

"LIGANTES DE ALBUMINA SÉRICA MELHORADOS"

[0001] A presente invenção se refere às sequências de aminoácidos que podem se ligar à albumina sérica.

[0002] Em particular, a presente invenção se refere aos domínios variáveis únicos de imunoglobulina e, em particular, domínios variáveis únicos de imunoglobulina de cadeia pesada, que podem se ligar à albumina sérica.

[0003] Como aqui descrito, os domínios variáveis únicos de imunoglobulina proporcionados pela invenção são preferivelmente aqueles que podem (pelo menos) se ligar (e em particular, se ligar especificamente) à albumina sérica humana. Mais preferivelmente, como adicionalmente descrito aqui, estes domínios variáveis únicos de imunoglobulina são preferencialmente adicionais de tal modo que são reativos de forma cruzada (como aqui descrito) entre a albumina sérica humana e albumina sérica de pelo menos uma outra espécie de mamífero.

[0004] A invenção também se refere às proteínas, polipeptídeos e outras construções, compostos, moléculas ou entidades químicas que compreendem pelo menos um dos domínios variáveis únicos de imunoglobulina que se ligam a albumina sérica que são aqui descritos.

[0005] Domínios variáveis únicos de imunoglobulinas geralmente também são aqui referidos por meio de abreviaturas "ISVs" ou "ISVDs" (que são aqui usados indistintamente).

[0006] Os domínios variáveis únicos de imunoglobulina que se ligam à albumina sérica que são aqui descritos também são aqui referidos como "sequências de aminoácidos da invenção", ou "ligantes de albumina sérica da invenção". Como adicionalmente descrito aqui, os ligantes de albumina da invenção podem em particular ser Nanocorpos (como adicionalmente descrito aqui).

[0007] As proteínas, polipeptídeos e outras construções, compostos, moléculas ou entidades químicas que compreendem pelo menos um dos ligantes de albumina sérica da invenção serão também aqui referidos como "compostos da invenção" ou como "polipeptídeos da invenção". De preferência, os compostos da invenção são proteínas ou polipeptídeos e podem, em particular, ser proteínas de fusão.

[0008] Outros aspectos, modalidades, características, utilizações e vantagens da invenção serão claros para uma pessoa versada na arte com base na presente divulgação.

[0009] No presente pedido, os resíduos/posições de aminoácidos em um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina serão indicados com a numeração de acordo com Kabat. Por uma questão de conveniência, a Figura 1 fornece uma tabela listando algumas das posições de aminoácidos que serão especificamente referidas aqui e sua numeração de acordo com alguns sistemas de numeração alternativos (como Aho e IMGT. Nota: a menos que explicitamente indicado em contrário, para a presente descrição e reivindicações, a numeração de Kabat é

decisiva; outros sistemas de numeração são dados apenas como referência).

[0010] No que diz respeito às CDRs, como é bem conhecido na arte, existem várias convenções para definir e descrever as CDRs de um fragmento VH ou VHH, tal como a definição de Kabat (que é baseada na variabilidade de sequência e é a mais comumente usada) e a definição de Chothia (que é baseada na localização das regiões do loop estrutural). Referência é feita, por exemplo, no site <http://www.bioinf.org.uk/abs/>. Para os propósitos do presente relatório e reivindicações, mesmo que as CDRs de acordo com Kabat também possam ser mencionadas, as CDRs são mais preferencialmente definidas com base na definição Abm (que é baseada no software de modelagem de anticorpos Abm da Oxford Molecular), como isso é considerado um ótimo compromisso entre as definições de Kabat e Chothia. Referência é feita novamente ao site <http://www.bioinf.org.uk/abs/>.

[0011] Consequentemente, no presente relatório descritivo e reivindicações, todas as CDRs são definidas de acordo com a convenção Abm, a menos que explicitamente indicado de outra forma neste documento.

[0012] Os ISVD's (e em particular os Nanocorpos) que podem se ligar à albumina sérica e às suas utilizações são bem conhecidos na arte, por exemplo, dos documentos WO 2004/041865, WO 2006/122787, WO 2012/175400, WO 2015/173325 e PCT/EP2016/ 077973, que descrevem ISVD de ligação à albumina

sérica e sua utilização para prolongar a meia-vida sérica (como definido nestes pedidos de patente) de compostos, porções e entidades terapêuticas. Por exemplo, o documento WO 2006/122787 divulga como SEQ ID NO: 62 um Nanocorpo de ligação à albumina sérica humanizado denominado Alb-8 (ver aqui SEQ ID NO: 1). O documento WO 2012/175400 divulga como SEQ ID NO: 6 um Nanocorpo de ligação à albumina sérica humanizado denominado Alb-23D (ver a SEQ ID NO: 2 aqui). As sequências de aminoácidos de Alb-8 e Alb-23D e as suas CDRs (que são as mesmas para Alb-8 e Alb-23D) são dadas na Tabela A abaixo como SEQ ID NO: 1, 2 e 3 a 8, respectivamente.

[0013] Algumas outras referências que divulgam ISVD contra albumina sérica incluem WO 2003/035694, WO 2004/003019, EP 2 139 918, WO 2011/006915 e WO 2014/111550.

[0014] As Figuras 3A e 3B mostram os alinhamentos de Alb-8 (referência), Alb-23D (referência), SEQ ID NO: 18 (invenção) e SEQ ID NO: 19 (invenção).

[0015] A presente invenção visa proporcionar ligantes de albumina sérica melhorados e, em particular, ligantes de albumina sérica que possuem propriedades melhoradas em comparação com os ligantes de albumina sérica conhecidos na técnica. Em particular, a invenção tem por objetivo proporcionar ligantes de albumina sérica que podem se ligar a albumina sérica do cão e/ou que melhoraram a reatividade cruzada entre a albumina sérica humana e albumina sérica do

ção (por exemplo, comparada com ligantes de albumina sérica da arte anterior como Alb-8 e/ou Alb-23D).

Tabela A: Alb-8, Alb-23D e seus CDRs

SEQ ID NO	Descrição	Sequência
1	Alb-8 (WO 2006/122787; SEQ ID NO: 62)	EVQLVESGGGLVQP GNSLR LSCAASGFTFSSFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
2	Alb-23D (WO 2012/175400; SEQ ID NO: 6)	EVQLLES GGGLVQP GGS LR LSCAASGFTFRSFGMSWVRQ APGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSA
3	CDR1 (Kabat)	SFGMS
4	CDR2 (Kabat)	SISGSGSDTLYADSVKG
5	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
6	CDR1 (Abm)	GFTFRSFGMS
7	CDR2 (Abm)	SISGSGSDTL
8	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR

Nota:

- SEQ ID NOs: 1 e 2 compartilham as mesmas CDRs de acordo com Kabat. Contudo, se as CDRs forem definidas sob a convenção Abm, a SEQ ID NO: 1 possui uma CDR1 diferente da SEQ ID NOs: 2 comparada com a SEQ ID NOs: 2, a SEQ ID NO: 1 possui um S na posição 30 em vez de um R.
- SEQ ID NO: 5 e SEQ ID NO: 8 são idênticas.
- Todas as CDRs são definidas de acordo com a convenção Abm, salvo indicação contrária.

Tabela B: SEQ ID NOs: 18 e 19 e suas CDRs

SEQ ID NO	Descrição	Sequência
18	T0235002C06 (Tipo selvagem)	EVQLVESGGGLVQTGDSLRLSCAASGGTFSTYVMGWFRQAPGK EREFVSAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDNDKNTVYLQLNSL KPEDTAVYYCAASRFTSWYTADYEYDYWGQGTLVTVSS
19	T023500029	EVQLVESGGGVVQPGDSLRLSCAASGGTFSTYVMGWFRQAPGK EREFVSAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDNSKNTVYLQLNSL RPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYDYWGQGTLVTVSS
9	CDR1 (Kabat)	TYVMG
10	CDR2 (Kabat)	AISQNSIHTYYANSVKG
11	CDR2 (Kabat)	AISQNSIHTYYADSVKG
12	CDR1 (Abm)	GGTFSTYVMG
13	CDR2 (Abm)	AISQNSIHTY
14	CDR3 (Kabat/Abm)	SRFTSWYTADYEYDY
Nota: - Todas as CDRs são definidas de acordo com a Convenção ABM, salvo indicação contrária.		

[0016] Geralmente, os ISVDs de ligação à albumina sérica proporcionados pela presente invenção são variantes da sequência da SEQ ID NO: 18 e 19, em que:

- possuem as mesmas CDRs (ou essencialmente as mesmas CDRs) que a sequência de SEQ ID NO: 18 e/ou 19 (com a condição de que, se as CDRs são definidas de acordo com Kabat, CDR2 pode ser AISQNSIHTYYANSVKG (SEQ ID NO: 10) ou AISQNSIHTYYADSVKG (SEQ ID NO: 11)); e

- possuem um certo grau de identidade de sequência com a sequência de SEQ ID NO: 18 e/ou 19 (cujo grau de identidade de sequência é como descrito aqui).

[0017] Em particular, ISVDs de ligação à albumina sérica proporcionados pela presente invenção possuem geralmente um número (limitado) de "diferenças de aminoácidos" (como aqui descrito) em comparação com a sequência de SEQ ID NO: 18 e/ou 19. Estas diferenças de aminoácidos podem estar presentes nas CDRs (desde que as sequências de aminoácidos resultantes sejam tais que retenham as propriedades adicionais das sequências de aminoácidos da invenção que são aqui expostas) e/ou estejam presentes nas regiões da estrutura e, em particular, pode estar presente nas regiões estruturais (conforme definido de acordo com Kabat e/ou de acordo com Abm). Por exemplo e sem limitação, estas diferenças de aminoácidos podem ser por exemplo substituições humanizantes, substituições que melhoram a expressão em uma célula hospedeira ou organismo hospedeiro desejado, substituições que melhoram a estabilidade e/ou resistência à degradação e/ou protease, mutações que reduzem a ligação por anticorpos preexistentes e/ou outras mutações que se destinam a otimizar a sequência das sequências de aminoácidos da invenção; ou qualquer combinação adequada de tais diferenças de aminoácidos. Referência é feita à divulgação adicional aqui apresentada.

[0018] Em um primeiro aspecto, a invenção se refere a um ISVD que se pode se ligar (e em particular, se ligar especificamente) à albumina sérica humana e que tem:

- uma CDR1 (de acordo com Kabat) que é a sequência de aminoácidos TYVMG (SEQ ID NO: 9) ou uma sequência de aminoácidos que tem 2 ou 1 diferenças de aminoácidos (como aqui definido) com a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; e
- uma CDR2 (de acordo com Kabat) que é a sequência de aminoácidos AISQNSIHTYYANSVKG (SEQ ID NO: 10) ou AISQNSIHTYYADSVKG (SEQ ID NO: 11) ou uma sequência de aminoácidos que tem 3, 2 ou 1 diferenças de aminoácidos (como aqui definido) com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10 e/ou SEQ ID NO: 11; e
- uma CDR3 (de acordo com Kabat) que é a sequência de aminoácidos SRFTSWYTADYEYDY (SEQ ID NO: 14) ou uma sequência de aminoácidos que tem 3, 2 ou 1 diferenças de aminoácidos (como aqui definido) com a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

[0019] Em particular, um ligante de albumina sérica de acordo com este aspecto da invenção pode ser (e de preferência é) como aqui descrito adicionalmente.

[0020] Em um aspecto mais específico, a invenção se refere a um ISVD que pode se ligar (e em particular, se ligar especificamente) a albumina sérica humana e que tem:

- uma CDR1 (de acordo com Kabat) que é a sequência de aminoácidos TYVMG (SEQ ID NO: 9); e
- uma CDR2 (de acordo com Kabat) que é a sequência de aminoácidos AISQNSIHTYYANSVKG (SEQ ID NO: 10) ou AISQNSIHTYYADSVKG (SEQ ID NO: 11); e
- uma CDR3 (de acordo com Kabat) que é a sequência de aminoácidos SRFTSWYTADYEYDY (SEQ ID NO: 14).

[0021] Novamente, um ligante de albumina sérica de acordo com este aspecto da invenção pode ser (e de preferência é) como adicionalmente descrito aqui.

[0022] Em outro aspecto, a invenção se refere a um ISVD que pode se ligar (e em particular, se ligar especificamente) a albumina sérica humana e que tem:

- uma CDR1 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos GGTFSTYVMG (SEQ ID NO: 12) ou uma sequência de aminoácidos que tem 2 ou 1 diferença entre aminoácidos (como aqui definido) com a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 12; e
- uma CDR2 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos AISQNSIHTY (SEQ ID NO: 13) ou uma sequência de aminoácidos que tem 3, 2 ou 1 diferenças de aminoácidos (como aqui definido) com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13; e
- uma CDR3 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos SRFTSWYTADYEYDY (SEQ ID NO: 14) ou uma sequência de aminoácidos que tem 3, 2 ou 1 diferenças de aminoácidos

(como aqui definido) com a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

[0023] Em particular, um ligante de albumina sérica de acordo com este aspecto da invenção pode ser (e de preferência é) como aqui descrito adicionalmente.

[0024] Em um aspecto mais específico, a invenção se refere a um ISVD que pode se ligar (e em particular, se ligar especificamente) à albumina sérica humana e que tem:

- uma CDR1 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos GGTFTSTYVMG (SEQ ID NO: 12); e
- uma CDR2 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos AISQNSIHTY (SEQ ID NO: 13); e
- uma CDR3 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos SRFTSWYTADYEYDY (SEQ ID NO: 14).

[0025] Novamente, um ligante de albumina sérica de acordo com este aspecto da invenção pode ser (e de preferência é) como adicionalmente descrito aqui.

[0026] Geralmente, os ligantes de albumina sérica de acordo com os diferentes aspectos da invenção são, de preferência, tais que possuem:

- um grau de identidade de sequência com a sequência da SEQ ID NO: 18 e/ou 19 (em que as CDRs e qualquer extensão C-terminal que possa estar presente não são consideradas para determinar o grau de identidade da sequência) de pelo menos 85%, de preferência pelo menos 90%, mais preferencialmente pelo menos 95%;

e/ou de tal forma que tenham:

- e/ou não têm mais do que 7, de preferência não mais do que 5, como apenas 3, 2 ou 1 "diferenças de aminoácidos" (como definido aqui, e não levando em consideração as CDRs e qualquer extensão C-terminal que possam estar presente) com a sequência da SEQ ID NO: 18 e/ou 19.

[0027] Os ligantes de albumina sérica de acordo com os diferentes aspectos da invenção são geralmente de preferência de tal modo que se ligam à albumina sérica humana com uma constante de dissociação (KD) de 10^{-5} a 10^{-12} moles/litro ou menos, e preferivelmente 10^{-7} a 10^{-12} moles/litro ou menos e mais preferivelmente 10^{-8} a 10^{-12} moles/litro, e/ou com uma afinidade de ligação de pelo menos 10^7 M⁻¹, preferencialmente pelo menos 10^{-8} pelo menos 10^{-8} M⁻¹, mais preferencialmente pelo menos 10^{-9} M⁻¹, tal como pelo menos 10^{-12} M⁻¹, como determinado usando ProteOn (referência é feita ao Exemplo 1). De preferência, um ligante de albumina sérica da invenção se ligará ao antígeno desejado com uma afinidade menor que 500 nM, preferivelmente menor que 200 nM, mais preferivelmente menor que 10 nM, tal como menor que 500 pM, novamente conforme determinado usando ProteOn (referência é novamente feita ao Exemplo 1).

[0028] Os ligantes de albumina sérica de acordo com os diferentes aspectos da invenção são também preferencialmente de tal modo que competem com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18 para ligação à albumina sérica (humana) e/ou que

"bloqueiam de modo cruzado" (como aqui definido) a ligação da sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18 à albumina sérica (humana).

[0029] De um modo preferido, os ligantes de albumina da invenção são tais que se ligam essencialmente aos mesmos resíduos de aminoácidos e/ou epítipo na albumina sérica humana como na SEQ ID NO: 18, e ainda mais preferencialmente de tal modo que compartilham essencialmente as mesmas interações de aminoácidos da SEQ ID NO: 18. Para este propósito, de acordo com um aspecto específico mas não limitativo, os ligantes de albumina da invenção preferencialmente possuem as mesmas CDRs que a sequência da SEQ ID NO: 18, ou comparados com a sequência da SEQ ID NO: 18 preferencialmente contém dentro de suas CDR's apenas tais mutações (tais como substituições conservadoras de aminoácidos) que ainda lhes permitem sofrer as mesmas ou essencialmente as mesmas interações de aminoácidos com a albumina sérica humana que a SEQ ID NO: 18.

[0030] Os ligantes de albumina sérica de acordo com os diferentes aspectos da invenção são geralmente preferivelmente também de tal modo que são reativos de forma cruzada entre albumina sérica humana e a albumina sérica de pelo menos um, preferivelmente de pelo menos dois, mais preferencialmente pelo menos três e até essencialmente todas as seguintes espécies de mamíferos: rato, camundongo, coelho, porquinho da índia, porco, ovelha, vaca e macaco cinomolgo. Em particular, os ligantes de albumina sérica de acordo com os diferentes

aspectos da invenção podem ser tais que sejam (pelo menos) reativos de forma cruzada entre albumina sérica humana e pelo menos um, de preferência pelo menos dois, mais preferencialmente a todos os três entre albumina sérica de rato, albumina sérica de camundongo e albumina sérica de macaco cinomolgos. A este respeito, os ligantes de albumina sérica da invenção podem ter uma reatividade cruzada melhorada (em particular entre albumina sérica humana por um lado e albumina sérica de rato/camundongo por outro lado) comparativamente com os ligantes de albumina sérica que têm (essencialmente) as mesmas CDR's de Alb-11 e/ou Alb-23D. Referência é feita aos dados na Parte Experimental abaixo.

A título de referência, a Figura 11 apresenta um alinhamento da albumina sérica de diferentes espécies de mamíferos (fonte: <http://macromoleculeinsights.com/albumin.php>, a numeração de aminoácidos na Figura 11 é a numeração utilizada na referida página da web). Por uma questão de conveniência, na sequência da albumina sérica humana, os trechos de aminoácidos que são considerados parte do epítipo putativo das sequências de aminoácidos da invenção foram realçados. Sem se limitar a qualquer mecanismo ou hipótese específica, assume-se que as sequências de aminoácidos da invenção são (essencialmente) capazes de se ligar aos (um ou mais resíduos de aminoácidos no interior) trechos correspondentes de resíduos de aminoácidos que estão presentes dentro da sequência de aminoácidos das

albuminas séricas de mamífero com as quais as sequências de aminoácidos da invenção são reativas de forma cruzada.

[0031] Geralmente, um ligante de albumina sérica da invenção pode ser considerado como sendo de reação cruzada entre albumina sérica humana e albumina sérica de uma destas espécies quando se pode ligar à albumina sérica humana com uma afinidade inferior a 500 nM, de referência inferior a 200 nM, mais preferivelmente inferior a 10 nM; e também à albumina sérica da referida espécie com uma afinidade inferior a 500 nM, de referência inferior a 200 nM, mais preferivelmente inferior a 10 nM, novamente ambos como determinado utilizando ProteOn (faz-se novamente referência ao Exemplo 1).

[0032] Os ligantes de albumina sérica de acordo com os diferentes aspectos da invenção são preferivelmente também tais que:

- têm uma meia-vida sérica no homem (expressa como $t_{1/2}$ beta) que é maior do que 6 horas, preferencialmente maior do que 12 horas, mais preferivelmente maior do que 24 horas, ainda mais preferencialmente maior do que 72 horas; por exemplo, cerca de uma semana, duas semanas e até a meia-vida da albumina sérica no homem (estimada em cerca de 19 dias);

e/ou de tal forma que:

- quando está ligado a uma porção ou entidade terapêutica, confere ao polipeptídeo resultante da invenção uma meia-vida sérica no homem (expressa como $t_{1/2}$ beta) que é maior do que 6 horas, de preferência maior do que 12 horas, mais

preferencialmente de mais de 24 horas, ainda mais preferencialmente maior do que 72 horas; por exemplo, cerca de uma semana, duas semanas e até a meia-vida da albumina sérica no homem (estimada em cerca de 19 dias).

[0033] A meia-vida em espécies de mamíferos que não seja o homem, entre outros fatores, dependerá principalmente das propriedades de ligação (tal como afinidade) do ligante de albumina da invenção para a albumina sérica das referidas espécies de mamíferos, bem como da meia-vida da albumina sérica nativa na referida espécie. De acordo com uma modalidade preferida da invenção, quando um ligante de albumina sérica da invenção reage de forma cruzada (como aqui definido) entre albumina sérica humana e albumina sérica de outra espécie de mamífero, então a meia-vida do ligante de albumina sérica da invenção (e/ou de um composto da invenção compreendendo o referido ligante de albumina sérica) como determinado na referida espécie é preferivelmente pelo menos 5%, tal como pelo menos 10%, mais preferivelmente pelo menos 25%, por exemplo cerca de 50% e possivelmente até 100% da meia-vida da albumina sérica nativa na referida espécie.

[0034] Em comparação com a sequência da SEQ ID NO: 18, os ligantes de albumina sérica da invenção também contém preferencialmente (pelo menos):

- uma ou mais substituições humanizantes;

e/ou

- uma ou mais mutações (isto é, substituições, deleções ou adições de aminoácidos e, em particular, substituições) que reduzem a ligação por anticorpos preexistentes; e pode opcionalmente conter uma ou mais mutações como aqui descritas.

[0035] Para substituições humanizantes adequadas (e suas combinações adequadas), referência é feita, por exemplo, ao WO 09/138519 (ou na técnica anterior citada em WO 09/138519) e ao WO 08/020079 (ou na técnica anterior citada no WO 08/020079), bem como as Tabelas A-3 a A-8 do WO 08/020079 (que são listas mostrando possíveis substituições humanizantes). Alguns exemplos preferidos, mas não limitativos de tais substituições humanizantes são Q108L e A14P ou uma combinação adequada destes. Tais substituições humanizantes podem também ser adequadamente combinadas com uma ou mais outras mutações como aqui descritas (tal como com uma ou mais mutações que reduzem a ligação por anticorpos preexistentes).

[0036] Para mutações adequadas que podem reduzir a ligação por anticorpos preexistentes (e combinações adequadas de tais mutações), faz-se referência, por exemplo, ao WO 2012/175741 e WO 2015/173325 e também, por exemplo, ao WO 2013/024059 e WO 2016/118733. Como aqui descrito, tais mutações podem compreender (uma combinação adequada de) uma ou mais substituições, deleções ou adições de aminoácidos (e em particular substituições), mutações estas que estarão frequentemente na chamada região C-terminal do ISV. Por

exemplo, tais mutações podem compreender mutações (e em particular substituições) em uma ou mais das posições 11, 13, 14, 15, 40, 41, 42, 82, 82a, 82b, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 103, 108 e/ou mutações em uma ou mais posições na sequência VTVSS do terminal-C (por exemplo, posições 109, 110, 111, 112 e 113), com uma ou mais mutações nas posições 11, 89, 110 e/ou 112 sendo particularmente preferidas. Alguns exemplos preferidos, mas não limitativos de tais mutações são substituições adequadas (quando necessário) de tal modo que após a mutação, na posição indicada, um dos seguintes resíduos de aminoácidos está presente: 11L, 11K, 11V, 14A, 14P, 41A, 41L, 41P, 41S, 41T, 42E, 42G, 87A, 87T, 89A, 89L, 89T, 108L, 110K, 110Q, 112K e/ou 112Q (com 11L, 89A, 89L, 89T, 110K, 110Q, 112K e 112Q sendo particularmente preferido); ou qualquer combinação adequada de tais substituições, tais como, por exemplo, e sem limitação: 11V em combinação com 89L ou 89T; 11V em combinação com 110K ou 110Q; ou 11V em combinação com 89L e 110K ou 110Q. Tais mutações que reduzem a ligação por anticorpos preexistentes podem também ser adequadamente combinadas com uma ou mais outras mutações como aqui descrito (tal como com uma ou mais substituições humanizantes).

[0037] Quando apropriado (como adicionalmente descrito aqui, e em particular quando o ligante de albumina sérica da presente invenção está presente e/ou forma a extremidade C-terminal do composto da invenção na qual está presente), para reduzir a ligação de anticorpos existentes, os ligantes de

albumina sérica da invenção (e, como adicionalmente descrito aqui, também os compostos da invenção) podem também compreender uma extensão C-terminal (tal como um resíduo de alanina C-terminal). Conforme descrito no documento WO 2012/175741, tal extensão C-terminal reduz a ligação por anticorpos preexistentes. Uma extensão C-terminal adequada pode geralmente ser adicionalmente descrita aqui e pode em particular ter a fórmula - (X)_n, na qual X pode ser qualquer aminoácido que ocorre naturalmente (mas preferencialmente não cisteína) e n pode ser 1, 2, 3, 4 ou 5. Faz-se referência novamente ao documento WO 2012/175741, também, por exemplo, no WO 2015/173325, WO 2013/024059 e WO 2016/118733. A presença de tal extensão C-terminal pode também ser adequadamente combinada com uma ou mais das outras mutações aqui descritas (tal como, com uma ou mais substituições humanizantes e/ou uma ou mais mutações que reduzem a ligação por anticorpos preexistentes).

[0038] Outras mutações que podem estar presentes nos ligantes de albumina sérica da invenção, por exemplo e sem limitação incluem uma ou mais mutações (uma substituições em particular) que melhoram a expressão em uma célula hospedeira ou organismo hospedeiro desejada, uma ou mais mutações (e em particular substituições) que melhoram a estabilidade e/ou resistência à degradação e/ou proteases, e/ou uma ou mais mutações que se destinam a otimizar a sequência das sequências de aminoácidos da invenção (por exemplo e sem limitação, uma

ou mais mutações que (adicionalmente) reduz qualquer tendência dos ligantes de albumina para formar dímeros); ou qualquer combinação adequada de tais mutações.

[0039] Alguns exemplos não limitativos de tais mutações são substituições adequadas (quando necessário) de tal modo que após a mutação, na posição indicada, está presente um dos seguintes resíduos de aminoácidos: 16G, 49A, 61D, 74S, 75K, 76N, 82M e 83R; ou qualquer combinação adequada de tais substituições (por exemplo, de modo a formar um motivo SKN nas posições 75 a 76). Também, quando apropriado (como aqui descrito adicionalmente), os ligantes de albumina sérica da invenção podem ter um D na posição 1 (por exemplo, uma mutação E1D comparada com a sequência da SEQ ID NO: 18 e/ou 19), em particular quando o ligante de albumina sérica da invenção está presente e/ou forma a extremidade N-terminal do composto da invenção em que está presente. Tais mutações podem de novo ser adequadamente combinadas com uma ou mais outras mutações como aqui descrito (tal como com uma ou mais substituições humanizantes e/ou uma ou mais mutações que reduzem a ligação por anticorpos preexistentes).

[0040] Outras mutações que podem estar presentes nas sequências de aminoácidos da invenção serão claras para uma pessoa versada na técnica com base na divulgação aqui apresentada.

[0041] Também é possível que uma única mutação (ou uma combinação adequada de mutações) forneça múltiplas

funcionalidades ou vantagens. Por exemplo e sem limitação, uma substituição humanizada de Q108L pode também reduzir a ligação por anticorpos preexistentes.

[0042] Alguns exemplos preferidos, mas não limitativos de resíduos de aminoácidos (isto é, mutações em comparação com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18) que podem estar presentes nas sequências de aminoácidos da invenção (isto é, por si próprios ou em combinação adequada) incluem: 11V (por exemplo, L11V), 14P (por exemplo, A14P), 16G (por exemplo, D16G), 49A (por exemplo, S49A), 61D (por exemplo, N61D), 74S (por exemplo, D74S), 82M (por exemplo, L82M), 83R (por exemplo, K83R), 89L (por exemplo, V89L), 89T (por exemplo, V89T), 110K (por exemplo, T110K) ou 110Q (por exemplo, T110Q); bem como, quando apropriado (como adicionalmente descrito aqui), 1D (por exemplo, E1D) e/ou uma extensão C-terminal (X)_n como aqui definido (tal como 114A). Referência também é feita a sequências e mutações mostradas nas Figuras 4A e 4B. Por exemplo, alguns exemplos preferidos, mas não limitativos de combinações adequadas desses resíduos de aminoácidos (isto é, mutações comparadas com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18) incluem:

- L11V, T14P, D16G, N61D, D74S, K83R, V89L
- L11V, T14P, D16G, D74S, L82M, K83R, V89L
- L11V, T14P, D16G, N61D, D74S, L82M, K83R, V89L
- L11V, T14P, D16G, S49A, D74S, K83R, V89L

- L11V,T14P,D16G,S49A,N61D,D74S,K83R,V89L
- L11V,T14P,D16G,S49A,D74S,L82M,K83R,V89L
- L11V,T14P,D16G,S49A,N61D,D74S,L82M,K83R,V89L
- L11V,T14P,D74S,K83R,V89L

e outras combinações adequadas serão claras para uma pessoa versada na técnica com base na divulgação aqui apresentada.

[0043] Algumas sequências de aminoácidos preferidas, mas não limitativas da invenção são aquelas em que (i) a posição 11 é V e a posição 89 é L; (ii) a posição 89 é T; (iii) as posições 74 a 76 formam um motivo SKN; (iv) a posição 11 é V, a posição 89 é L e as posições 74 a 76 formam um motivo SKN; e (iv) a posição 89 é T e as posições 74 a 76 formam um motivo SKN; nas quais as sequências de aminoácidos da invenção são como aqui descritas adicionalmente (e conseqüentemente também podem conter adequadamente uma ou mais mutações de aminoácidos como aqui descrito).

[0044] Alguns exemplos preferidos, mas não limitativos, das sequências de aminoácidos da invenção são dados na Figura 2 como:

- SEQ ID NOs: 18 a 26, que são exemplos de sequências de aminoácidos da invenção sem uma extensão de alanina C-terminal;
- SEQ ID NOs: 27 a 35, que são exemplos de sequências de aminoácidos da invenção com uma extensão C-terminal (em cada caso, exemplificado por meio de uma extensão de alanina C-

terminal, que é geralmente a extensão C-terminal preferida);
e

- SEQ ID NOs: 36 a 44, que são exemplos de sequências de aminoácidos da invenção com uma mutação E1D N-terminal).

[0045] Com base na divulgação adicional aqui, ficará claro para uma pessoa versada na técnica que, na prática:

- os ligantes de albumina da invenção com uma extensão C-terminal (tais como, os das SEQ ID NOs: 27 a 35) serão frequentemente utilizados na extremidade C-terminal dos polipeptídeos da invenção (como aqui definido) em que eles estão presentes;
- os ligantes de albumina da invenção com uma mutação de E1D (tais como os das SEQ ID NOs: 36 a 44) serão muitas vezes utilizados na extremidade N-terminal dos polipeptídeos da invenção em que estão presentes;
- os ligantes de albumina da invenção sem uma extensão C-terminal e sem uma mutação E1D (tais como, os das SEQ ID NOs: 18 a 26) estarão frequentemente presentes em alguns lugares no "meio" de um polipeptídeo da invenção.

[0046] Cada uma das sequências de aminoácidos das SEQ ID NOs: 18 a 44, bem como proteínas, polipeptídeos e outros compostos e construções compreendendo os mesmos (como aqui descrito mais adiante), formam aspectos adicionais da presente invenção.

[0047] Em um outro aspecto, a invenção se refere a uma sequência de aminoácidos que é uma das sequências de

aminoácidos da SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, e/ou SEQ ID NO:44; e cada uma destas sequências de aminoácidos da invenção (bem como os polipeptídeos da invenção - como aqui definidos - que compreendem essa sequência de aminoácidos da invenção) formam um outro aspecto da presente invenção.

[0048] Como adicionalmente descrito aqui, as sequências de aminoácidos proporcionadas pela invenção são proteínas que podem se ligar, e que podem especificamente se ligar, (como aqui descrito) à albumina sérica humana. Assim, podem ser utilizados como unidades de ligação ou domínios de ligação para ligação à albumina sérica (humana), por exemplo, para conferir um aumento na meia-vida (como aqui definido) a compostos, porções ou entidades terapêuticas. Para a utilização de domínios de ligação à albumina sérica para aumentar a meia-vida dos compostos, porções ou entidades terapêuticas, faz-se referência, por exemplo, ao WO 2004/041865, WO 2006/122787, EP 2 139 918, WO 2011/006915, WO 2012/175400 e/ou ao WO 2014/111550. Os ligantes de albumina sérica da invenção podem geralmente ser utilizados da mesma

maneira e para os mesmos fins que os ligantes de albumina sérica descritos nestas referências.

[0049] Em alguns outros aspectos não limitativos, a invenção também se refere a:

- proteínas, polipeptídeos e outras construções, moléculas ou entidades químicas que compreendem ou consistem essencialmente em pelo menos um ligante de albumina sérica da invenção como aqui descrito (de novo, também referido aqui como "compostos da invenção" ou como "polipeptídeos da invenção");
- métodos para expressar/produzir um ligante de albumina sérica da invenção e/ou um composto da invenção;
- uma célula hospedeira, organismo hospedeiro ou outro sistema (de expressão) que pode expressar ou produzir um ligante de albumina sérica da invenção e/ou um composto da invenção;
- composições e produtos (tais como composições farmacêuticas e produtos) que compreendem um ligante de albumina sérica da invenção e/ou um composto da invenção;
- sequências nucleotídica e ácidos nucleicos, tais como vetores (de expressão), que codificam um ligante de albumina sérica da invenção e/ou compostos da invenção;
- utilizações dos compostos da invenção e/ou dos compostos da invenção, tais como a utilização de um composto da invenção para aumentar a meia-vida (sérica) de um composto terapêutico, porção ou entidade e o uso profilático e/ou terapêutico de um composto da invenção.

[0050] Estes e outros aspectos, modalidades, vantagens, aplicações e utilizações da invenção se tornarão claros a partir da descrição adicional aqui apresentada.

[0051] No presente relatório:

- o termo "domínio variável único de imunoglobulina" (também referido como "ISV" ou ISVD") é geralmente usado para se referir aos domínios variáveis de imunoglobulina (que podem ser domínios de cadeia pesada ou cadeia leve, incluindo domínios VH, VHH ou VL) que pode formar um sítio de ligação ao antígeno funcional sem interação com outro domínio variável (por exemplo, sem uma interação VH/VL conforme requerido entre os domínios VH e VL do anticorpo monoclonal de 4 cadeias convencionais). Exemplos de ISVDs serão claros para uma pessoa versada na arte e, por exemplo, incluem nanocorpos (incluindo um VHH, um VHH humanizado e/ou um VH camelizado, tal como um VH humano camelizado), IgNAR, domínios, anticorpos (domínio único) (tais como dAb's™) que são domínios VH ou que são derivados de um domínio VH e anticorpos (domínio único) (tais como dAb's™) que são domínios VL ou que são derivados de um domínio VL. A menos que explicitamente mencionado aqui de outra forma, ISVDs que são baseados em e/ou derivados de domínios variáveis de cadeia pesada (tais como domínios VH ou VHH) são geralmente preferidos. Mais preferencialmente, a menos que explicitamente indicado de outro modo neste documento, um ISVD será um Nanocorpo.

[0052] - O termo "Nanocorpo" é geralmente definido no documento WO 2008/020079 ou WO 2009/138519 e, portanto, em um aspecto específico geralmente denota um VHH, um VHH humanizado ou um VH camelizado (tal como um VH humano camelizado) ou geralmente uma sequência VHH otimizada (como, por exemplo, otimizado para estabilidade química e/ou solubilidade, máxima sobreposição com regiões de estrutura humana conhecidas e máxima expressão). Nota-se que os termos Nanocorpo ou Nanocorpos são marcas registradas da Ablynx N.V. e, portanto, também podem ser referidos como Nanocorpo® e/ou Nanocorpos®);

[0053] - Geralmente, a menos que aqui indicado de outro modo, os ISVDs, Nanocorpos, polipeptídeos, proteína e outros compostos e construções aqui referidos são destinados a utilização na profilaxia ou tratamento de doenças ou distúrbios no homem (e/ou opcionalmente também em animais de sangue quente) e em particular mamíferos). Assim, geralmente, os ISVDs, nanocorpos, polipeptídeos, proteína e outros compostos e construções são aqui descritos, de um modo preferido, tais que podem ser utilizados como e/ou podem ser adequadamente parte de um fármaco (biológico) ou de outro agente farmacêutico ou composto terapeuticamente ativo e/ou de um produto farmacêutico ou composição. Tal fármaco, composto ou produto preferencialmente, tal que adequado para administração a um ser humano, e para profilaxia ou tratamento de um indivíduo com necessidade de tal profilaxia ou tratamento ou, por exemplo, como parte de um ensaio clínico.

Como adicionalmente descrito aqui, para este fim, tal fármaco ou composto pode conter outras porções, entidades ou unidades de ligação além dos ISVDs proporcionados pela invenção (que, como também aqui descrito, podem ser, por exemplo, uma ou mais outras unidades terapêuticas adicionais e/ou uma ou mais outras porções que influenciam as propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas do produto biológico baseado em ISVD ou baseado em Nanocorpo, como a sua meia-vida). Exemplos adequados dessas outras porções terapêuticas ou outras serão claros para aqueles versados na arte e, por exemplo, podem geralmente incluir qualquer proteína, polipeptídeo ou outro domínio de ligação ou unidade de ligação terapeuticamente ativos, bem como, por exemplo, modificações, tais como as descritas nas páginas 149, parágrafo 152 do WO 2009/138159. Um produto biológico baseado em ISVD ou baseados em Nanocorpos é de preferência um terapêutico ou é destinado a ser utilizado como terapêutico (o que inclui profilaxia e diagnóstico) e para este fim contém preferencialmente pelo menos um ISVD contra um alvo terapeuticamente relevante (tal como por exemplo RANK-L, vWF, IgE, RSV, CXCR4, IL-23 ou outras interleucinas, e etc.). Para alguns exemplos específicos, mas não limitativos de tais produtos biológicos baseados em ISVD ou baseados em Nanocorpos, a referência é feita aos Exemplos 8 a 18 e também, por exemplo, feita às vários pedidos de patente da Ablynx NV (como por exemplo e sem limitação ao WO 2004/062551, WO 2006/122825, WO 2008/020079 e WO 2009/068627),

bem como, por exemplo (e sem limitação), aos pedidos de patente publicados como WO 2006/038027, WO 2006/059108, WO 2007/063308, WO 2007/063311, WO 2007/066016 e WO 2007/085814. Também, como aqui descrito, a porção adicional pode ser um ISVD ou Nanocorpo como aqui descrito direcionado contra uma proteína do soro (humana), tal como albumina sérica (humana), e tal ISVD ou Nanocorpo pode também encontrar usos terapêuticos, em particular em e/ou para prolongar a meia-vida dos ligantes do TNF aqui descritos. Faz-se referência, por exemplo, aos documentos WO 2004/041865, WO 2006/122787 e WO 2012/175400, que descrevem geralmente o uso de nanocorpos de ligação soro-albumina para prolongamento da meia-vida. Também, na presente descrição, a menos que explicitamente mencionado de outra forma aqui, todos os termos aqui mencionados possuem o significado dado no WO 2009/138519 (ou na arte anterior citada no WO 2009/138519) ou no WO 2008/020079 (ou na arte anterior citada no WO 2008/020079). Também, quando um método ou técnica não especificamente descrito aqui, estes podem ser realizados como descrito no WO 2009/138519 (ou na arte anterior citada no WO 2009/138519) ou no documento WO 2008/020079 (ou na arte anterior citada no WO 2008/020079). Também, como aqui descrito, qualquer produto farmacêutico ou composição compreendendo qualquer ISVD ou composto da invenção pode também compreender um ou mais componentes adicionais conhecidos em si para uso em produtos farmacêuticos ou composições (isto é, dependendo da forma farmacêutica

pretendida) e/ou por exemplo um ou mais outros compostos ou princípios ativos destinados ao uso terapêutico (ou seja, para fornecer um produto de combinação).

[0054] Além disso, quando usados no presente relatório descritivo ou reivindicações, os seguintes termos têm o mesmo significado como dado daqui por diante, e/ou onde aplicável podem ser determinados da maneira descrita nas páginas 62 a 75 do WO 09/138519: "agonista", "antagonista", "agonista inverso", "resíduo de aminoácido descarregado apolar", "resíduo de aminoácidos descarregado polar", "resíduo de aminoácido carregado polar", "identidade de sequência", "exatamente o mesmo" e "diferença de aminoácido" (quando se referindo a uma comparação de sequência de duas seqüências de aminoácidos), "(na) forma essencialmente isolada", "domínio", "domínio de ligação", "determinante antigênico", "epítopo", "contra" ou "direcionado contra" (um antígeno), "especificidade" e "meia-vida". Além disso, os termos "modulação" e "modular", "local de interação", "específico para", "bloqueio", "bloqueado", "bloqueando" e "essencialmente independente do pH" são como definidos (e/ou podem ser determinados conforme descrito) nas páginas 74 a 79 do WO 10/130832 da Ablynx N.V. Também, quando se refere a uma construção, composto, proteína ou polipeptídeo da invenção, termos como "monovalente", "bivalente" (ou "polivalentes"), "biespecífico" (ou "multiespecífico"), e "biparatópico" (ou

"multiparatópico") pode ter o significado dado no WO 09/138519, WO 10/130832 ou WO 08/020079.

[0055] O termo "meia-vida" como usado aqui em relação a um composto biológico, composto ou polipeptídeo baseado em ISVD, Nanocorpo, baseado em ISVD biológico, baseado em Nanocorpo ou qualquer outra sequência de aminoácidos aqui referido pode geralmente ser definido como descrito no parágrafo o) na página 57 do documento WO 2008/020079 e como aqui mencionado se refere ao tempo necessário para que a concentração sérica da sequência de aminoácidos, composto ou polipeptídeo se reduza em 50%, in vivo, por exemplo, devido à degradação da sequência ou composto e/ou depuração ou sequestro da sequência ou composto por mecanismos naturais. A meia-vida in vivo de uma sequência de aminoácidos, composto ou polipeptídeo da invenção pode ser determinada em qualquer maneira conhecida propriamente dita, tais como por análise farmacocinética. Técnicas adequadas serão claras para uma pessoa versada na arte e, por exemplo, geralmente podem ser como descritas no parágrafo o) na página 57 do WO 08/020079. Como também mencionado no parágrafo o) na página 57 do WO 08/020079, a meia-vida pode ser expressa usando parâmetros como $t_{1/2}$ -alfa, $t_{1/2}$ -beta e a área sob a curva (AUC). A este respeito, note-se que o termo "meia-vida" neste documento em particular se refere a $t_{1/2}$ -beta ou meia-vida terminal (em que o $t_{1/2}$ -alfa e/ou a AUC ou ambos podem ser mantidos fora de considerações). Por exemplo, referência é feita a parte Experimental abaixo,

bem como aos manuais padrões, tais como Kenneth, et al: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists and Peters et al, Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach (1996). Referência também é feita a "Pharmacokinetics", M Gibaldi & D Perron, published by Marcel Dekker, 2nd Rev. edition (1982). Da mesma forma, os termos "aumentar a meia-vida" ou "meia-vida aumentada" também como definidos no parágrafo o) na página 57 do WO 08/020079, em particular, se referem a um aumento no $t_{1/2}$ -beta, com ou sem um aumento no $t_{1/2}$ -alfa e/ou a AUC ou ambos.

[0056] Quando um termo não é especificamente definido neste documento, este têm o significado usual na arte, que será claro para uma pessoa versada na técnica. Por exemplo, a referência é feita aos manuais padrões, como Sambrook et al, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (2nd.Ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); F. Ausubel et al, eds., "Current protocols in molecular biology", Green Publishing and Wiley Interscience, New York (1987); Lewin, "Genes II", John Wiley & Sons, New York, N.Y., (1985); Old et al., "Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering", 2nd edition, University of California Press, Berkeley, CA (1981); Roitt et al., "Immunology" (6th. Ed.), Mosby/Elsevier, Edinburgh (2001); Roitt et al., Roitt's Essential Immunology, 10 Ed. Blackwell Publishing, UK (2001); e Janeway et al., "Immunobiology" (6th Ed.), Garland Science

Publishing/Churchill Livingstone, New York (2005), bem como no estado geral da arte citado aqui.

[0057] Também, como já indicado neste documento, os resíduos de aminoácidos de um Nanocorpo são numerados de acordo com a numeração geral para domínios VHs dada por Kabat et al. ("Sequence of proteins of immunological interest", US Public Health Services, NIH Bethesda, MD, Publication No. 91), como aplicado ao domínio V_{HH} do camelídeos no artigo de Riechmann and Muyldermans, J. Immunol. Methods 2000 Jun 23; 240 (1-2): 185-195 (veja por exemplo a figura 2 desta publicação); ou referidos aqui. De acordo com esta numeração, FR1 de um Nanocorpo que compreende os resíduos de aminoácidos nas posições 1-30, CDR1 de um Nanocorpo compreende os resíduos de aminoácidos nas posições 31-35, FR2 de um Nanocorpo que compreende os aminoácidos nas posições 36-49, CDR2 de um Nanocorpo que compreende os resíduos de aminoácidos de ácido nas posições 50-65, FR3 de um Nanocorpo compreende os resíduos de aminoácidos nas posições 66-94, CDR3 de um Nanocorpo que compreende os resíduos de aminoácidos nas posições 95-102, e FR4 de um Nanocorpo que compreende os resíduos de aminoácidos nas posições 103-113. [A este respeito, convém notar que - como é conhecido na arte de domínios V_H e domínios V_{HH} - o número total de resíduos de aminoácidos em cada uma das CDR's pode variar e pode não corresponder ao número total de resíduos de aminoácidos indicados pela numeração de Kabat (ou seja, uma ou mais posições de acordo com a numeração de Kabat

não poderão ser ocupadas na sequência real, ou a sequência real pode conter resíduos de aminoácidos mais do que o número permitido pela numeração de Kabat). Isto significa que, em geral, a numeração de acordo com Kabat pode ou não corresponder à numeração real dos resíduos de aminoácidos na sequência real. Geralmente, entretanto, pode-se dizer que, de acordo com a numeração de Kabat e independentemente do número de resíduos de aminoácidos nas CDR's, de acordo com a posição 1 na numeração de Kabat corresponde ao início da FR1 e vice-versa, a posição 36 de acordo com a numeração de Kabat corresponde ao início da FR2 e vice-versa, a posição 66 de acordo com a numeração de Kabat corresponde ao início de FR3 e vice-versa, e na posição 103 de acordo com a numeração de Kabat corresponde ao início da FR4 e vice-versa].

[0058] Métodos alternativos para a numeração dos resíduos de aminoácidos dos domínios V_H , cujos métodos podem também ser aplicados de forma análoga aos domínios V_{HH} de camelídeos e aos Nanocorpos, são métodos descritos por Chothia et al. (Nature 342, 877-883 (1989)), a então chamada "definição AbM" e a então chamada "definição de contato". No entanto, na presente descrição, reivindicações e figuras, a numeração de acordo com Kabat aplicada aos domínios V_{HH} por Riechmann Muyldermans serão seguidos, salvo indicação contrária.

[0059] Também deve ser notado que as Figuras, Listagem de Sequência e Exemplos/Parte Experimental são dados somente para ilustrar ainda mais a invenção e não devem ser interpretados

ou considerados como limitadores do escopo da invenção e/ou das reivindicações anexas de forma alguma, a menos que explicitamente indicado em contrário.

[0060] Como adicionalmente descrito aqui, os ligantes de albumina sérica da invenção podem ser utilizados com vantagem como uma unidade de ligação, unidade de ligação ou parceiros de fusão a fim de aumentar a meia-vida de compostos terapêuticos, porções ou entidades tais como polipeptídeos, proteínas, compostos (incluindo, sem se limitar, as pequenas moléculas) ou outras entidades terapêuticas.

[0061] Assim, em outro aspecto, a invenção proporciona polipeptídeos, proteínas, construções, compostos ou outras entidades químicas que compreendem ou consistem essencialmente em um ligante de albumina sérica da invenção e uma ou mais outras sequências de aminoácidos, domínios (de ligação), unidades de ligação ou outras porções ou entidades químicas.

[0062] Em particular, a invenção proporciona polipeptídeos, proteínas, construções, compostos ou outras entidades químicas que compreendem um ligante de albumina sérica da invenção e uma ou mais (tal como uma ou duas) porções terapêuticas (que podem ser iguais ou diferentes e podem por exemplo, ser direcionadas contra o mesmo alvo ou a diferentes alvos, e quando são direcionadas para o mesmo alvo podem ser direcionadas para os mesmos ou diferentes epítomos, porções domínios ou subunidades do referido alvo), adequadamente ligados entre si diretamente ou via um ou mais adaptadores ou

administradas podem ser determinadas pelo clínico, novamente com base nos fatores citados acima.

[00104] Geralmente, para a prevenção e/ou tratamento das doenças e distúrbios aqui mencionados e dependendo da doença ou distúrbio específico a ser tratado, a potência e/ou a meia-vida dos compostos ou polipeptídeos da invenção a serem utilizados, a via de administração específica e a formulação ou composição farmacêutica específica utilizada, os compostos ou polipeptídeos da invenção serão geralmente administrados em uma quantidade entre 1 grama e 0,01 microgramas por kg de peso corporal por dia, de preferência entre 0,1 grama e 0,1 microgramas por kg de peso corporal por dia, tal como cerca de 1, 10, 100 ou 1000 microgramas por kg de peso corporal por dia, continuamente (por exemplo, por infusão) como uma dose diária única ou como várias doses divididas durante o dia. O clínico geralmente será capaz de determinar uma dose diária adequada, dependendo dos fatores aqui mencionados. Também ficará claro que, em casos específicos, o clínico pode optar por se desviar desses valores, por exemplo, com base nos fatores citados acima e em seu julgamento especializado. Geralmente, algumas orientações sobre as quantidades a serem administradas podem ser obtidas a partir das quantidades geralmente administradas para anticorpos convencionais comparáveis ou fragmentos de anticorpos contra o mesmo alvo administrado essencialmente pela mesma via, levando em consideração, entretanto, diferenças na afinidade/avidez,

eficácia, biodistribuição, meia-vida e fatores semelhantes bem conhecidos para aqueles versado na arte.

[00105] Também, como os compostos da invenção contêm um ligante de albumina sérica de meia-vida estendida da invenção, eles não precisam ser administrados essencialmente continuamente (por exemplo, por infusão), mas podem ser administrados em intervalos adequados (a ser determinado pelo clínico). Por exemplo, eles podem ser administrados (em uma dose adequada) uma vez a cada dois dias, uma vez a cada quatro dias, uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas e em alguns casos uma vez a cada quatro semanas ou ainda menos frequentemente, por exemplo por injeção ou infusão.

[00106] Um aspecto da invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto ou polipeptídeo da invenção em que a referida composição se destina a administração em um intervalo entre uma vez por semana e uma vez a cada 4 semanas, e em particular entre uma vez a cada 7 dias e uma vez a cada 21 dias, como uma vez a cada 7 dias ou 14 dias.

[00107] Normalmente, no método acima, será utilizado um único polipeptídeo da invenção. No entanto, está no âmbito da invenção usar dois ou mais polipeptídeos da invenção em combinação.

[00108] Os polipeptídeos da invenção podem também ser utilizados em combinação com um ou mais compostos ou princípios farmacologicamente ativos adicionais, isto é, como

um regime de tratamento combinado, que pode ou não conduzir a um efeito sinérgico. Mais uma vez, o clínico será capaz de selecionar tais compostos ou princípios adicionais, bem como um regime de tratamento combinado adequado, com base nos fatores citados acima e seu julgamento especializado.

[00109] Em particular, os polipeptídeos da invenção podem ser utilizados em combinação com outros compostos ou princípios farmacologicamente ativos que são ou podem ser utilizados para a prevenção e/ou tratamento de doenças e distúrbios que podem ser prevenidos ou tratados com as construções ou proteínas de fusão da invenção e, como resultado, um efeito sinérgico pode ou não ser obtido.

[00110] A eficácia do regime de tratamento utilizado de acordo com a invenção pode ser determinada e/ou seguida de qualquer maneira conhecida per se para a doença ou distúrbio envolvido, como será claro para o clínico. O clínico também poderá, quando apropriado e/ou caso a caso, alterar ou modificar um regime de tratamento específico, de modo a obter o efeito terapêutico desejado, evitar, limitar ou reduzir os efeitos colaterais indesejados e/ou conseguir um equilíbrio apropriado entre alcançar o efeito terapêutico desejado por um lado e evitar, limitar ou reduzir efeitos colaterais indesejados por outro lado.

[00111] Geralmente, o regime de tratamento será seguido até que o efeito terapêutico desejado seja alcançado e/ou enquanto

o efeito terapêutico desejado for mantido. Novamente, isso pode ser determinado pelo clínico.

[00112] Outros aspectos, modalidades, vantagens e aplicações da invenção se tornarão claros a partir da descrição adicional aqui apresentada.

[00113] A invenção será agora descrita adicionalmente por meio dos seguintes aspectos preferidos não limitativos, exemplos e figuras.

[00114] A Figura 1 é uma tabela que lista algumas das posições de aminoácidos que serão especificamente referidas aqui e sua numeração de acordo com alguns sistemas de numeração alternativos (tais como Aho e IMGT).

[00115] A Figura 2 lista as sequências de aminoácidos que são aqui referidas.

[00116] As Figuras 3A e 3B mostram um alinhamento da sequência da SEQ ID NOs: 18 e 19 (invenção) com as sequências da técnica anterior das SEQ ID NOs: 1 e 2;

[00117] A figura 4 mostra um alinhamento das SEQ ID NOs: 18 a 44;

[00118] A Figura 5 apresenta um alinhamento da albumina sérica de diferentes espécies de mamíferos.

[00119] A Figura 6 é um gráfico que mostra a ligação da SEQ ID NO: 1 (referência) -cMycHis6 para HSA revestida na presença do ligante da albumina sérica da SEQ ID NO: 19 (invenção). 1,5 nM SEQ ID No 1-cMycHis6 e séries de concentrações de His6Flag3-SEQ ID NO: 1 (referência), Flag3His6-SEQ ID NO: 19

(invenção) ou cAbllys3-Flag3His6 (referência) foram incubadas em HSA revestido. A SEQ ID NO: 1-cMycHis6 ligada foi detectada com anti-cMyc de cabra e anticorpos anti-cabra de coelho e marcados com HRP.

[00120] A Figura 7 é um gráfico que mostra a ligação da HSA ao FcRn na presença do ligante da albumina sérica da SEQ ID NO: 19 (invenção). O heterodímero de microglobulina $\beta 2$ humana FcRn-humana foi imobilizado em chip CM5. A ligação de 1 μ M de HSA na ausência ou presença de 2 μ M de Nanocorpo em NaPO₄ a 50 mM + NaCl a 150 mM + Tween-20 a 0,05% com pH 6,0 foi monitorada em um instrumento Biacore T100.

[00121] Todo o conteúdo de todas as referências (incluindo referências bibliográficas, patentes publicadas, pedidos de patente publicados e pedidos de patentes pendentes) citados ao longo deste pedido são aqui expressamente incorporados por referência, em particular para o ensino que é referenciado acima.

Parte Experimental

Exemplo 1: Afinidade da albumina sérica

[00122] A afinidade do ligante de albumina sérica da SEQ ID NO: 15 para humanos (Sigma-Aldrich A3782), macaco cinomolgos (gerado internamente), camundongo (Albumin Bioscience 2601), rato (Sigma-Aldrich A4538), coelho (Sigma-Aldrich A0764), porquinho da índia (Gentaur GPSA62), porco (Sigma-Aldrich A4414), ovelha (Sigma-Aldrich A3264), cão (Abcam 119814) e albumina sérica bovina (Sigma-Aldrich A3059) (SA) foi medido

via Ressonância de plasmons de superfície (SPR) Instrumento ProteOn XPR36 (BioRad). A albumina sérica foi imobilizada através de acoplamento de amina em chip GLC ProteOn utilizando o Kit de Acoplamento de Amina ProteOn (BioRad). Diferentes concentrações (300 nM, 100 nM, 33,3 nM, 11,1 nM, 3,7 nM e 1,23 nM) do ligante de albumina sérica da SEQ ID NO: 19 (invenção) foram injetadas em tampão HBS-P+ pH 7,4 (GE Healthcare) a 45 µL/min por 120 s, seguido de dissociação por 900 s. Não foi observada nenhuma ligação ou ligação muito baixa para o ligante de albumina sérica da SEQ ID NO: 19 (invenção) em SA de coelho, ovelha e bovino. A afinidade do ligante de albumina sérica da SEQ ID NO: 19 (invenção) para humano, macaco cinomolgos, camundongo, rato e porquinho-da-índia foi superior comparada com as respectivas afinidades do ligante de albumina sérica da SEQ ID NO: 1. Os resultados são dados na Tabela 1 abaixo e mostram que o ligante de albumina sérica de SEQ ID NO: 19 (invenção) é de reação cruzada com SA de cão e porco.

Tabela 1: Parâmetros cinéticos para ligação do ligante de albumina sérica da SEQ ID NO: 19 em SA de diferentes espécies.

	SEQ ID NO:19			SEQ ID NO:1		
	(invenção)			(referência)		
	ka	Kd	KD	ka	Kd	KD
SA	(s-1M-1)	(s-1)	(M)	(s-1M-1)	(s-1)	(M)
Humano	7,9E+05	3,7E-05	4,6E-11	4.9E+05	1.6E-03	3.3E-09
cino	8,3E+05	1,4E-05	1,6E-11	4.6E+05	1.4E-03	3.1E-09
Camund	1,2E+06	1,5E-05	1,2E-11	3.9E+05	2.6E-01	6.7E-07

ongos						
Rato	9,4E+05	1,5E-05	1,6E-11	6.6E+05	3.0E-02	3.9E-08
Porquinho da Índia	9,4E+05	5,6E-05	5,9E-11	9.4E+05	1.9E-02	2.0E-08
cão	9,0E+05	2,5E-03	2,8E-09	Sem ligante		
porco	1,2E+05	3,6E-02	2,9E-07	Sem ligante		
O ligante de albumina sérica de SEQ ID NO: 19 (invenção) foi injetado em diferentes concentrações em SA imobilizado em um instrumento ProteOn. A cinética de ligação e dissociação foi analisada em pH 7,4. Os parâmetros cinéticos para SEQ ID NO: 1 são listados como referência e foram determinados em experimentos separados.						

[00123] A meia-vida longa da albumina no sangue é impulsionada principalmente por duas características: (i) o tamanho grande (65 kDa) da albumina limita sua filtração glomerular e (ii) a albumina se liga ao FcRn em pH baixo (pH 6), que protege albumina da degradação nos lisossomos após endocitose passiva em células endoteliais e epiteliais, pela reciclagem do endossoma inicial de volta ao ambiente extracelular. Para que os Nanocorpos de ligação à albumina resultem em meia-vida sérica longa através da ligação à albumina e subsequente reciclagem, estes devem permanecer ligados à albumina na faixa de pH de 5,0 a 7,4. A taxa de dissociação do ligante de albumina sérica de SEQ ID NO: 19 (invenção) de HSA a pH 5, pH 6 e pH 7,4 foi medida em um instrumento ProteOn como descrito acima, incluindo SEQ ID NO: 1 (referência) como referência. o ligante de albumina sérica

de SEQ ID NO: 19 (invenção) e SEQ ID NO: 1 (referência) foram injetados a 500 nM e 300 nM, respectivamente, em tampão HBS-P+ pH 7,4. Os tampões de dissociação foram 50 mM NaOAc/HOAc + 150 mM NaCl + 0,05% Tween-20 pH 5,0, 50 mM NaOAc/HOAc + 150 mM NaCl + 0,05% Tween-20 pH 6,0 e HBS-P+ pH 7,4 respectivamente. A dissociação foi analisada por 2700 s. As taxas de dissociação para o ligante de albumina sérica da SEQ ID NO: 19 (invenção) não diferem significativamente ao longo da faixa de pH de 5,0 a 7,4. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 Taxa de dissociação do ligante de albumina sérica de SEQ ID NO: 19 (invenção) de HSA em diferentes pH.

	kd (s⁻¹)	
pH	SEQ ID NO:19 (invenção)	SEQ ID NO:1 (referência)
pH 7,4	2.0E-04	1.3E-03
pH 6,0	3.2E-04	9.2E-04
pH 5,0	5.1E-04	1.1E-03
Os ligantes de albumina sérica de SEQ ID NO: 19 (invenção) e SEQ ID NO: 1 (referência) foram injetados em albumina sérica humana imobilizada. A dissociação foi monitorada em pH 5,0, 6,0 e 7,4 em um instrumento ProteOn.		

Exemplo 2: Epítipo

[00124] A compartimentação de epítipos foi analisada em um ELISA de competição. A albumina sérica humana foi revestida a 125 ng/ml em PBS a 4°C durante a noite. Após bloqueio com PBS + caseína a 1%, ligante de albumina sérica 1,5 nM da SEQ ID NO: 1 (referência)-cMycHis6 e uma série de concentrações de

competidores (His6Flag3- o ligante de albumina sérica da SEQ ID NO: 19 (invenção), His6Flag3-SEQ ID NO: 1 (referência) como controle positivo ou anticorpo de domínio único de ligação à lisozima de ovo de galinha cAblys3-Flag3His6 como controle negativo) foram adicionados. A SEQ ID NO: 1 ligada (referência) -cMycHis6 foi detectada com anticorpos anti-cMyc de cabra (Abcam ab19234) e anti-cabra marcada com HRP (Genway 18-511-244226). O ligante de albumina sérica de SEQ ID NO: 19 (invenção) e SEQ ID NO: 1 (referência) não se ligam a epítomos idênticos em HSA (Figura 6).

Exemplo 3: Interferência com interação entre SA e FcRn

[00125] Para o ligante de albumina sérica da SEQ ID NO: 15 resultar em meia-vida longa via ligação à albumina e subsequente a reciclagem, não deve interferir com a ligação de albumina a FcRn. Isso foi analisado no SPR em um instrumento Biacore T100 (GE Healthcare). O heterodímero de microglobulina $\beta 2$ humana FcRn-humana (Sino Biological CT009-H08H) foi imobilizado em chip CM5 através de acoplamento de amina padrão (kit de acoplamento de amina Biacore). Uma mistura de 1 μ M de HSA e 2 μ M de Nanocorpo (His6Flag3-o ligante de albumina sérica da SEQ ID NO: 19 (invenção), His6Flag3-SEQ ID NO: 1 (referência) ou cAblys3-Flag3His6) em 50 mM de NaPO₄ + 150 mM de NaCl + 0,05% de Tween-20 em pH 6,0 foi injetado em 10 μ l/min por 120 s, seguido de dissociação durante 600 s. As curvas de ligação foram comparadas qualitativamente com a curva de ligação de 1 μ M de HSA na ausência de Nanocorpo. o

ligante de albumina sérica de SEQ ID NO: 19 (invenção) não interferiu com a ligação de HSA para FcRn (Figura 7).

Exemplo 4 - Perfil PK no cão

[00126] As farmacocinéticas de uma construção de Nanocorpo trivalente (SEQ ID NO: 53) após a dose intravenosa única são estudadas em cães. A construção trivalente foi produzida em *Pichia pastoris* e compreende dois Nanocorpos contra o vírus sincicial respiratório (RSV) com o Nanocorpo de ligação à albumina da SEQ ID NO: 21 na extremidade C-terminal (na qual os três Nanocorpos estão ligados um ao outro usando (Gly4Ser))⁷ ligantes).

[00127] O perfil farmacocinético da construção avaliado em um estudo farmacocinético (não cruzado, dose única) em doze cães Beagles machos, saudáveis em jejum (saudáveis como determinado por um exame prévio de saúde). A construção é administrada intravenosamente.

[00128] Os animais são colocados em jejum (com acesso ininterrupto a água) durante a noite antes da dosagem e antes da coleta de amostras de sangue em pré-doses de 24, 168 e 336 horas após a dosagem (tempo de jejum total não é maior do que 24 horas). A comida é dada 4 horas após a dose, ou imediatamente após a coleta de sangue, às 24, 168 e 336 horas. O peso corporal também é registrado e analisado durante o estudo.

[00129] 1 ml de sangue total (ou 2-3 ml pré-dose e às 24, 168 e 336 horas) para plasma é coletado de uma pré-dose de vaso

periférico e em 5, 15, 30 min e 1, 4, 8, 12, 24, 72, 168, 240, 336, 504 e 672 horas após a dose inicial. As amostras recolhidas para processamento do soro são mantidas à temperatura ambiente e são deixadas coagular. O sangue é centrifugado a 10.000 rpm por 2 minutos usando uma centrífuga refrigerada (ajustada para manter 4°C). As amostras são congeladas dentro de 30 minutos da coleta até serem submetidas à análise (incluindo medição da concentração da construção Nanocorpo relevante).

espaçadores adequados. Tais polipeptídeos, proteínas ou construções podem, por exemplo e sem limitação, ser uma proteína de fusão, tal como aqui descrito.

[0063] A invenção se refere ainda a utilizações terapêuticas de tais polipeptídeos, proteínas, construções ou compostos e composições farmacêuticas compreendendo tais polipeptídeos, proteínas, construções ou compostos.

[0064] Em um aspecto, pelo menos uma porção terapêutica compreende ou consiste essencialmente em uma proteína, polipeptídeo, composto, fator ou outra entidade terapêutica. Em uma modalidade preferida, a porção terapêutica é direcionada contra um antígeno ou alvo desejado, é capaz de se ligar a um antígeno desejado (e em particular capaz de se ligar especificamente a um antígeno desejado) e/ou é capaz de interagir com um alvo desejado. Em outra modalidade, pelo menos uma porção terapêutica compreende ou consiste essencialmente em uma proteína ou polipeptídeo terapêutico. Em uma modalidade adicional, pelo menos uma porção terapêutica compreende ou consiste essencialmente em um domínio de ligação ou unidade de ligação, tal como uma imunoglobulina ou sequência de imunoglobulina (incluindo, mas sem se limitar a um fragmento de uma imunoglobulina), tal como um anticorpo ou um fragmento de anticorpo (incluindo, mas sem se limitar a um fragmento ScFv), ou de outro esqueleto de proteína adequado, tais como domínios de proteína A (como Affibodies™), tendamistat, fibronectina, lipocalina, CTLA-4, receptores de

células T, proteínas projetadas de repetição de anquirina, multímeros de avidina (avimers) e domínios PDZ (Binz et al. Nat. Biotech 2005, Vol 23:1257), e porções de ligação, baseada em DNA ou RNA, incluindo mas não limitados a aptâmeros DNA ou RNA (Ulrich et al. Comb Chem High Throughput Screen 2006 9 (8): 619-32).

[0065] Ainda em outro aspecto, pelo menos uma porção terapêutica compreende ou consiste essencialmente em um domínio variável de anticorpo, tal como um domínio variável de cadeia pesada ou um domínio variável de cadeia leve.

[0066] Em um aspecto preferido, pelo menos uma porção terapêutica compreende ou consiste essencialmente em pelo menos um domínio variável único de imunoglobulina, tal como um anticorpo de domínio, anticorpo de domínio único, "dAb" ou Nanocorpo (tal como um VHH, um VHH humanizado ou um VH camelizado) ou um domínio IgNAR.

[0067] Em uma modalidade específica, pelo menos uma porção terapêutica compreende ou consiste essencialmente em pelo menos um Nanocorpo monovalente ou uma construção de Nanocorpo bivalente, multivalente, biespecífica ou multiespecífica.

[0068] Os polipeptídeos, proteínas (de fusão), construções ou compostos que compreendem um ligante de albumina sérica da invenção e uma ou mais porções terapêuticas podem geralmente ser (preparados e utilizados) como descrito na técnica anterior citada acima (tais como, WO 04/041865, WO 06/122787, WO 2012/175400 e WO 2015/173325, também se faz referência, por

exemplo, ao WO 2004/003019, EP 2 139 918, WO 2011/006915 e WO 2014/111550) com um ligante de albumina sérica da invenção, em vez das porções aumentadas da meia-vida.

[0069] Os polipeptídeos, proteínas (de fusão), construções ou compostos que compreendem um ligante de albumina sérica da invenção e uma ou mais porções terapêuticas ter, de um modo geral e de referência, uma meia-vida aumentada (como aqui descrito e preferivelmente expresso como $t_{1/2}$ -beta), em comparação com a porção terapêutica ou porções em si.

[0070] Geralmente, os compostos, polipeptídeos, construções ou proteínas de fusão aqui descritas possuem preferivelmente uma meia-vida (novamente, como aqui descrito e preferencialmente expresso como $t_{1/2}$ -beta) que é pelo menos 1,5 vezes, de preferência pelo menos 2 vezes, tal como pelo menos 5 vezes, por exemplo, pelo menos 10 vezes ou mais de 20 vezes, maior do que a meia-vida da porção terapêutica correspondente em si (medida tanto no homem como em qualquer animal adequado, tais como, rato ou macaco cinomolgos).

[0071] Também, preferivelmente, qualquer desses compostos, polipeptídeo, proteína de fusão ou construção tem uma meia-vida (novamente, como aqui descrito, e preferencialmente expresso como $t_{1/2}$ -beta) no homem que é aumentada em mais do que 1 hora, de preferência mais do que 2 horas, mais preferivelmente maior do que 6 horas, tal como de maior do que 12 horas, comparado com a meia-vida da porção terapêutica correspondente em si.

[0072] Também, preferivelmente, um composto ou polipeptídeo da invenção tem uma meia-vida (novamente, como aqui descrito, e de preferência expresso como $t_{1/2}$ -beta) no homem que é maior do que 1 hora, preferencialmente maior do que 2 horas, mais preferencialmente maior do que 6 horas, como por exemplo maior do que 12 horas e, por exemplo, cerca de um dia, dois dias, uma semana, duas semanas e até meia-vida de albumina sérica no homem (estimada em cerca de 19 dias).

[0073] Como mencionado, em um aspecto, um ligante de albumina sérica da invenção utilizado para aumentar a meia-vida de (um ou mais) domínios variáveis únicos de imunoglobulina, tais como anticorpos de domínio, anticorpos de domínio único, "dAb's", VHs ou Nanocorpos (tais como VHH's, VHH humanizados ou VH camelizado, tais como VHs humanos camelizados).

[0074] Assim, uma modalidade da invenção se refere a um polipeptídeo, construção ou proteína de fusão que compreende um ligante de albumina sérica da invenção e uma ou mais (tal como uma ou duas) sequências de domínio variável único de imunoglobulina, que estão adequadamente ligadas umas às outras, quer diretamente quer opcionalmente através de um ou mais adaptadores ou espaçadores adequados. Como aqui mencionado, cada domínio variável único de imunoglobulina presente em um tal polipeptídeo, construção ou proteína de fusão pode independentemente ser um anticorpo de domínio, anticorpo de domínio único, "dAb" ou Nanocorpo (tais como, um

VHH, VHH humanizado ou VH camelizado, tal como um VH humano camelizado); e de acordo com um aspecto específico, mas não limitativo, pelo menos um (e até todos) destes domínios variáveis únicos de imunoglobulina compreende duas ou três pontes dissulfeto. De preferência, todos os ISVD presentes neste composto da invenção são nanocorpos.

[0075] Quando um composto da invenção tem um ISVD na sua extremidade C-terminal (tal como um ligante de albumina sérica da invenção ou um ISVD que é direcionado contra um alvo terapêutico), então o dito ISVD C-terminal (e assim, pela extensão, todo o composto da invenção) preferencialmente tem uma extensão C-terminal na sua extremidade C-terminal. Esta extensão C-terminal será diretamente ligada ao último resíduo de aminoácido do ISVD C-terminal, que geralmente será o resíduo de aminoácido na posição 113 de acordo com Kabat (a menos que o ISVD contenha uma ou mais deleções de aminoácidos de forma que a sequência do ISVD termina antes da posição 113). Assim, geralmente, a extensão C-terminal será diretamente ligada à sequência VTVSS C-terminal (SEQ ID NO: 78) do ISV C-terminal (e assim, por extensão, à sequência TVTSS C-terminal do composto da invenção) ou a sequência C-terminal do ISVD C-terminal que corresponde sequência ISVD C-terminal (por exemplo, em que a referida sequência C-terminal do ISVD C-terminal contém uma ou mais substituições ou deleções comparativamente a sequência VTVSS usual, tal como T110K, T110Q, S112K ou S112K).

[0076] Será também claro para uma pessoa versada na técnica no caso em que um composto da invenção tem um ligante de albumina sérica da invenção na sua extremidade C-terminal, que então o referido ligante de albumina sérica da invenção transportará a referida extensão C-terminal.

[0077] Geralmente, qualquer extensão C-terminal que é aqui utilizada (isto é, na extremidade C-terminal de um composto da invenção e/ou na extremidade C-terminal de um ligante de albumina sérica da invenção) pode geralmente ser como descrito no WO 2012/174741 ou WO 2015/173325 (referência também é feita, por exemplo, WO 2103/024059 e WO2016/118733). Em particular, uma extensão C-terminal pode ter a fórmula $(X)_n$, na qual n é 1 a 10, preferivelmente 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 ou 5 (e preferivelmente 1 ou 2, tal como 1); e cada X é um resíduo de aminoácido (de preferência de ocorrência natural) que é independentemente escolhido dos resíduos de aminoácido que ocorrem naturalmente (embora de acordo com um aspecto preferido, não contém quaisquer resíduos de cisteína) e de preferência independentemente escolhido do grupo consistindo de alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) ou isoleucina (I).

[0078] De acordo com alguns aspectos preferidos, mas não limitativos, de tais extensões do C-terminal, $X_{(n)}$, X e n podem ser os seguintes:

- (a) $n = 1$ e $X = \text{Ala}$;
- (b) $n = 2$ e cada $X = \text{Ala}$;

- (c) $n = 3$ e cada $X = \text{Ala}$;
- (d) $n = 2$ e pelo menos um $X = \text{Ala}$ (com os resíduos de aminoácidos remanescentes X sendo escolhidos independentemente de qualquer aminoácido de ocorrência natural, mas preferivelmente sendo escolhido independentemente de Val, Leu e/ou Ile);
- (e) $n = 3$ e pelo menos um $X = \text{Ala}$ (com os resíduos de aminoácidos remanescentes X sendo escolhidos independentemente de qualquer aminoácido de ocorrência natural, mas preferivelmente sendo escolhido independentemente de Val, Leu e/ou Ile);
- (f) $n = 3$ e pelo menos dois $X = \text{Ala}$ (com os resíduos de aminoácidos remanescentes X sendo escolhidos independentemente de qualquer aminoácido de ocorrência natural, mas preferivelmente sendo escolhido independentemente de Val, Leu e/ou Ile);
- (g) $n = 1$ e $X = \text{Gly}$;
- (h) $n = 2$ e cada $X = \text{Gly}$;
- (i) $n = 3$ e cada $X = \text{Gly}$;
- (j) $n = 2$ e pelo menos um $X = \text{Gly}$ (com os resíduos de aminoácidos remanescentes X sendo escolhidos independentemente de qualquer aminoácido de ocorrência natural, mas preferivelmente sendo escolhido independentemente de Val, Leu e/ou Ile);
- (k) $n = 3$ e pelo menos um $X = \text{Gly}$ (com os resíduos de aminoácidos remanescentes X sendo escolhidos

independentemente de qualquer aminoácido de ocorrência natural, mas preferivelmente sendo escolhido independentemente de Val, Leu e/ou Ile);

(l) $n = 3$ e pelo menos dois $X = \text{Gly}$ (com os resíduos de aminoácidos remanescentes X sendo escolhidos independentemente de qualquer aminoácido de ocorrência natural, mas preferivelmente sendo escolhido independentemente de Val, Leu e/ou Ile);

(m) $n = 2$ e cada $X = \text{Ala}$ ou Gly ;

(n) $n = 3$ e cada $X = \text{Ala}$ ou Gly ;

(o) $n = 3$ e pelo menos um $X = \text{Ala}$ ou Gly (com os resíduos de aminoácidos remanescentes X sendo escolhidos independentemente de qualquer aminoácido de ocorrência natural, mas preferivelmente sendo escolhido independentemente de Val, Leu e/ou Ile); ou

(p) $n = 3$ e pelo menos dois $X = \text{Ala}$ ou Gly (com os resíduos de aminoácidos remanescentes X sendo escolhidos independentemente de qualquer aminoácido de ocorrência natural, mas preferivelmente sendo escolhido independentemente de Val, Leu e/ou Ile);

com os aspectos (a), (b), (c), (g), (h), (i), (m) e (n) sendo particularmente preferidos, com aspectos em que $n = 1$ ou 2 sendo preferidos e aspectos em que $n = 1$ é particularmente preferido.

[0079] Deve também notar-se que, de preferência, qualquer extensão C-terminal presente em um ligante de albumina sérica

da invenção não contém um resíduo de cisteína (livre) (a menos que o referido resíduo de cisteína seja utilizado ou pretendido para posterior funcionalização, por exemplo para peguilação).

[0080] Alguns exemplos específicos, mas não limitativos, de extensões úteis do C-terminal são as seguintes sequências de aminoácidos: A, AA, AAA, G, GG, GGG, AG, GA, AAG, AGG, AGA, GGA, GAA ou GAG.

[0081] De preferência também, quando um composto da invenção tem um ISVD na sua extremidade C-terminal (tal como um ligante de albumina sérica da invenção ou um ISVD que é direcionado contra um alvo terapêutico), então (pelo menos) o referido ISVD C-terminal preferivelmente contém, ainda mais preferencialmente em adição de uma extensão C-terminal como aqui descrita, uma ou mais mutações que reduzem a ligação por anticorpos preexistentes (isto é, como aqui descrito para os ligantes de albumina sérica da invenção e como descrito de modo geral no WO 2012/175741 e WO 2015/173325 e também, por exemplo, nos documentos WO 2013/024059 e WO 2016/118733). A este respeito, será claro para uma pessoa versada na técnica no caso em que um composto da invenção tem um ligante de albumina sérica da invenção na sua extremidade C-terminal, que então (pelo menos) o referido ligante de albumina sérica da invenção preferencialmente conterá tais mutações (isto é, de preferência além de uma extensão C-terminal).

[0082] Mais geralmente, de acordo com um aspecto específico da invenção, quando um composto da invenção contém dois ou mais ISVDs (por exemplo, um ligante de albumina sérica da invenção e um ou mais ISVD contra um alvo terapêutico), de preferência todos estes ISVDs contêm mutações que reduzem a ligação a anticorpos preexistentes (de novo, de preferência em adição à extensão C-terminal que está ligada ao ISVD C-terminal se o composto da invenção tiver um ISVD na sua extremidade C-terminal).

[0083] Quando um composto da invenção tem um ISVD na sua extremidade N-terminal (tal como um ligante de albumina sérica da invenção ou um ISVD que é direcionado contra um alvo terapêutico), então o dito ISVD N-terminal (e assim, por extensão, todo o composto da invenção) contém preferivelmente um D na posição 1. A este respeito, será novamente claro para uma pessoa versada na técnica no caso em que um composto da invenção tem um ligante de albumina sérica da invenção na sua extremidade N-terminal, onde então o referido ligante de albumina sérica da invenção terá preferencialmente um D na posição 1 (isto é, uma mutação E1D em comparação com, por exemplo, a sequência da SEQ ID NO: 18 e/ou 19, tal como nas sequências de aminoácidos da invenção de SEQ ID NOs: 36 a 44).

[0084] Em alguns aspectos adicionais, a invenção se refere a uma proteína, polipeptídeo ou outro composto ou construção que compreende ou consiste essencialmente em pelo menos um (e de preferência apenas um) ligante de albumina sérica da invenção

e pelo menos uma (tal como um, dois ou três) porção ou entidade terapêutica (em que o referido ligante de albumina sérica e uma ou mais porções ou entidades terapêuticas são adequadamente ligados, opcionalmente por meio de um ou mais ligantes adequados), cuja construção de proteína, polipeptídeo, composto, é tal que:

- quando tem um ISVD na sua extremidade C-terminal, então (o ISVD C-terminal da) a referida proteína, polipeptídeo, composto, construção tem uma extensão C-terminal (X)_n (como adicionalmente descrito aqui) na sua extremidade C-terminal; e/ou

- quando tem um ISVD na sua extremidade C-terminal, então pelo menos o ISVD C-terminal contém uma ou mais mutações que reduzem a ligação de anticorpos preexistentes (como aqui descrito mais adiante);

- quando tem um ISVD na sua extremidade N-terminal, então (o ISVD N-terminal da) a referida proteína, polipeptídeo, composto, construção contém preferencialmente um D na posição 1; e/ou

- em que os referidos ISVDs cuja proteína, polipeptídeo ou outro composto podem também ter ISVD na sua extremidade N-terminal, cujo caso a dita extremidade do ISDV N-terminal tem preferencialmente um D ou um E1D na posição 1;

- de preferência, essencialmente, todos os ISVD presentes na referida proteína, polipeptídeo, composto, construção contém

uma ou mais mutações que reduzem a ligação de anticorpos preexistentes (como aqui descrito mais adiante).

[0085] De acordo com um aspecto específico da invenção, todas as porções terapêuticas presentes em um composto da invenção são ISVD (isto é, ISVD contra um alvo terapêutico) e, em particular, ISVDs de cadeia pesada e mais em particular Nanocorpos (isto é, Nanocorpos contra um alvo terapêutico).

[0086] Por exemplo e sem limitação, tais compostos da invenção podem compreender:

- uma cópia de um ligante de albumina sérica da invenção e um ISVD (e preferivelmente Nanocorpo) contra um alvo terapêutico; ou
- uma cópia de um ligante de albumina sérica da invenção e dois ISVDs (e preferivelmente dois Nanocorpos) contra um alvo terapêutico (que ISVDs podem ser iguais ou diferentes e quando diferentes podem ser direcionados contra o mesmo alvo, contra diferentes epítomos no mesmo alvo ou contra diferentes alvos terapêuticos); ou
- uma cópia de um ligante de albumina sérica da invenção e três ISVDs (e preferencialmente três nanocorpos) contra um alvo terapêutico (que ISVDs podem ser iguais ou diferentes e quando diferentes podem ser direcionados contra o mesmo alvo, contra diferentes epítomos no mesmo alvo ou contra diferentes alvos terapêuticos).

[0087] Alguns exemplos não limitativos de construções, proteínas de fusão ou polipeptídeos da invenção podem ser

esquemáticamente representados como se segue, em que "[Alb]" representa um ligante de albumina sérica da invenção, "[porção terapêutica 1]" e "[porção terapêutica 2]" representa as porções terapêuticas (as quais como mencionado podem ser independentemente um domínio variável único de imunoglobulina), "-" representa um ligante adequado (que é opcional; exemplos adequados são ligantes 9GS e 35GS) e o N-terminal está no lado esquerdo e o C-terminal está do lado direito:

$$[Alb] - [porção\ terapêutica\ 1]$$

$$[porção\ terapêutica\ 1] - [Alb]-X_{(n)}$$

$$[Alb] - [porção\ terapêutica\ 1] - [porção\ terapêutica\ 1]$$

$$[porção\ terapêutica\ 1] - [porção\ terapêutica\ 1] - [Alb]-X_{(n)}$$

$$[porção\ terapêutica\ 1] - [Alb] - [porção\ terapêutica\ 1]$$

$$[Alb] - [porção\ terapêutica\ 1] - [porção\ terapêutica\ 2]$$

$$[porção\ terapêutica\ 1] - [porção\ terapêutica\ 2] - [Alb]-X_{(n)}$$

$$[porção\ terapêutica\ 1] - [Alb] - [porção\ terapêutica\ 2]$$

[0088] Quando as porções terapêuticas são ISVDs (e preferivelmente Nanocorpos) contra um alvo terapêutico, mas não limitantes às construções, proteínas de fusão ou polipeptídeos preferidos da invenção podem ser esquematicamente representadas como se segue, em que "[Alb]" representa um ligante de albumina sérica da invenção, "[ISVD terapêutico 1]" e "[ISVD terapêutico 2]" representam ISVDs contra um alvo terapêutico (cujos ISVDs podem ser iguais ou diferentes, e quando diferentes podem ser direcionados contra

o mesmo alvo, contra diferentes epítomos do mesmo alvo ou contra alvos terapêuticos diferentes), "-" representa um ligante adequado (que é opcional), X(n) representa uma extensão C-terminal como descrito aqui, e o N-terminal está no lado esquerdo e o C-terminal está no lado direito:

$$[\text{Alb}] - [\text{ISVD terapêutico 1}] - \text{X}_{(n)}$$

$$[\text{ISVD terapêutico 1}] - [\text{Alb}] - \text{X}_{(n)}$$

$$[\text{Alb}] - [\text{ISVD terapêutico 1}] - [\text{ISVD terapêutico 1}] - \text{X}_{(n)}$$

$$[\text{ISVD terapêutico 1}] - [\text{ISVD terapêutico 1}] - [\text{Alb}] - \text{X}_{(n)}$$

$$[\text{ISVD terapêutico 1}] - [\text{Alb}] - [\text{ISVD terapêutico 1}] - \text{X}_{(n)}$$

$$[\text{Alb}] - [\text{ISVD terapêutico 1}] - [\text{ISVD terapêutico 2}] - \text{X}_{(n)}$$

$$[\text{ISVD terapêutico 1}] - [\text{ISVD terapêutico 2}] - [\text{Alb}] - \text{X}_{(n)}$$

$$[\text{ISVD terapêutico 1}] - [\text{Alb}] - [\text{ISVD terapêutico 2}] - \text{X}_{(n)}$$

[0089] Assim, em outro aspecto, a invenção se refere a uma construção de Nanocorpo multiespecífica (e em particular biespecífica) que compreende um ligante de albumina sérica da invenção e pelo menos um outro Nanocorpo (tal como um ou dois outros Nanocorpos, que podem ser iguais ou diferentes), em que o referido pelo menos um outro Nanocorpo é de preferência direcionado contra um alvo desejado (que é preferencialmente um alvo terapêutico) e/ou outro Nanocorpo que seja útil ou adequado para fins terapêuticos, profiláticos e/ou de diagnóstico. Mais uma vez, o ligante de albumina sérica da invenção e os outros nanocorpos podem ser adequadamente ligados uns aos outros tanto diretamente como opcionalmente via um ou mais ligantes ou espaçadores adequados.

[0090] Para uma descrição geral de polipeptídeos multivalentes e multiespecíficos contendo um ou mais nanocorpos e a sua preparação, referência também é feita a Conrath et al., J. Biol. Chem. 276, 10. 7346-7350, 2001; Muyldermans, Reviews in Molecular Biotechnology 74 (2001), 277-302; bem como, por exemplo, nos documentos WO 96/34103, WO 99/23221, WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 ou WO 2009/068627.

[0091] Por meio de ilustração, alguns exemplos de compostos da invenção são dados nas SEQ ID NOs: 46 a 52, usando o Nanocorpo anti-HER2 da SEQ ID NO: 45 como um exemplo representativo de um Nanocorpo anti-alvo, e com o Nanocorpos constituintes em diferentes posições no composto da invenção. Os compostos de SEQ ID NOs: 46 a 49 são exemplos que ilustram compostos biespecíficos bivalentes da invenção e os compostos de SEQ ID NOs: 50 a 52 são exemplos que ilustram compostos biespecíficos trivalentes da invenção. Em cada caso, os compostos contêm uma mutação E1D e um resíduo de alanina C-terminal, e contêm exemplos representativos, mas não limitativos da utilização de ligantes adequados (isto é, um ligante 15GS nas SEQ ID NOs: 47 e 48 e ou ligantes 35GS nas SEQ ID Nos: 46 e 49 a 52).

[0092] Alguns outros exemplos de algum polipeptídeo multiespecífico e/ou multivalente específico da invenção podem ser encontrados nos pedidos da Ablynx N.V. aqui mencionados. Em particular, para uma descrição geral de construções

multivalentes e multiespecíficas compreendendo pelo menos um Nanocorpo contra uma proteína do soro para aumentar a meia-vida, de ácidos nucleicos que codificam o mesmo, de composições que compreendem o mesmo, da preparação do acima mencionado, e da utilização do acima mencionada, faz-se referência aos pedidos internacionais WO 04/041865 e WO 06/122787 mencionados acima (os ligantes de albumina sérica da invenção aqui descritos podem geralmente ser utilizados analogamente aos Nanocorpos de meia-vida estendida descritos no mesmo, tal como Alb -8), bem como com a descrição geral e exemplos específicos de tais construções dadas, por exemplo, nos documentos WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 ou WO 2009/068627.

[0093] A invenção também se refere às sequências de nucleotídeos ou ácidos nucleicos que codificam os ligantes, compostos ou polipeptídeos de albumina da invenção. A invenção inclui ainda construções genéticas que incluem as sequências nucleotídica ou ácidos nucleicos anteriores e um ou mais elementos para construções genéticas conhecidas em si. A construção genética pode estar na forma de um plasmídeo ou vetor. Novamente, tais construções podem ser geralmente como descrito nos pedidos de patente publicados da Ablynx N.V., tais como, por exemplo, WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 ou WO 2009/068627.

[0094] A invenção também se refere aos hospedeiros ou células hospedeiras que contêm tais sequências nucleotídicas

ou ácidos nucleicos, e/ou que expressam (ou são capazes de expressar), os ligantes de albumina, compostos ou polipeptídeos da invenção. Novamente, tais células hospedeiras podem ser geralmente como descrito nos pedidos de patente publicados de Ablynx N.V., tais como, por exemplo, WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 ou WO 2009/068627.

[0095] A invenção também se refere a um método para preparar um ligante de albumina, composto ou polipeptídeo da invenção, cujo método compreende cultivar ou manter uma célula hospedeira como aqui descrito sob condições tais que a referida célula hospedeira produz ou expressa um ligante de albumina, composto ou polipeptídeo da invenção e, opcionalmente, compreende adicionalmente isolar o ligante de albumina, composto ou polipeptídeo da invenção assim produzido. Mais uma vez, tais métodos podem ser realizados como geralmente descrito nos pedidos de patente publicados da Ablynx N.V., tais como, por exemplo, WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 ou WO 2009/068627.

[0096] A invenção também se refere a uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um composto ou polipeptídeo da invenção e, opcionalmente, pelo menos um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Tais preparações, veículos, excipientes e diluentes podem geralmente ser tais como descrito nos pedidos de patente publicados da Ablynx NV, tais como, por exemplo, WO 04/041862,

WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 ou WO 2009/068627.

[0097] Contudo, uma vez que os compostos ou polipeptídeos da invenção têm uma meia-vida aumentada, eles são preferencialmente administrados para a circulação. Como tal, podem ser administrados de qualquer maneira adequada que permita que o composto ou polipeptídeo da invenção entre na circulação, tal como intravenosamente, via injeção ou infusão, ou de qualquer outro modo adequado (incluindo administração oral, administração subcutânea, administração intramuscular, administração através da pele, administração intranasal, administração via pulmões, e etc.). Métodos e vias de administração adequados serão claros para uma pessoa versada na técnica, novamente, por exemplo, também do ensinamento dos pedidos de patente publicados da Ablynx NV, tais como, por exemplo, WO 04/041862, WO 2006/122786, WO 2008/020079, WO 2008/142164 ou WO 2009/068627.

[0098] Assim, em outro aspecto, a invenção se refere a um método para a prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença ou distúrbio que pode ser prevenido ou tratado pela utilização de um composto ou polipeptídeo da invenção, que compreende a administração, a um sujeito na necessidade deste, uma quantidade farmacologicamente ativa de um composto ou polipeptídeo da invenção, e/ou de uma composição farmacêutica compreendendo a mesma. As doenças e distúrbios que podem ser prevenidos ou tratados pela utilização de um composto ou

polipeptídeo da invenção, como aqui descrito, serão geralmente os mesmos que as doenças e distúrbios que podem ser prevenidos ou tratados pela utilização da porção terapêutica ou porções que está/estão presentes no composto ou polipeptídeo da invenção.

[0099] No contexto da presente invenção, o termo "prevenção e/ou tratamento" não só compreende a prevenção e/ou o tratamento da doença, mas também geralmente compreendem a prevenção do ataque da doença, redução de velocidade ou reversão do progresso da doença, prevenção ou redução de velocidade do ataque de um ou vários sintomas associados com a doença, redução e/ou alívio de um ou vários sintomas associados com a doença, redução da gravidade e/ou a duração da doença e/ou de qualquer sintoma associado com isso e/ou prevenção de um novo aumento na gravidade da doença e/ou de qualquer sintoma associado com isso, prevenção, redução ou reversão de qualquer dano fisiológico causado pela doença, e geralmente qualquer ação farmacológica que é benéfica ao paciente a ser tratado.

[00100] O sujeito a ser tratado pode ser qualquer animal de sangue quente, mas é em particular um mamífero e, mais em particular, um ser humano. Como ficará claro para uma pessoa versada na técnica, o sujeito a ser tratado será, em particular, uma pessoa que sofra ou esteja em risco das doenças e distúrbios aqui mencionados.

[00101] Em outra modalidade, a invenção se refere a um método para imunoterapia e, em particular, para imunoterapia passiva, cujo método compreende a administração, a um indivíduo sofrendo ou em risco das doenças e perturbações aqui mencionadas, uma quantidade farmacologicamente ativa de um composto ou polipeptídeo da invenção, e/ou de uma composição farmacêutica compreendendo os mesmos.

[00102] O composto ou polipeptídeo da invenção e/ou as composições compreendendo os mesmos são administrados de acordo com um regime de tratamento que é adequado para prevenir e/ou tratar a doença ou distúrbio a ser prevenido ou tratado. O médico será geralmente capaz de determinar um regime de tratamento adequado, dependendo de fatores tais como a doença ou distúrbio a ser prevenido ou tratado, a gravidade da doença a ser tratada e/ou a gravidade dos seus sintomas, o polipeptídeo específico da invenção a ser utilizado, a via específica de administração e a formulação ou composição farmacêutica a ser utilizada, a idade, sexo, peso, dieta, estado geral do doente e fatores similares bem conhecidos do clínico.

[00103] Geralmente, o regime de tratamento compreenderá a administração de um ou mais compostos ou polipeptídeos da invenção, ou de uma ou mais composições compreendendo os mesmos, em uma ou mais quantidades ou doses farmacologicamente eficazes. As quantidades específicas ou doses a serem

REIVINDICAÇÕES

1. Sequência de aminoácidos que é um domínio variável único de imunoglobulina capaz de se ligar à albumina sérica (humana), CARACTERIZADA por compreender:

- uma CDR1 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos GGTFSTYVMG (SEQ ID NO: 12) ou uma sequência de aminoácidos que tem 2 ou 1 diferença de aminoácidos (como aqui definido) com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 12; e

- uma CDR2 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos AISQNSIHTY (SEQ ID NO: 13) ou uma sequência de aminoácidos que tem 3, 2 ou 1 diferenças de aminoácidos (como aqui definido) com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 13; e

- uma CDR3 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos SRFTSWYTADYEYDY (SEQ ID NO: 14) ou uma sequência de aminoácidos que tem 3, 2 ou 1 diferenças de aminoácidos (como aqui definido) com a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

2. Sequência de aminoácidos de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADA por compreender:

- uma CDR1 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos GGTFSTYVMG (SEQ ID NO: 12); e

- uma CDR2 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos AISQNSIHTY (SEQ ID NO: 13); e

- uma CDR3 (de acordo com Abm) que é a sequência de aminoácidos SRFTSWYTADYEYDY (SEQ ID NO: 14).

3. Sequência de aminoácidos de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADA pelo fato de que pode se ligar à albumina sérica humana com uma afinidade melhor que 100 nM, preferencialmente melhor que 50 nM, conforme determinado usando ProteOn.

4. Sequência de aminoácidos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, CARACTERIZADA pelo fato de que é um domínio variável único de imunoglobulina de cadeia pesada.

5. Sequência de aminoácidos de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 4, CARACTERIZADA pelo fato de que é um VHH, um VHH humanizado ou um VH camelizado (e em particular, um VH humano camelizado).

6. Sequência de aminoácidos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, CARACTERIZADA pelo fato de que é tal que:

- tem uma meia-vida no homem (expressa como $t_{1/2}$ beta) que é maior do que 6 horas, preferencialmente maior do que 12 horas, mais preferivelmente maior do que 24 horas, ainda mais preferencialmente maior do que 72 horas;

e/ou de tal forma que:

quando ligada a uma porção ou entidade terapêutica, confere ao polipeptídeo resultante da invenção uma meia-vida no homem (expressa como $t_{1/2}$ beta) que é maior do que 6 horas, de preferência maior do que 12 horas, mais preferencialmente

de mais de 24 horas, ainda mais preferencialmente maior do que 72 horas.

7. Sequência de aminoácidos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, CARACTERIZADA pelo fato de compreender:

- um grau de identidade da sequência com a sequência da SEQ ID NO: 18 e/ou 19 (em que as CDRs e qualquer extensão C-terminal que possa estar presente não são consideradas para determinar o grau de identidade da sequência) de pelo menos 85%, de preferência pelo menos 90%, mais preferivelmente pelo menos 95%;

e/ou que tenha:

- não mais que 7, de preferência não mais que 5, como apenas 3, 2 ou 1 "diferenças de aminoácidos" (como aqui definido, e não levando em conta as CDRs e qualquer extensão C-terminal que possa estar presente) com a sequência da SEQ ID NO: 18 e/ou 19.

8. Sequência de aminoácidos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, CARACTERIZADA pelo fato de compreender:

- um grau de identidade da sequência com a sequência da SEQ ID NO: 18 (em que as CDRs e qualquer extensão C-terminal que possa estar presente não são consideradas para determinar o grau de identidade da sequência) de pelo menos 85%, de preferência pelo menos 90%, mais preferivelmente pelo menos 95%;

e/ou que tenha:

- não mais que 7, de preferência não mais que 5, como apenas 3, 2 ou 1 "diferenças de aminoácidos" (como aqui definido, e não levando em conta as CDRs e qualquer extensão C-terminal que possa estar presente) com a sequência da SEQ ID NO: 18.

9. Sequência de aminoácidos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, CARACTERIZADA pelo fato de compreender:

- um grau de identidade da sequência com a sequência da SEQ ID NO: 19 (em que as CDRs e qualquer extensão C-terminal que possa estar presente não são consideradas para determinar o grau de identidade da sequência) de pelo menos 85%, de preferência pelo menos 90%, mais preferivelmente pelo menos 95%;

e/ou que tenha:

- não mais que 7, de preferência não mais que 5, como apenas 3, 2 ou 1 "diferenças de aminoácidos" (como aqui definido, e não levando em conta as CDRs e qualquer extensão C-terminal que possa estar presente) com a sequência da SEQ ID NO: 19.

10. Sequência de aminoácidos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, CARACTERIZADA pelo fato de que contém, em comparação com a sequência da SEQ ID NO: 18, uma ou mais mutações que reduzem a ligação por anticorpos preexistentes.

11. Sequência de aminoácidos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, CARACTERIZADA pelo fato de que é um VHH e que contém, em comparação com a sequência da SEQ ID NO: 18, uma ou mais substituições de humanização.

12. Sequência de aminoácidos CARACTERIZADA pelo fato de que é um domínio variável único de imunoglobulina capaz de se ligar à albumina sérica (humana) e que é escolhida das SEQ ID NOs: 18 a 44.

13. Proteína, polipeptídeos ou outra construção, composto, molécula ou entidade química CARACTERIZADOS pelo fato de que compreende pelo menos uma sequência de aminoácidos conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12.

14. Proteína, polipeptídeo ou outra construção, composto, molécula ou entidade química de acordo com a reivindicação 13, CARACTERIZADOS pelo fato de que compreende pelo menos uma porção ou entidade terapêutica.

15. Proteína, polipeptídeo ou outra construção, composto, molécula ou entidade química conforme de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 ou 14, CARACTERIZADOS pelo fato de que é uma proteína de fusão.

16. Proteína, polipeptídeo ou outra construção, composto, molécula ou entidade química de acordo com qualquer uma das reivindicações de 13 a 15, CARACTERIZADOS pelo fato de que compreende uma meia-vida sérica no homem (expressa como $t_{1/2}$ beta) que seja maior do que 6 horas, preferivelmente maior

do que 12 horas, mais preferencialmente maior do que 24 horas, e ainda mais preferencialmente maior do que 72 horas.

17. Proteína, polipeptídeo ou outra construção, composto, molécula ou entidade química de acordo com qualquer uma das reivindicações de 13 a 16, CARACTERIZADOS pelo fato de que são tais que:

- quando tem um domínio variável único de imunoglobulina na sua extremidade C-terminal, então (o domínio variável único de imunoglobulina C-terminal da) referida proteína, polipeptídeo, composto, construção tem uma extensão C-terminal (X)_n (como adicionalmente descrito aqui) na sua extremidade C-terminal; e/ou

- quando tem um domínio variável único de imunoglobulina na sua extremidade C-terminal, então pelo menos o referido domínio variável único de imunoglobulina C-terminal contém uma ou mais mutações que reduzem a ligação de anticorpos preexistentes (tal como adicionalmente descrito aqui); e/ou

- quando tem um domínio variável único de imunoglobulina na sua extremidade N-terminal, então (o domínio variável único de imunoglobulina N-terminal da) a referida proteína, polipeptídeo, composto, construção preferivelmente contém um D na posição 1; e/ou

- em que os ditos domínios variáveis únicos de imunoglobulina, cuja proteína, polipeptídeo ou outro composto também podem ter domínio variável único de imunoglobulina na sua extremidade N-terminal, em cujo caso a referida extremidade

de domínio variável único de imunoglobulina N-terminal tem preferencialmente um D ou um E1D na posição 1; e/ou

- preferencialmente, essencialmente, todos os domínios variáveis únicos de imunoglobulina presentes na referida proteína, polipeptídeo, composto, construção contém uma ou mais mutações que reduzem a ligação de anticorpos preexistentes.

18. Composição farmacêutica, CARACTERIZADA pelo fato de compreender uma proteína, polipeptídeo ou outra construção, composto, molécula ou entidade química conforme definidos em qualquer uma das reivindicações de 13 a 17.

19. Ácido nucleico CARACTERIZADO pelo fato de que codifica a sequência de aminoácidos conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12 ou o composto ou polipeptídeo conforme definidos em qualquer uma das reivindicações de 13 a 17, opcionalmente incluem uma construção genética.

20. Célula hospedeira ou hospedeira CARACTERIZADA pelo fato de que contém o ácido nucleico e/ou que expressa a sequência de aminoácidos conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12 ou o composto ou polipeptídeo conforme definidos em qualquer uma das reivindicações de 13 a 17.

21. Método para preparar a sequência de aminoácidos conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12 ou o composto ou polipeptídeo de conforme definidos em qualquer

uma das reivindicações de 13 a 17, o referido método sendo CARACTERIZADO por compreender a cultura ou manutenção de uma célula hospedeira conforme definida na reivindicação 20 sob condições tais que a referida célula hospedeira produza ou expresse a sequência de aminoácidos conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12 ou o composto ou polipeptídeo conforme definidos em qualquer uma das reivindicações de 13 a 17, e opcionalmente compreendendo adicionalmente isolar a sequência de aminoácidos conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12 ou o composto ou polipeptídeo conforme definidos em qualquer uma das reivindicações de 13 a 17 assim produzido.

22. Composto ou polipeptídeo conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 13 a 17, CARACTERIZADOS por serem utilizados em um método para prevenção e/ou tratamento de pelo menos uma doença ou distúrbio que pode ser prevenido ou tratado pela utilização de um composto ou polipeptídeo conforme definidos em qualquer uma das reivindicações de 13 a 17.

Figura 1

Numeração de acordo com according to Kabat (VH)	Numeração de acordo com Chothia (VH)	Numeração de acordo com Aho	IMGT
11	11	12	12
14	14	15	15
41	41	48	46
42	42	49	47
87	87	101	99
89	89	103	101
108	108	144	---
110	110	146	---
112	112	148	---
Fonte: http://www.bioc.uzh.ch/plueckthun/antibody/Numbering/NumFrame.html			

Figura 2

SEQ ID NO	Descrição	Sequência
1	Referência	EVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTV SS
2	Referência	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWV RQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTV SS
3	CDR1 (Kabat)	SFGMS
4	CDR2 (Kabat)	SISGSGSDTLYADSVKG
5	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
6	CDR1 (Abm)	GFTFRSFGMS
7	CDR2 (Abm)	SISGSGSDTL
8	CDR3 (Kabat/Abm)	GGSLSR
9	CDR1 (Kabat)	TYVMG
10	CDR2 (Kabat)	AISQNSIHTYYANSVKG
11	CDR2 (Kabat))	AISQNSIHTYYADSVKG
12	CDR1 (Abm)	GGTFSTYVMG
13	CDR2 (Abm)	AISQNSIHTY
14	CDR3 (Kabat/Abm)	SRFTSWYTADYEYDY
15	Sequência C-terminal	VTVSS
16	Ligante 15GS	GGGGSGGGGSGGGGS
17	Ligante 35 GS	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

Figura 2 (continuação)

SEQ ID NO	Descrição	Sequência
18	Invenção	EVQLVESGGGLVQTGDSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN KNTVYLQLNSLRPEDTAVYYCAASRFTSWYTADYEY DYWGQGTLVTVSS
19	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGDSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN SKNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYDY WGQGTLVTVSS
20	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYDY WGQGTLVTVSS
21	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN SKNTVYLMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSS
22	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSS
23	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN SKNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSS
24	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSS
25	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN SKNTVYLMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEY DYWGQGTLVTVSS
26	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEY DYWGQGTLVTVSS

Figura 2 (continuação)

SEQ ID NO	Descrição	Sequência
27	Invenção	EVQLVESGGGLVQTGDSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFVSAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN KNTVYLQLNSLRPEDTAVYYCAASRFTSWYTADYEY DYWGQGTLVTVSSA
28	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGDSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFVSAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN SKNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYDY WGQGTLVTVSSA
29	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFVSAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYDY WGQGTLVTVSSA
30	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFVSAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN SKNTVYLMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSSA
31	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFVSAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSSA
32	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFVAAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN SKNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSSA
33	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFVAAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSSA
34	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFVAAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN SKNTVYLMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEY DYWGQGTLVTVSSA
35	Invenção	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFVAAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEY DYWGQGTLVTVSSA

Figura 2 (continuação)

SEQ ID NO	Descrição	Sequência
36	Invenção	DVQLVESGGGLVQTGDSLRLSCAASGGTFSTYVMGWF RQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN KNTVYLQLNSLKPEDTAVYYCAASRFTSWYTADYEY DYWGQGTLVTVSS
37	Invenção	DVQLVESGGGVVQPGDSLRLSCAASGGTFSTYVMGW FRQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN KNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSS
38	Invenção	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGW FRQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN KNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSS
39	Invenção	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGW FRQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEY DYWGQGTLVTVSS
40	Invenção	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGW FRQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEY DYWGQGTLVTVSS
41	Invenção	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGW FRQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN KNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSS
42	Invenção	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGW FRQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN KNTVYLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYD YWGQGTLVTVSS
43	Invenção	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGW FRQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEY DYWGQGTLVTVSS
44	Invenção	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGW FRQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYADSVKGRFTISRDN KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEY DYWGQGTLVTVSS

Figura 2 (continuação)

SEQ ID NO	Descrição	Sequência
45	anti-HER2- Nanocorpo	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWY RQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDN AKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGT DYWGQGLTVTVSS
46	Composto da Invenção	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWY RQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDN AKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGT DYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGVVQPGDSLRLSCAASGGT FSTYVMGWFRQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYAN SVKGRFTISRDN SKNTVYQLQLNSLRPEDTALYY CAASRFTSWYTADYEYDYWGQGLTVTVSSA
47	Composto da Invenção	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWY RQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDN AKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAAQGT DYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLV ESGGGVVQPGDSLRLSCAASGGTFSSTYVMGWFR QAPGKEREFSVAISQNSIHTYYAN SVKGRFTISR DN SKNTVYQLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWY TADYEYDYWGQGLTVTVSSA
48	Composto da Invenção	DVQLVESGGGVVQPGDSLRLSCAASGGTFSSTYVMGW FRQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYAN SVKGRFTISR DN SKNTVYQLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWY TADYEYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINT MGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFT ISRDN AKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCKRFRTAA QGT DYWGQGLTVTVSSA
49	Composto da Invenção	DVQLVESGGGVVQPGDSLRLSCAASGGTFSSTYVMGW FRQAPGKEREFSVAISQNSIHTYYAN SVKGRFTISR DN SKNTVYQLQLNSLRPEDTALYYCAASRFTSWY TADYEYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCA ASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYY ADSVKGRFTISRDN AKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYY CKRFRTAAQGT DYWGQGLTVTVSSA

Figura 2 (continuação)

SEQ ID NO	Descrição	Sequência
50	Composto da Invenção	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWY RQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDN AKNTVYLYQMNSLKPEDTAVYYCKRFRRTAAQGT DYWGQGLTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASG ITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYY ADSVKGRFTISRDNKNTVYLYQMNSLKPEDTAV YYCKRFRRTAAQGT DYWGQGLTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGVVQPGDSLRLSCAASG GTFSTYVMGWFRQAPGKEREFVSAISQNSIHTY YANSVKGRFTISRDNKNTVYLYQLNSLRPEDTA LYYCAASRFTSWYTADYEYDYWGQGLTLTVSSA
51	Composto da Invenção	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGITFSINTMGWY RQAPGKQRELVALISSIGDTYYADSVKGRFTISRDN AKNTVYLYQMNSLKPEDTAVYYCKRFRRTAAQGT DYWGQGLTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGVVQPGDSLRLSCAASG GTFSTYVMGWFRQAPGKEREFVSAISQNSIHTY YANSVKGRFTISRDNKNTVYLYQLNSLRPEDTA LYYCAASRFTSWYTADYEYDYWGQGLTLTVSS GGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSL RLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALIS SIGDTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLYQMNSL KPEDTAVYYCKRFRRTAAQGT DYWGQGLTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASG ITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYY ADSVKGRFTISRDNKNTVYLYQMNSLKPEDTAV YYCKRFRRTAAQGT DYWGQGLTLTVSSA
52	Composto da Invenção	DVQLVESGGGVVQPGDSLRLSCAASGTFSTYVMGW FRQAPGKEREFVSAISQNSIHTY YANSVKGRFTISRDNKNTVYLYQLNSLRPEDTA LYYCAASRFTSWYTADYEYDYWGQGLTLTVSS GGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSL RLSCAASGITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALIS SIGDTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLYQMNSL KPEDTAVYYCKRFRRTAAQGT DYWGQGLTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASG ITFSINTMGWYRQAPGKQRELVALISSIGDTYY ADSVKGRFTISRDNKNTVYLYQMNSLKPEDTAV YYCKRFRRTAAQGT DYWGQGLTLTVSSA

Figura 2 (continuação)

SEQ ID NO	Descrição	Sequência
53	Composto da Invenção	DVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWF RQAPGKEREFVAAISWSDGSTYYADSVKGRFTISRDN A KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCAADLTSTNPGSYIYW AYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCA ASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAISWSDGSTYY ADSVKGRFTISRDN A KNTVYLQMNSLRPEDTALYYCA ADLTSTNPGSYIYIWAYDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GGVVQPGGSLRLSCAASGGTFSTYVMGWFRQAPGKE REFVSAISQNSIHTYYANSVKGRFTISRDN SKNTVYLQ MNSLRPEDTALYYCAASRFTSWYTADYEYDYWGQGT LTVSS

Figura 3A

```

      20      40      60      80      100      120
1 EVLVESGGG LVOPGSLRL SCAASGTF8 SFGMSWYRQA PGKCLEWVSS ISGSGSDTLY ADSVKGRFTI SRDNAKTTLY LQNSLRPED TAVYYCTIGG SLR888----OCTLY TYSS 115
2 .....G.....B.....P.....S.N..... 115
18 .....T.D.....G...TYV.G.F...ER.F.A...LQNSIH.Y...N.....G.N.V...L.L.K...AASR FT WYTADYE YDYWG..... 124
19 .....V.D.....G...TYV.G.F...ER.F.A...LQNSIH.Y...N.....S.N.V...L.L.....L...AASR FT WYTADYE YDYWG..... 124

```

Figura 3B

```

      20      40      60      80      100      120
18 EVLVESGGG LVGTGSLRL SCAASGTF8 TYVMGWFRQA PGKEREFSVA ISQNSIHITYV ANSVKGRFTI SRDNGKNTVY LQNSLKPED TAVYYCAASR FTSWYTADYE YDYWGQGTLY TVSS 124
19 .....V.P.....F...SFG.S.V...GL.W.S...GSGSD.L...D.....A.T.L...M...R...L.....TIGG SLR888---- 115
1 .....P.N.....F...SFG.S.V...GP.W.S...GSGSD.L...D.....S...L...M...R...L.....TIGG SLR888---- 115
2 .....L.....P.G.....F.R SFG.S.V...GP.W.S...GSGSD.L...D.....S...L...M...R...L.....TIGG SLR888---- 115

```

Figura 4

		10		20		30		40		50		60		70		80		90		100		110		120		130		140		150		160		170		180		190		200		210		220		230		240		250		260		270		280		290		300		310		320		330		340		350		360		370		380		390		400		410		420		430		440		450		460		470		480		490		500		510		520		530		540		550		560		570		580		590		600		610		620		630		640		650		660		670		680		690		700		710		720		730		740		750		760		770		780		790		800		810		820		830		840		850		860		870		880		890		900		910		920		930		940		950		960		970		980		990		1000		1010		1020		1030		1040		1050		1060		1070		1080		1090		1100		1110		1120		1130		1140		1150		1160		1170		1180		1190		1200		1210		1220		1230		1240		1250		1260		1270		1280		1290		1300		1310		1320		1330		1340		1350		1360		1370		1380		1390		1400		1410		1420		1430		1440		1450		1460		1470		1480		1490		1500		1510		1520		1530		1540		1550		1560		1570		1580		1590		1600		1610		1620		1630		1640		1650		1660		1670		1680		1690		1700		1710		1720		1730		1740		1750		1760		1770		1780		1790		1800		1810		1820		1830		1840		1850		1860		1870		1880		1890		1900		1910		1920		1930		1940		1950		1960		1970		1980		1990		2000		2010		2020		2030		2040		2050		2060		2070		2080		2090		2100		2110		2120		2130		2140		2150		2160		2170		2180		2190		2200		2210		2220		2230		2240		2250		2260		2270		2280		2290		2300		2310		2320		2330		2340		2350		2360		2370		2380		2390		2400		2410		2420		2430		2440		2450		2460		2470		2480		2490		2500		2510		2520		2530		2540		2550		2560		2570		2580		2590		2600		2610		2620		2630		2640		2650		2660		2670		2680		2690		2700		2710		2720		2730		2740		2750		2760		2770		2780		2790		2800		2810		2820		2830		2840		2850		2860		2870		2880		2890		2900		2910		2920		2930		2940		2950		2960		2970		2980		2990		3000		3010		3020		3030		3040		3050		3060		3070		3080		3090		3100		3110		3120		3130		3140		3150		3160		3170		3180		3190		3200		3210		3220		3230		3240		3250		3260		3270		3280		3290		3300		3310		3320		3330		3340		3350		3360		3370		3380		3390		3400		3410		3420		3430		3440		3450		3460		3470		3480		3490		3500		3510		3520		3530		3540		3550		3560		3570		3580		3590		3600		3610		3620		3630		3640		3650		3660		3670		3680		3690		3700		3710		3720		3730		3740		3750		3760		3770		3780		3790		3800		3810		3820		3830		3840		3850		3860		3870		3880		3890		3900		3910		3920		3930		3940		3950		3960		3970		3980		3990		4000		4010		4020		4030		4040		4050		4060		4070		4080		4090		4100		4110		4120		4130		4140		4150		4160		4170		4180		4190		4200		4210		4220		4230		4240		4250		4260		4270		4280		4290		4300		4310		4320		4330		4340		4350		4360		4370		4380		4390		4400		4410		4420		4430		4440		4450		4460		4470		4480		4490		4500		4510		4520		4530		4540		4550		4560		4570		4580		4590		4600		4610		4620		4630		4640		4650		4660		4670		4680		4690		4700		4710		4720		4730		4740		4750		4760		4770		4780		4790		4800		4810		4820		4830		4840		4850		4860		4870		4880		4890		4900		4910		4920		4930		4940		4950		4960		4970		4980		4990		5000		5010		5020		5030		5040		5050		5060		5070		5080		5090		5100		5110		5120		5130		5140		5150		5160		5170		5180		5190		5200		5210		5220		5230		5240		5250		5260		5270		5280		5290		5300		5310		5320		5330		5340		5350		5360		5370		5380		5390		5400		5410		5420		5430		5440		5450		5460		5470		5480		5490		5500		5510		5520		5530		5540		5550		5560		5570		5580		5590		5600		5610		5620		5630		5640		5650		5660		5670		5680		5690		5700		5710		5720		5730		5740		5750		5760		5770		5780		5790		5800		5810		5820		5830		5840		5850		5860		5870		5880		5890		5900		5910		5920		5930		5940		5950		5960		5970		5980		5990		6000		6010		6020		6030		6040		6050		6060		6070		6080		6090		6100		6110		6120		6130		6140		6150		6160		6170		6180		6190		6200		6210		6220		6230		6240		6250		6260		6270		6280		6290		6300		6310		6320		6330		6340		6350		6360		6370		6380		6390		6400		6410		6420		6430		6440		6450		6460		6470		6480		6490		6500		6510		6520		6530		6540		6550		6560		6570		6580		6590		6600		6610		6620		6630		6640		6650		6660		6670		6680		6690		6700		6710		6720		6730		6740		6750		6760		6770		6780		6790		6800		6810		6820		6830		6840		6850		6860		6870		6880		6890		6900		6910		6920		6930		6940		6950		6960		6970		6980		6990		7000		7010		7020		7030		7040		7050		7060		7070		7080		7090		7100		7110		7120		7130		7140		7150		7160		7170		7180		7190		7200		7210		7220		7230		7240		7250		7260		7270		7280		7290		7300		7310		7320		7330		7340		7350		7360		7370		7380		7390		7400		7410		7420		7430		7440		7450		7460		7470		7480		7490		7500		7510		7520		7530		7540		7550		7560		7570		7580		7590		7600		7610		7620		7630		7640		7650		7660		7670		7680		7690		7700		7710		7720		7730		7740		7750		7760		7770		7780		7790		7800		7810		7820		7830		7840		7850		7860		7870		7880		7890		7900		7910		7920		7930		7940		7950		7960		7970		7980		7990		8000		8010		8020		8030		8040		8050		8060		8070		8080		8090		8100		8110		8120		8130		8140		8150		8160		8170		8180		8190		8200		8210		8220		8230		8240		8250		8260		8270		8280		8290		8300		8310		8320		8330		8340		8350		8360		8370		8380		8390		8400		8410		8420		8430		8440		8450		8460		8470		8480		8490		8500		8510		8520		8530		8540		8550		8560		8570		8580		8590		8600		8610		8620		8630		8640		8650		8660		8670		8680		8690		8700		8710		8720		8730		8740		8750		8760		8770		8780		8790		8800		8810		8820		8830		8840		8850		8860		8870		8880		8890		8900		8910		8920		8930		8940		8950		8960		8970		8980		8990		9000		9010		9020		9030		9040		9050		9060		9070		9080		9090		9100		9110		9120		9130		9140		9150		9160		9170		9180		9190		9200		9210		9220		9230		9240		9250		9260		9270		9280		9290		9300		9310		9320		9330		9340		9350		9360		9370		9380		9390		9400		9410		9420		9430		9440		9450		9460		9470		9480		9490		9500		9510		9520		9530
--	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------

Figura 5

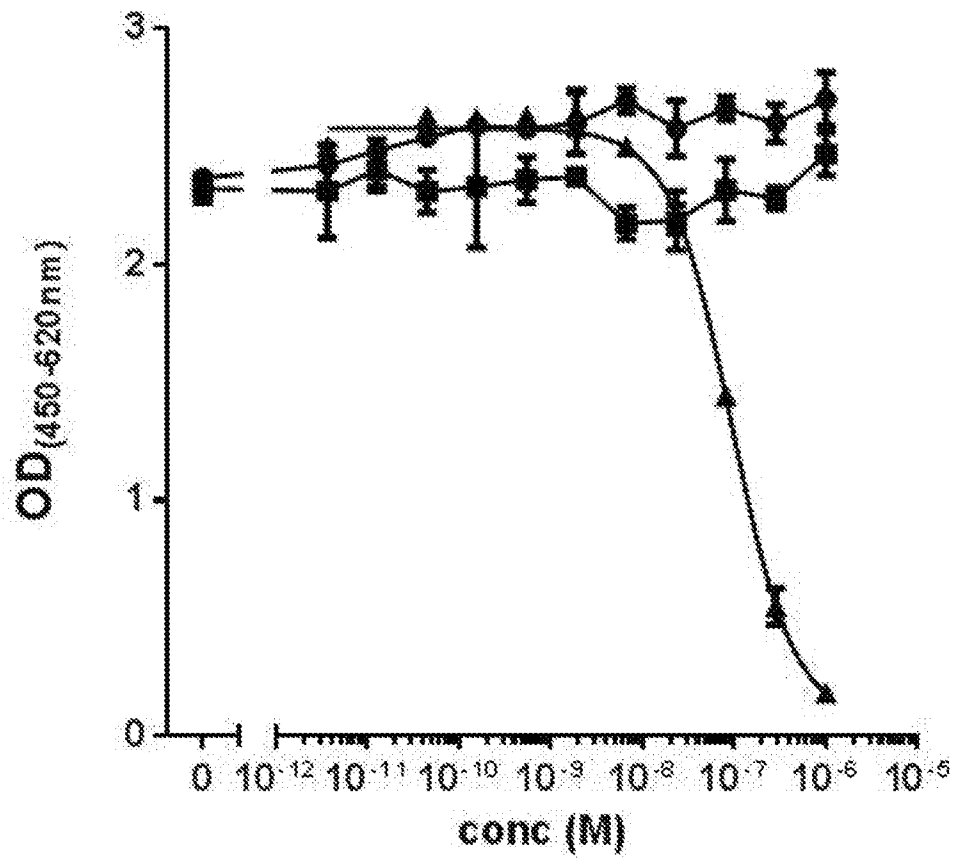
Camundongo	MKWVTFILLLLFPSSAFAER---GVFRREA---HKSEIAHRYNDLGEQHFGDLVLIAPSQY	54
Rato	MKWVTFILLLLFPSSAFAER---GVFRREA---HKSEIAHRYNDLGEQHFGDLVLIAPSQY	54
Cão	MKWVTFILLLLFPSSAFAER---GVFRREA---HKSEIAHRYNDLGEQHFGDLVLIAPSQY	54
Gato	MKWVTFILLLLFPSSAFAER---GVFRREA---HKSEIAHRYNDLGEQHFGDLVLIAPSQY	54
Humano	MKWVTFILLLLFPSSAFAER---GVFRREA---HKSEIAHRYNDLGEQHFGDLVLIAPSQY	54
Vaca	MKWVTFILLLLFPSSAFAER---GVFRREA---HKSEIAHRYNDLGEQHFGDLVLIAPSQY	54
Ovelha	MKWVTFILLLLFPSSAFAER---GVFRREA---HKSEIAHRYNDLGEQHFGDLVLIAPSQY	54
Porco	MKWVTFILLLLFPSSAFAER---GVFRREA---HKSEIAHRYNDLGEQHFGDLVLIAPSQY	54
Cavalo	MKWVTFILLLLFPSSAFAER---GVFRREA---HKSEIAHRYNDLGEQHFGDLVLIAPSQY	54
Coelho	MKWVTFILLLLFPSSAFAER---GVFRREA---HKSEIAHRYNDLGEQHFGDLVLIAPSQY	54
Camundongo	LQKCPYEHNAELVQEVYTFPAKTCVADESAANCDKSLHTLPGDKLCAIPHLSENHYSLADC	114
Rato	LQKCPYEHNAELVQEVYTFPAKTCVADESAANCDKSLHTLPGDKLCAIPHLSENHYSLADC	114
Cão	LQKCPYEHNAELVQEVYTFPAKTCVADESAANCDKSLHTLPGDKLCAIPHLSENHYSLADC	114
Gato	LQKCPYEHNAELVQEVYTFPAKTCVADESAANCDKSLHTLPGDKLCAIPHLSENHYSLADC	114
Humano	LQKCPYEHNAELVQEVYTFPAKTCVADESAANCDKSLHTLPGDKLCAIPHLSENHYSLADC	114
Vaca	LQKCPYEHNAELVQEVYTFPAKTCVADESAANCDKSLHTLPGDKLCAIPHLSENHYSLADC	114
Ovelha	LQKCPYEHNAELVQEVYTFPAKTCVADESAANCDKSLHTLPGDKLCAIPHLSENHYSLADC	114
Porco	LQKCPYEHNAELVQEVYTFPAKTCVADESAANCDKSLHTLPGDKLCAIPHLSENHYSLADC	114
Cavalo	LQKCPYEHNAELVQEVYTFPAKTCVADESAANCDKSLHTLPGDKLCAIPHLSENHYSLADC	114
Coelho	LQKCPYEHNAELVQEVYTFPAKTCVADESAANCDKSLHTLPGDKLCAIPHLSENHYSLADC	114
Camundongo	CTXQEPERNNECFLOHEDONPILP-FFQKFEARMCTSPQENFTTWNHVLHREVARHHPYF	173
Rato	CTXQEPERNNECFLOHEDONPILP-FFQKFEARMCTSPQENFTTWNHVLHREVARHHPYF	173
Cão	CTXQEPERNNECFLOHEDONPILP-FFQKFEARMCTSPQENFTTWNHVLHREVARHHPYF	173
Gato	CTXQEPERNNECFLOHEDONPILP-FFQKFEARMCTSPQENFTTWNHVLHREVARHHPYF	173
Humano	CTXQEPERNNECFLOHEDONPILP-FFQKFEARMCTSPQENFTTWNHVLHREVARHHPYF	173
Vaca	CTXQEPERNNECFLOHEDONPILP-FFQKFEARMCTSPQENFTTWNHVLHREVARHHPYF	173
Ovelha	CTXQEPERNNECFLOHEDONPILP-FFQKFEARMCTSPQENFTTWNHVLHREVARHHPYF	173
Porco	CTXQEPERNNECFLOHEDONPILP-FFQKFEARMCTSPQENFTTWNHVLHREVARHHPYF	173
Cavalo	CTXQEPERNNECFLOHEDONPILP-FFQKFEARMCTSPQENFTTWNHVLHREVARHHPYF	173
Coelho	CTXQEPERNNECFLOHEDONPILP-FFQKFEARMCTSPQENFTTWNHVLHREVARHHPYF	173
Camundongo	YAPPELLYAAQYQYNEILTQCCBAEABKESCLTFELDTYKEXALVSVRQNMKCSBNQKFGGR	233
Rato	YAPPELLYAAQYQYNEILTQCCBAEABKESCLTFELDTYKEXALVSVRQNMKCSBNQKFGGR	233
Cão	YAPPELLYAAQYQYNEILTQCCBAEABKESCLTFELDTYKEXALVSVRQNMKCSBNQKFGGR	233
Gato	YAPPELLYAAQYQYNEILTQCCBAEABKESCLTFELDTYKEXALVSVRQNMKCSBNQKFGGR	233
Humano	YAPPELLYAAQYQYNEILTQCCBAEABKESCLTFELDTYKEXALVSVRQNMKCSBNQKFGGR	233
Vaca	YAPPELLYAAQYQYNEILTQCCBAEABKESCLTFELDTYKEXALVSVRQNMKCSBNQKFGGR	233
Ovelha	YAPPELLYAAQYQYNEILTQCCBAEABKESCLTFELDTYKEXALVSVRQNMKCSBNQKFGGR	233
Porco	YAPPELLYAAQYQYNEILTQCCBAEABKESCLTFELDTYKEXALVSVRQNMKCSBNQKFGGR	233
Cavalo	YAPPELLYAAQYQYNEILTQCCBAEABKESCLTFELDTYKEXALVSVRQNMKCSBNQKFGGR	233
Coelho	YAPPELLYAAQYQYNEILTQCCBAEABKESCLTFELDTYKEXALVSVRQNMKCSBNQKFGGR	233
Camundongo	AFKXAVARLSQFFPFAAFARITTELATLTETVNEECCHODLLSCADDAELAKYNCENQA	293
Rato	AFKXAVARLSQFFPFAAFARITTELATLTETVNEECCHODLLSCADDAELAKYNCENQA	293
Cão	AFKXAVARLSQFFPFAAFARITTELATLTETVNEECCHODLLSCADDAELAKYNCENQA	293
Gato	AFKXAVARLSQFFPFAAFARITTELATLTETVNEECCHODLLSCADDAELAKYNCENQA	293
Humano	AFKXAVARLSQFFPFAAFARITTELATLTETVNEECCHODLLSCADDAELAKYNCENQA	293
Vaca	AFKXAVARLSQFFPFAAFARITTELATLTETVNEECCHODLLSCADDAELAKYNCENQA	293
Ovelha	AFKXAVARLSQFFPFAAFARITTELATLTETVNEECCHODLLSCADDAELAKYNCENQA	293
Porco	AFKXAVARLSQFFPFAAFARITTELATLTETVNEECCHODLLSCADDAELAKYNCENQA	293
Cavalo	AFKXAVARLSQFFPFAAFARITTELATLTETVNEECCHODLLSCADDAELAKYNCENQA	293
Coelho	AFKXAVARLSQFFPFAAFARITTELATLTETVNEECCHODLLSCADDAELAKYNCENQA	293

Figura 5 (Continuação)

Camundongo	TISSEKLQCCCKPVLLEKSHCIAEVEEDTTPADLPALAAADPVEDQEVCKNYAEAKIVFLGT	353
Rato	TISSEKLQCCCKPVLLEKSHCIAEVEEDTTPADLPALAAADPVEDQEVCKNYAEAKIVFLGT	353
Cão	SISTKLKECCCKPVLLEKSHCIAEVEEDLPADLPALAAADPVEDQEVCKNYAEAKIVFLGT	353
Gato	SISTKLKECCCKPVLLEKSHCIAEVEEDLPADLPALAAADPVEDQEVCKNYAEAKIVFLGT	353
Humano	SISSEKLKECCCKPVLLEKSHCIAEVEEDTTPADLPALAAADPVEDQEVCKNYAEAKIVFLGT	353
Vaca	TISSEKLKECCCKPVLLEKSHCIAEVEEDTTPADLPALAAADPVEDQEVCKNYAEAKIVFLGT	352
Ovelha	ALSSSEKLKECCCKPVLLEKSHCIAEVEEDTTPADLPALAAADPVEDQEVCKNYAEAKIVFLGT	352
Porco	TISSEKLKECCCKPVLLEKSHCIAEVEEDTTPADLPALAAADPVEDQEVCKNYAEAKIVFLGT	352
Cavalo	SISSEKLKECCCKPVLLEKSHCIAEVEEDTTPADLPALAAADPVEDQEVCKNYAEAKIVFLGT	352
Coelho	TISSEKLKECCCKPVLLEKSHCIAEVEEDTTPADLPALAAADPVEDQEVCKNYAEAKIVFLGT	353
Camundongo	FLYEYERENHPDYEVSLLLRLAKXEYATLEKCCAAADPVECTYQTVLAEQPLVEEPENLVE	413
Rato	FLYEYERENHPDYEVSLLLRLAKXEYATLEKCCAAADPVECTYQTVLAEQPLVEEPENLVE	413
Cão	FLYEYERENHPDYEVSLLLRLAKXEYATLEKCCAAADPVECTYQTVLAEQPLVEEPENLVE	413
Gato	FLYEYERENHPDYEVSLLLRLAKXEYATLEKCCAAADPVECTYQTVLAEQPLVEEPENLVE	413
Humano	FLYEYERENHPDYEVSLLLRLAKXEYATLEKCCAAADPVECTYQTVLAEQPLVEEPENLVE	413
Vaca	FLYEYERENHPDYEVSLLLRLAKXEYATLEKCCAAADPVECTYQTVLAEQPLVEEPENLVE	412
Ovelha	FLYEYERENHPDYEVSLLLRLAKXEYATLEKCCAAADPVECTYQTVLAEQPLVEEPENLVE	412
Porco	FLYEYERENHPDYEVSLLLRLAKXEYATLEKCCAAADPVECTYQTVLAEQPLVEEPENLVE	412
Cavalo	FLYEYERENHPDYEVSLLLRLAKXEYATLEKCCAAADPVECTYQTVLAEQPLVEEPENLVE	412
Coelho	FLYEYERENHPDYEVSLLLRLAKXEYATLEKCCAAADPVECTYQTVLAEQPLVEEPENLVE	413
Camundongo	TNCDLYEKLGEYGFQNALIVRYTKAPQVSTPTLVEAARNLGEVGTKECTLFEDQELPCV	473
Rato	TNCDLYEKLGEYGFQNALIVRYTKAPQVSTPTLVEAARNLGEVGTKECTLFEDQELPCV	473
Cão	TNCDLYEKLGEYGFQNALIVRYTKAPQVSTPTLVEAARNLGEVGTKECTLFEDQELPCV	473
Gato	TNCDLYEKLGEYGFQNALIVRYTKAPQVSTPTLVEAARNLGEVGTKECTLFEDQELPCV	473
Humano	TNCDLYEKLGEYGFQNALIVRYTKAPQVSTPTLVEAARNLGEVGTKECTLFEDQELPCV	473
Vaca	TNCDLYEKLGEYGFQNALIVRYTKAPQVSTPTLVEAARNLGEVGTKECTLFEDQELPCV	472
Ovelha	TNCDLYEKLGEYGFQNALIVRYTKAPQVSTPTLVEAARNLGEVGTKECTLFEDQELPCV	472
Porco	TNCDLYEKLGEYGFQNALIVRYTKAPQVSTPTLVEAARNLGEVGTKECTLFEDQELPCV	472
Cavalo	TNCDLYEKLGEYGFQNALIVRYTKAPQVSTPTLVEAARNLGEVGTKECTLFEDQELPCV	472
Coelho	TNCDLYEKLGEYGFQNALIVRYTKAPQVSTPTLVEAARNLGEVGTKECTLFEDQELPCV	473
Camundongo	EDYLSAILNKLVCYLHENTPVSEKVTKCCSGLVRRAPCFEALTVDSTYVPEKFAETFTF	513
Rato	EDYLSAILNKLVCYLHENTPVSEKVTKCCSGLVRRAPCFEALTVDSTYVPEKFAETFTF	513
Cão	EDYLSAILNKLVCYLHENTPVSEKVTKCCSGLVRRAPCFEALTVDSTYVPEKFAETFTF	513
Gato	EDYLSAILNKLVCYLHENTPVSEKVTKCCSGLVRRAPCFEALTVDSTYVPEKFAETFTF	513
Humano	EDYLSAILNKLVCYLHENTPVSEKVTKCCSGLVRRAPCFEALTVDSTYVPEKFAETFTF	513
Vaca	EDYLSAILNKLVCYLHENTPVSEKVTKCCSGLVRRAPCFEALTVDSTYVPEKFAETFTF	512
Ovelha	EDYLSAILNKLVCYLHENTPVSEKVTKCCSGLVRRAPCFEALTVDSTYVPEKFAETFTF	512
Porco	EDYLSAILNKLVCYLHENTPVSEKVTKCCSGLVRRAPCFEALTVDSTYVPEKFAETFTF	512
Cavalo	EDYLSAILNKLVCYLHENTPVSEKVTKCCSGLVRRAPCFEALTVDSTYVPEKFAETFTF	512
Coelho	EDYLSAILNKLVCYLHENTPVSEKVTKCCSGLVRRAPCFEALTVDSTYVPEKFAETFTF	513
Camundongo	NHSDICTLPDEKQIKKQALAEVLKHKPKATBQLETVMGDFAGFYDRCKCAADKDCFA	593
Rato	NHSDICTLPDEKQIKKQALAEVLKHKPKATBQLETVMGDFAGFYDRCKCAADKDCFA	593
Cão	NHSDICTLPDEKQIKKQALAEVLKHKPKATBQLETVMGDFAGFYDRCKCAADKDCFA	593
Gato	NHSDICTLPDEKQIKKQALAEVLKHKPKATBQLETVMGDFAGFYDRCKCAADKDCFA	593
Humano	NHSDICTLPDEKQIKKQALAEVLKHKPKATBQLETVMGDFAGFYDRCKCAADKDCFA	593
Vaca	NHSDICTLPDEKQIKKQALAEVLKHKPKATBQLETVMGDFAGFYDRCKCAADKDCFA	592
Ovelha	NHSDICTLPDEKQIKKQALAEVLKHKPKATBQLETVMGDFAGFYDRCKCAADKDCFA	592
Porco	NHSDICTLPDEKQIKKQALAEVLKHKPKATBQLETVMGDFAGFYDRCKCAADKDCFA	592
Cavalo	NHSDICTLPDEKQIKKQALAEVLKHKPKATBQLETVMGDFAGFYDRCKCAADKDCFA	592
Coelho	NHSDICTLPDEKQIKKQALAEVLKHKPKATBQLETVMGDFAGFYDRCKCAADKDCFA	593

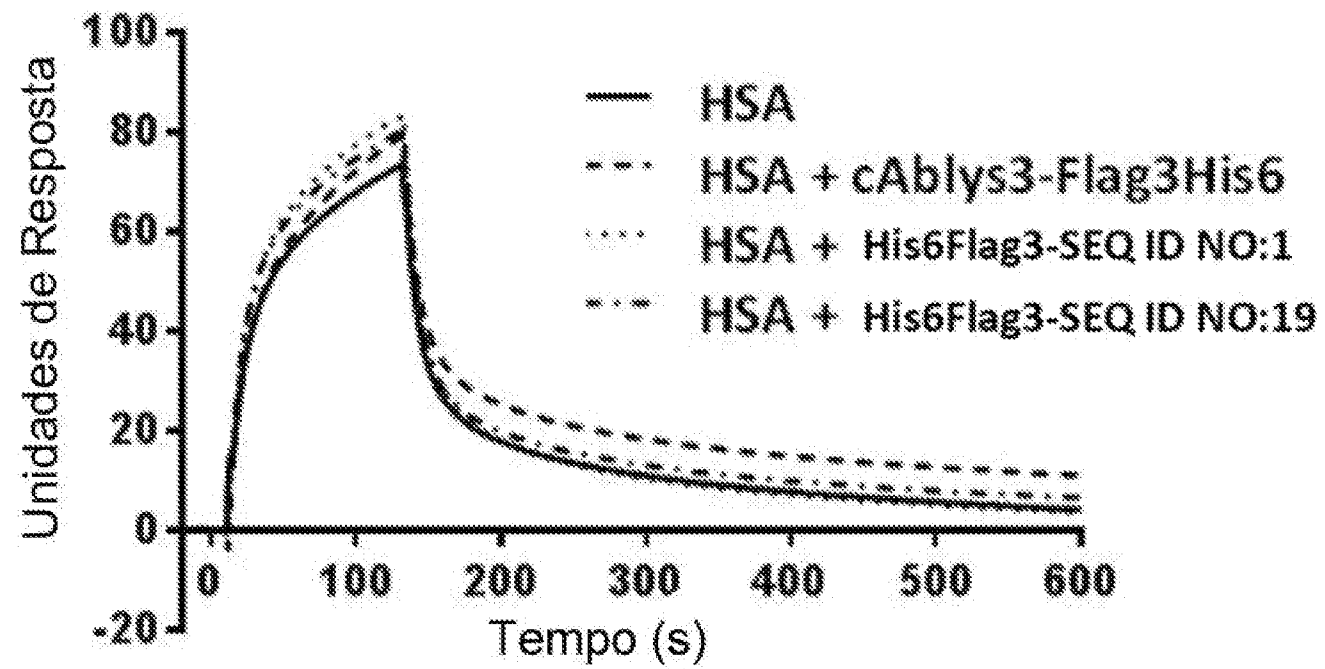
Figura 5 (Continuação)

Camundongo	TEGPNLVTECKDITLA---	608
Rato	TEGPNLVARSKEALA---	608
Cão	EEGPKLVAAAQAALV---	608
Gato	EEGPKLVAAAQAALA---	608
Humano	EEGKPLVAASQAALGL--	609
Vaca	VEGPKLVVSTQTALA---	607
Ovelha	LEGPKLVASTQAALA---	607
Porco	VEGPKFVIEIRGILA---	607
Cavalo	EEGPKLVASSQLALA---	607
Coelho	VEGPKLVESKATLG---	608

Figura 6

- ▲ = His6Flag3-SEQ ID NO:1
 ■ = Flag3His6- SEQ ID NO:19
 ● = cAbls3-Flag3His6 ()

Figura 7



RESUMO**LIGANTES DE ALBUMINA SÉRICA MELHORADOS**

A presente invenção se refere às sequências de aminoácidos que podem se ligar a albumina sérica. Em particular, a presente invenção se refere aos domínios variáveis únicos de imunoglobulina e, em particular, domínios variáveis únicos de imunoglobulina de cadeia pesada, que podem se ligar a albumina sérica. Adicionalmente, a invenção se refere às proteínas, polipeptídeos e outras construções, compostos, moléculas ou entidades químicas que compreendem pelo menos um dos domínios variáveis únicos de imunoglobulina que se ligam a albumina sérica que são aqui descritos.

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

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: PCT_seq_ST25.TXT
- Data de Geração do Código: 15/07/2019
- Hora de Geração do Código: 18:34:15
- Código de Controle:
 - Campo 1: 9530E6FA290B57E5
 - Campo 2: 9BB3AA9B5033396E