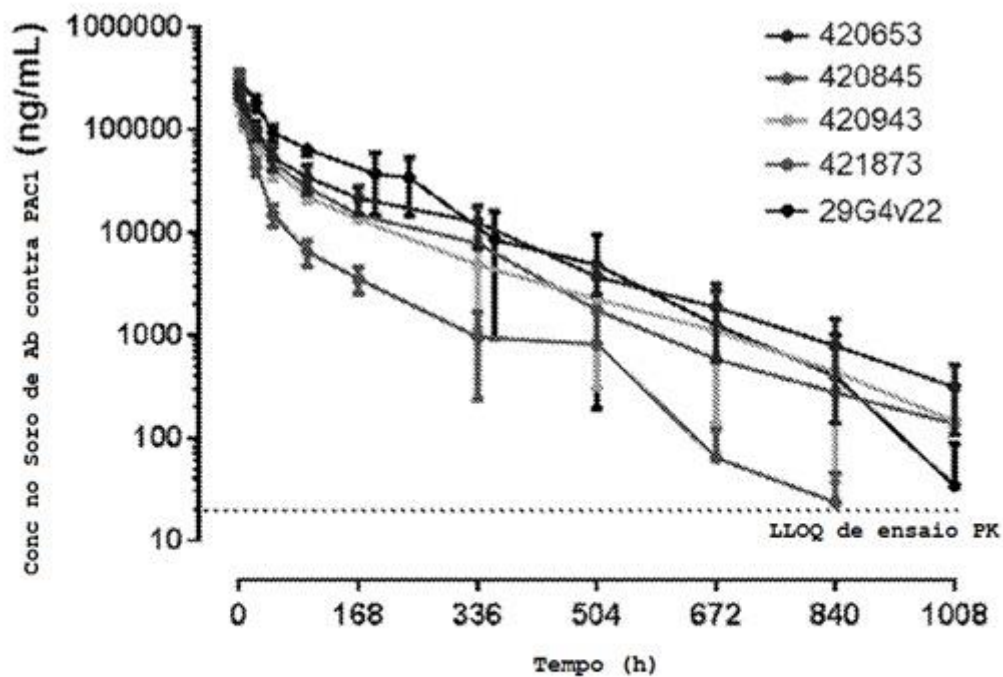
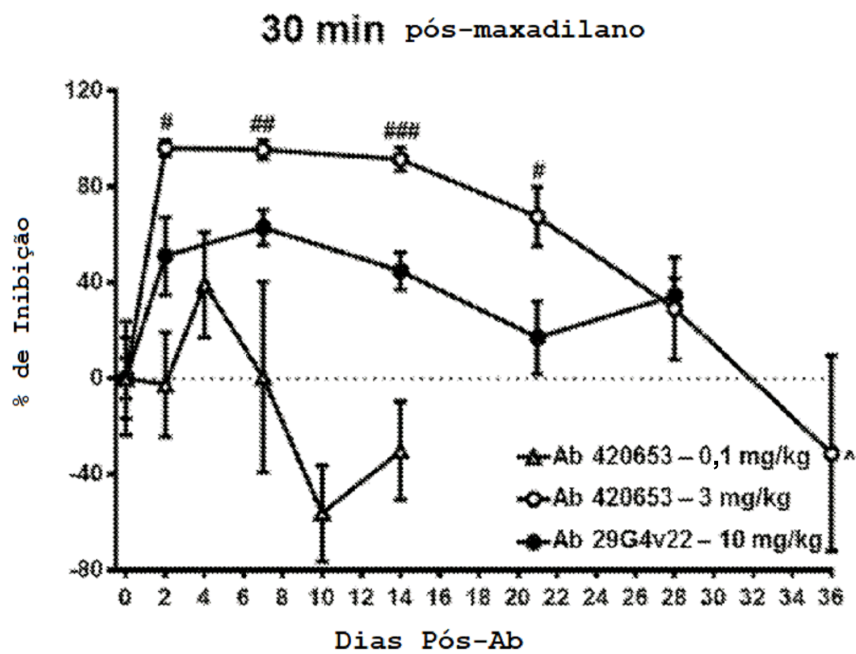
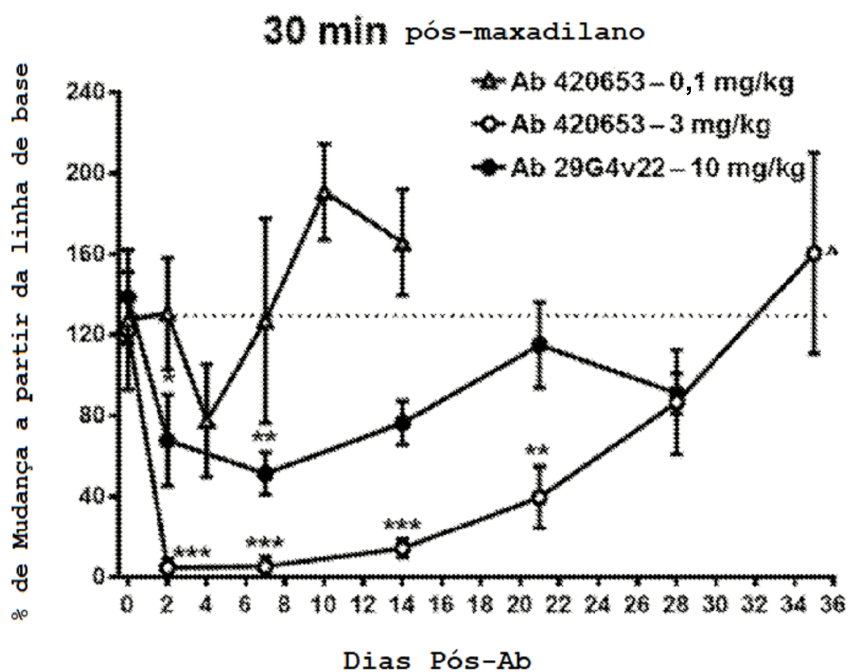


FIG. 9



RESUMO

Patente de Invenção: "**ANTICORPOS CONTRA PAC1 E USOS DOS MESMOS**".

A presente invenção refere-se a anticorpos neutralizantes do receptor de polipeptídeo hipofisário ativador de adenilato ciclase tipo I (PAC1) humano e composições farmacêuticas compreendendo tais anticorpos. Também são descritos métodos de tratamento ou prevenção de condições de dor de cabeça, tais como enxaqueca e dor de cabeça em salvas, usando os anticorpos neutralizantes.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA JUNTADA DE TRADUÇÃO 30
- Data de Geração do Código: 06/08/2020
- Hora de Geração do Código: 14:16:51
- Código de Controle:
 - Campo 1: 4E80ABDA4092BCE1
 - Campo 2: 9AB2450A7ED7A75C