



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

(21) BR 112021006977-1 A2



(22) Data do Depósito: 18/10/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 27/07/2021

(54) Título: VARIANTES FC COM LIGAÇÃO ALTERADA A RECEPTOR FC NEONATAL (FCRN) PARA USO VETERINÁRIO

(51) Int. Cl.: A61K 39/00; A61K 39/395; C12N 15/09; C12N 15/13.

(30) Prioridade Unionista: 18/10/2018 US 62/747,613; 24/02/2019 US 62/809,715.

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

(72) Inventor(es): HANGJUN ZHAN; LAM NGUYEN; QINGYI CHU; RICHARD CHIN; SHYR JIANN LI.

(86) Pedido PCT: PCT US2019057093 de 18/10/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/082048 de 23/04/2020

(85) Data da Fase Nacional: 12/04/2021

(57) Resumo: VARIANTES FC COM LIGAÇÃO ALTERADA A RECEPTOR FC NEONATAL (FCRN) PARA USO VETERINÁRIO. São fornecidas várias modalidades com relação a polipeptídeos de Fc de IgG variante com atividade de ligação de FcRn alterada. São também fornecidos polipeptídeos e composições farmacêuticas compreendendo os polipeptídeos Fc de IgG variante descritos neste documento. Polipeptídeos compreendendo polipeptídeos de Fc de IgG variante da presente invenção podem ter meia-vida estendida in vivo. Tais produtos podem ser usados em métodos para tratar a doença em animais de companhia, tais como caninos, felinos e equinos.

```

100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025
1026
1027
1028
1029
1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1065
1066
1067
1068
1069
1070
1071
1072
1073
1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1104
1105
1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141
1142
1143
1144
1145
1146
1147
1148
1149
1150
1151
1152
1153
1154
1155
1156
1157
1158
1159
1160
1161
1162
1163
1164
1165
1166
1167
1168
1169
1170
1171
1172
1173
1174
1175
1176
1177
1178
1179
1180
1181
1182
1183
1184
1185
1186
1187
1188
1189
1190
1191
1192
1193
1194
1195
1196
1197
1198
1199
1200
1201
1202
1203
1204
1205
1206
1207
1208
1209
1210
1211
1212
1213
1214
1215
1216
1217
1218
1219
1220
1221
1222
1223
1224
1225
1226
1227
1228
1229
1230
1231
1232
1233
1234
1235
1236
1237
1238
1239
1240
1241
1242
1243
1244
1245
1246
1247
1248
1249
1250
1251
1252
1253
1254
1255
1256
1257
1258
1259
1260
1261
1262
1263
1264
1265
1266
1267
1268
1269
1270
1271
1272
1273
1274
1275
1276
1277
1278
1279
1280
1281
1282
1283
1284
1285
1286
1287
1288
1289
1290
1291
1292
1293
1294
1295
1296
1297
1298
1299
1300
1301
1302
1303
1304
1305
1306
1307
1308
1309
1310
1311
1312
1313
1314
1315
1316
1317
1318
1319
1320
1321
1322
1323
1324
1325
1326
1327
1328
1329
1330
1331
1332
1333
1334
1335
1336
1337
1338
1339
1340
1341
1342
1343
1344
1345
1346
1347
1348
1349
1350
1351
1352
1353
1354
1355
1356
1357
1358
1359
1360
1361
1362
1363
1364
1365
1366
1367
1368
1369
1370
1371
1372
1373
1374
1375
1376
1377
1378
1379
1380
1381
1382
1383
1384
1385
1386
1387
1388
1389
1390
1391
1392
1393
1394
1395
1396
1397
1398
1399
1400
1401
1402
1403
1404
1405
1406
1407
1408
1409
1410
1411
1412
1413
1414
1415
1416
1417
1418
1419
1420
1421
1422
1423
1424
1425
1426
1427
1428
1429
1430
1431
1432
1433
1434
1435
1436
1437
1438
1439
1440
1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488
1489
1490
1491
1492
1493
1494
1495
1496
1497
1498
1499
1500
1501
1502
1503
1504
1505
1506
1507
1508
1509
1510
1511
1512
1513
1514
1515
1516
1517
1518
1519
1520
1521
1522
1523
1524
1525
1526
1527
1528
1529
1530
1531
1532
1533
1534
1535
1536
1537
1538
1539
1540
1541
1542
1543
1544
1545
1546
1547
1548
1549
1550
1551
1552
1553
1554
1555
1556
1557
1558
1559
1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1570
1571
1572
1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1580
1581
1582
1583
1584
1585
1586
1587
1588
1589
1590
1591
1592
1593
1594
1595
1596
1597
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608
1609
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1620
1621
1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628
1629
1630
1631
1632
1633
1634
1635
1636
1637
1638
1639
1640
1641
1642
1643
1644
1645
1646
1647
1648
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656
1657
1658
1659
1660
1661
1662
1663
1664
1665
1666
1667
1668
1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679
1680
1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690
1691
1692
1693
1694
1695
1696
1697
1698
1699
1700
1701
1702
1703
1704
1705
1706
1707
1708
1709
1710
1711
1712
1713
1714
1715
1716
1717
1718
1719
1720
1721
1722
1723
1724
1725
1726
1727
1728
1729
1730
1731
1732
1733
1734
1735
1736
1737
1738
1739
1740
1741
1742
1743
1744
1745
1746
1747
1748
1749
1750
1751
1752
1753
1754
1755
1756
1757
1758
1759
1760
1761
1762
1763
1764
1765
1766
1767
1768
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776
1777
1778
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787
1788
1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1800
1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1820
1821
1822
1823
1824
1825
1826
1827
1828
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848
1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1860
1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1870
1871
1872
1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
1880
1881
1882
1883
1884
1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050
2051
2052
2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064
2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076
2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100
2101
2102
2103
2104
2105
2106
2107
2108
2109
2110
2111
2112
2113
2114
2115
2116
2117
2118
2119
2120
2121
2122
2123
2124
2125
2126
2127
2128
2129
2130
2131
2132
2133
2134
2135
2136
2137
2138
2139
2140
2141
2142
2143
2144
2145
2146
2147
2148
2149
2150
2151
2152
2153
2154
2155
2156
2157
2158
2159
2160
2161
2162
2163
2164
2165
2166
2167
2168
2169
2170
2171
2172
2173
2174
2175
2176
2177
2178
2179
2180
2181
2182
2183
2184
2185
2186
2187
2188
2189
2190
2191
2192
2193
2194
2195
2196
2197
2198
2199
2200
2201
2202
2203
2204
2205
2206
2207
2208
2209
2210
2211
2212
2213
2214
2215
2216
2217
2218
2219
2220
2221
2222
2223
2224
2225
2226
2227
2228
2229
2230
2231
2232
2233
2234
2235
2236
2237
2238
2239
2240
2241
2242
2243
2244
2245
2246
2247
2248
2249
2250
2251
2252
2253
2254
2255
2256
2257
2258
2259
2260
2261
2262
2263
2264
2265
2266
2267
2268
2269
2270
2271
2272
2273
2274
2275
2276
2277
2278
2279
2280
2281
2282
2283
2284
2285
2286
2287
2288
2289
2290
2291
2292
2293
2294
2295
2296
2297
2298
2299
2300
2301
2302
2303
2304
2305
2306
2307
2308
2309
2310
2311
2312
2313
2314
2315
2316
2317
2318
2319
2320
2321
2322
2323
2324
2325
2326
2327
2328
2329
2330
2331
2332
2333
2334
2335
2336
2337
2338
2339
2340
2341
2342
2343
2344
2345
2346
2347
2348
2349
2350
2351
2352
2353
2354
2355
2356
2357
2358
2359
2360
2361
2362
2363
2364
2365
2366
2367
2368
2369
2370
2371
2372
2373
2374
2375
2376
2377
2378
2379
2380
2381
2382
2383
2384
2385
2386
2387
2388
2389
2390
2391
2392
2393
2394
2395
2396
2397
2398
2399
2400
2401
2402
2403
2404
2405
2406
2407
2408
2409
2410
2411
2412
2413
2414
2415
2416
2417
2418
2419
2420
2421
2422
2423
2424
2425
2426
2427
2428
2429
2430
2431
2432
2433
2434
2435
2436
2437
2438
2439
2440
2441
2442
2443
2444
2445
2446
2447
2448
2449
2450
2451
2452
2453
2454
2455
2456
2457
2458
2459
2460
2461
2462
2463
2464
2465
2466
2467
2468
2469
2470
2471
2472
2473
2474
2475
2476
2477
2478
2479
2480
2481
2482
2483
2484
2485
2486
2487
2488
2489
2490
2491
2492
2493
2494
2495
2496
2497
2498
2499
2500
2501
2502
2503
2504
2505
2506
2507
2508
2509
2510
2511
2512
2513
2514
2515
2516
2517
2518
2519
2520
2521
2522
2523
2524
2525
2526
2527
2528
2529
2530
2531
2532
2533
2534
2
```

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"VARIANTES FC COM LIGAÇÃO ALTERADA A RECEPTOR FC NEONATAL (FCRN) PARA USO VETERINÁRIO"**.

[0001] Este pedido reivindica o benefício de Pedido Provisional dos Estados Unidos No. 62/747.613, depositado em 18 de outubro de 2018, e Pedido Provisional dos Estados Unidos No. 62/809.715, depositado em 24 de fevereiro de 2019, cada dos quais é incorporado por referência aqui em sua totalidade para qualquer propósito.

CAMPO

[0002] A presente invenção refere-se aos polipeptídeos Fc de IgG variante de animais de companhia com afinidade de ligação alterada a FcRn, tal como, afinidade de ligação realçada a FcRn em pH ácido (por exemplo, em um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5). Os polipeptídeos Fc de IgG variantes da presente invenção podem estender a meia-vida ou melhorar farmacocinéticos de um anticorpo ou proteína de fusão Fc de IgG *in vivo*. Além disso, os polipeptídeos Fc de IgG variante podem ser usados no design e produção de anticorpos ou proteínas de fusão para tratar vários distúrbios em animais de companhia.

ANTECEDENTE

[0003] O receptor Fc neonatal (FcRn) é um receptor Fc que é similar em estrutura às moléculas MHC de classe I. Como moléculas MHC de classe I, FcRn também associa-se com beta-2-microglobulina (B2M). FcRn é entendido facilitar transcitose e reciclagem de IgG *in vivo*, e conseqüentemente aumentar a meia-vida *in vivo* de IgG comparado àquele de outros isotipos de anticorpo.

[0004] Para melhorar a afinidade de ligação de IgG a FcRn em um pH de ácido (por exemplo, em um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5), a região Fc de IgG responsável pela ligação a FcRn pode ser modificada através de mutagênese.

[0005] As espécies de animais de companhia, tais como, gatos, cachorros e cavalos, têm sequências de Fc de IgG específicas das espécies. Além disso, existem múltiplas subclasses de IgG, cada tendo diferenças de sequência de Fc. Por exemplo, canina tem IgG-A, IgG-B, IgG-C e IgG-D.

SUMÁRIO

[0006] **Modalidade 1.** Um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreendendo pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo de Fc de IgG de tipo selvagem derivado de uma espécie de animal de companhia, em que o polipeptídeo de Fc variante é capaz de ligar-se ao receptor de Fc neonatal (FcRn) com uma afinidade aumentada relativa ao polipeptídeo de Fc de tipo selvagem.

[0007] **Modalidade 2.** O polipeptídeo de modalidade 1, em que o polipeptídeo de Fc variante liga-se a FcRn com uma afinidade maior do que o polipeptídeo de Fc de IgG de tipo selvagem, como medido por interferometria de biocamada, ressonância de plasma de superfície, ou qualquer ferramenta de interação proteína-proteína em um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5, tal como, em um pH de cerca de 5,0, um pH de cerca de 5,2, um pH de cerca de 5,5, um pH de cerca de 6,0, um pH de cerca de 6,2, ou um pH de cerca de 6,5.

[0008] **Modalidade 3.** O polipeptídeo de modalidade 1 ou modalidade 2, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante liga-se a FcRn com uma constante de dissociação (K_d) de menos do que 5×10^{-6} M, menos do que 1×10^{-6} M, menos do que 5×10^{-7} M, menos do que 1×10^{-7} M, menos do que 5×10^{-8} M, menos do que 1×10^{-8} M, menos do que 5×10^{-9} M, menos do que 1×10^{-9} M, menos do que 5×10^{-10} M, menos do que 1×10^{-10} M, menos do que 5×10^{-11} M, menos do que 1×10^{-11} M, menos do que 5×10^{-12} M, ou menos do que 1×10^{-12} M, como medido por interferometria de biocamada, ressonância de plas-

ma de superfície ou qualquer ferramenta de interação proteína-proteína em um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5, tal como, em um pH de cerca de 5,0, um pH de cerca de 5,5, um pH de cerca de 6,0, ou um pH de cerca de 6,5.

[0009] **Modalidade 4.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo tem meia-vida de soro aumentada relativa a um polipeptídeo compreendendo um Fc de tipo selvagem.

[0010] **Modalidade 5.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que a espécie de animal de companhia é canina, felina ou equina.

[0011] **Modalidade 6.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG de tipo selvagem é

[0012] uma Fc de IgG-A, Fc de IgG-B, Fc de IgG-C, ou Fc de IgG-D canina;

[0013] uma Fc de IgG1, Fc de IgG2, Fc de IgG3, Fc de IgG4, Fc de IgG5, Fc de IgG6, ou Fc de IgG7 equina; ou

[0014] uma Fc de IgG1, ou Fc de IgG2 felina.

[0015] **Modalidade 7.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante é pelo menos 90% idêntico, pelo menos 95% idêntico, pelo menos 97% idêntico, ou pelo menos 99% idêntico à sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID N: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID

NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, ou SEQ ID NO: 91.

[0016] **Modalidade 8.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende:

a) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 162, 183, 203, 205, e/ou 209 de SEQ ID NO: 1;

b) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 2;

c) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, e/ou 208 de SEQ ID NO: 3;

d) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25,

26, 27, 28, 30, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 163, 183, 203, 205, e/ou 209 de SEQ ID NO: 4;

e) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 5;

f) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 6;

g) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 7;

h) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 8;

i) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208 e/ou 213 de SEQ ID NO: 9;

j) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 10;

k) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 11;

l) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 12;

m) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 13; ou

n) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 54.

[0017] **Modalidade 9.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende:

a) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 162, 183, 203, 205, e/ou 209 de SEQ ID NO: 1;

b) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 2;

c) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, e/ou 208 de SEQ ID NO: 3;

d) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 163, 183, 203, 205, e/ou 209

de SEQ ID NO: 4;

e) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 5;

f) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 6;

g) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 7;

h) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 8;

i) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208 e/ou 213 de SEQ ID NO: 9;

j) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 10;

k) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 11;

l) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo

menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 12;

m) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 13; or

n) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 54.

[0018] **Modalidade 10.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende:

a) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma po-

sição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 149; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 183; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 203; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1;

b) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, tirosina, metionina, arginina, ou valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma

alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 2;

c) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma arginina em uma posição que corresponde à posição 24; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou

uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 3;

d) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que correspon-

de à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 149; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 163; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 183; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 203; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 4;

e) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou

uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79, uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 5;

f) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, ou uma treonina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou

uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83, uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 6;

g) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, e/ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma

posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79, uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 7;

h) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma

posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 8;

i) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição

que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 9;

j) uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em

uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 10;

k) uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma iso-

leucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 11;

l) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâ-

mico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 12;

m) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilala-

nina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 13; ou

n) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma

arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 54.

[0019] **Modalidade 11.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende:

a) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição

79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 149; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 183; uma leucina ou um triptofano na posição 203; uma prolina na posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1;

b) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, tirosina, metionina, arginina, ou valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 2;

c) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18;

uma histidina ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma arginina na posição 24; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 3;

d) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma

metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 149; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 163; uma isoleucina na posição 183; uma leucina ou um triptofano na posição 203; uma prolina na posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 4;

e) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79, uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 5;

f) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma va-

lina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, ou uma treonina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou uma valina na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, glutamic acid, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83, uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 6;

g) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, e/ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na

posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 7;

h) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 8;

i) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma

metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 9;

j) uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina

na posição 213 de SEQ ID NO: 10;

k) uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, uma arginina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79, uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 11;

l) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina,

uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 12;

m) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 13; ou

n) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 54.

[0020] **Modalidade 12.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende:

a) um fenilalanina ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma treonina em uma posição que corresponde à posição 26, e/ou um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 28 de SEQ ID NO: 1;

b) um fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 24, uma treonina em uma posição que corresponde à posição

26, e/ou um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 28 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, ou SEQ ID NO: 4; ou

c) um fenilalanina ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma treonina em uma posição que corresponde à posição 26, e/ou um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 28 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[0021] **Modalidade 13.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende:

a) um fenilalanina ou uma tirosina na posição 24, uma treonina na posição 26, e/ou um ácido glutâmico na posição 28 de SEQ ID NO: 1;

b) um fenilalanina na posição 24, uma treonina na posição 26, e/ou um ácido glutâmico na posição 28 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, ou SEQ ID NO: 4; ou

c) um fenilalanina ou uma tirosina na posição 24, uma treonina na posição 26, e/ou um ácido glutâmico na posição 28 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[0022] **Modalidade 14.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 24 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[0023] **Modalidade 15.** O polipeptídeo de acordo com qualquer

uma das reivindicações precedentes, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina na posição 24 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[0024] **Modalidade 16.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende:

a) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

b) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2 ou SEQ ID NO: 3; ou

c) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[0025] **Modalidade 17.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende:

a) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83,

e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

b) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2 ou SEQ ID NO: 3; ou

c) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[0026] **Modalidade 18.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende:

a) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

b) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

c) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

d) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

e) uma tirosina em uma posição que corresponde à

posição 24 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

f) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

g) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

h) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

i) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

j) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

k) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

l) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID

NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

m) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

n) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

o) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

p) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

q) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

r) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

s) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

t) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição

208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

u) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

v) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

w) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

x) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

y) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

z) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ

ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

aa) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

bb) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

cc) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4; ou

dd) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13; ou SEQ ID NO: 54.

[0027] **Modalidade 19.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende:

a) uma tirosina na posição 24 e uma arginina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

b) uma tirosina na posição 24 e uma arginina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6,

SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

c) uma tirosina na posição 24 e uma fenilalanina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

d) uma tirosina na posição 24 e uma fenilalanina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

e) uma tirosina na posição 24 e uma tirosina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

f) uma tirosina na posição 24 e uma tirosina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

g) uma tirosina na posição 24 e uma histidina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

h) uma tirosina na posição 24 e uma histidina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

i) uma tirosina na posição 24 e um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

j) uma tirosina na posição 24 e um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

k) uma tirosina na posição 83 e uma arginina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

l) uma tirosina na posição 83 e uma arginina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6,

SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

m) uma tirosina na posição 83 e uma fenilalanina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

n) uma tirosina na posição 83 e uma fenilalanina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

o) uma tirosina na posição 83 e uma tirosina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

p) uma tirosina na posição 83 e uma tirosina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

q) uma tirosina na posição 83 e uma histidina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

r) uma tirosina na posição 83 e uma histidina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

s) uma tirosina na posição 83 e um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

t) uma tirosina na posição 83 e um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

u) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma arginina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

v) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma arginina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3,

SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

w) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma fenilalanina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

x) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma fenilalanina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

y) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma tirosina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

z) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma tirosina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

aa) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma histidina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

bb) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma histidina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

cc) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;
ou

dd) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição

83, e um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[0028] **Modalidade 20.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, ou SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, ou SEQ ID NO: 91.

[0029] **Modalidade 21.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45,

SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, ou SEQ ID NO: 129.

[0030] **Modalidade 22.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que pelo menos uma substituição de aminoácido compreende uma substituição de aminoácido com um derivado de aminoácido.

[0031] **Modalidade 23.** O polipeptídeo de modalidade 22, em que o derivado de aminoácido é um derivado de histidina, um derivado de triptofano, um derivado de tirosina, um derivado de leucina, um derivado de fenilalanina, um derivado de valina, um derivado de metionina, um derivado de isoleucina, um derivado de arginina, um derivado de ácido glutâmico, um derivado de prolina, um derivado de lisina, um derivado de treonina, um derivado de asparagina, um derivado de glutamina, um derivado de serina, um derivado de alanina, ou um derivado de ácido glutâmico.

[0032] **Modalidade 24.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma

das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo é um anticorpo, um fragmento de anticorpo, ou um polipeptídeo de fusão.

[0033] **Modalidade 25.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo compreende pelo menos um polipeptídeo terapêutico selecionado de um polipeptídeo de proteína abundante de embriogênese tardia (LEA) (por exemplo, um polipeptídeo LEA-3), um polipeptídeo de NGF, um receptor de um polipeptídeo de NGF (por exemplo, um ECD de um receptor de um polipeptídeo de NGF), um polipeptídeo de TrkA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TrkA), um polipeptídeo de LNGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LNGFR), um polipeptídeo de TNF α , um receptor de um polipeptídeo de TNF α , um polipeptídeo de TNFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR), um polipeptídeo de TNFR1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR1), um polipeptídeo de TNFR2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR2), um polipeptídeo de IL5, um receptor de um polipeptídeo de IL5, um polipeptídeo de IL5R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R), um polipeptídeo de IL5R α (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R α), um polipeptídeo de IL6, um receptor de um polipeptídeo de IL6, um polipeptídeo de IL6R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL6R), um polipeptídeo de IL17, um receptor de um polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17R), um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de IL17RB (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RB), um polipeptídeo de IL17RC (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RC), um polipeptídeo de IL23, um receptor de um polipeptídeo de IL23, um polipeptídeo de IL23R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL23R), um polipeptídeo de IL12R β 1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL12R β 1), um polipeptídeo de PDL1, um recep-

tor de um polipeptídeo de PDL1, um polipeptídeo de PDL2, um receptor de um polipeptídeo de PDL2, um polipeptídeo de PD1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de PD1), um polipeptídeo de integrina (por exemplo, polipeptídeo de ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA5, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGA9, ITGA10, ITGA11, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAV, ITGA2B, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITGB5, ITGB6, ITGB7 ou ITGB8), um receptor de um polipeptídeo de integrina, um polipeptídeo de fibronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de fibronectina), um polipeptídeo de vitronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de vitronectina), um polipeptídeo de colágeno (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de colágeno), um polipeptídeo de laminina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de laminina), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD86, um receptor de um polipeptídeo de CD86, um polipeptídeo de CTLA-4 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de B7-H3, um receptor de um polipeptídeo de B7-H3 (por exemplo, um ECD de receptor de um polipeptídeo de B7-H3), um polipeptídeo de LAG-3 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LAG-3), um polipeptídeo de IL31, um receptor de um polipeptídeo de IL31, um polipeptídeo de IL31RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL31RA), um polipeptídeo de OSMR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de OSMR), um polipeptídeo de IL4, um receptor de um polipeptídeo de IL4R, um polipeptídeo de IL4R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo de IL13, um receptor de um polipeptídeo de IL13, um polipeptídeo de IL13RA1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13RA1), um polipeptídeo de IL4R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo de IL13R α 2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13R α 2), um polipeptídeo de IL22, um receptor de um polipeptídeo de IL22 (por exemplo,

um ECD de um polipeptídeo de IL22), um polipeptídeo de IL22R α 1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL22R α 1), um polipeptídeo de IL10R β 2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL10R β 2), um polipeptídeo de IL33, um receptor de um polipeptídeo de IL33, um polipeptídeo de IL1RL1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de EGF, um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de TGF α , um receptor de um polipeptídeo de TGF α , um polipeptídeo de EGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EGFR), um polipeptídeo de MMP9, um polipeptídeo de FGF (por exemplo, polipeptídeo de FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF15, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF22 ou FGF23), um receptor de um polipeptídeo de FGF, um polipeptídeo de FGFR (por exemplo, polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ou FGFR1), um ECD de um polipeptídeo de FGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ou FGFR1), um polipeptídeo de EGF, um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de neuregulina (por exemplo, um polipeptídeo de neuregulina de isoforma I, II, III, IV, V, ou VI), um receptor de um polipeptídeo de neuregulina, um polipeptídeo de HER (por exemplo, polipeptídeo de HER1, HER2, HER3, ou HER4), um ECD de um polipeptídeo de HER (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de HER1, HER2, HER3 ou HER4), um polipeptídeo de EpCAM (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EpCAM), um polipeptídeo de CD20 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD20), um ligante de um polipeptídeo de CD20, um polipeptídeo de CD19 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD19), um ligante de um polipeptídeo de CD19, um polipeptídeo de CGRP (por exemplo, um polipeptídeo de α -CGRP ou um polipeptídeo de β -CGRP), um receptor de um polipeptídeo de CGRP, um receptor

de um polipeptídeo de α -CGRP, um receptor de um polipeptídeo de β -CGRP, um polipeptídeo de CALCRL (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CALCRL), um polipeptídeo de RAMP (por exemplo, polipeptídeo de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um ECD de um polipeptídeo de RAMP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um polipeptídeo de IGF (por exemplo, um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um receptor de um polipeptídeo de IGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um polipeptídeo de IGFR (por exemplo, um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um ECD de um polipeptídeo de IGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um polipeptídeo de IGFBP (por exemplo, polipeptídeo de IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, ou IGFBP6), um polipeptídeo de VEGF (por exemplo, polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ou PGF), um receptor de um polipeptídeo de VEGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, ou PGF), um polipeptídeo de VEGFR (por exemplo, um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um ECD de um polipeptídeo de VEGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um polipeptídeo receptor de FLT1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo receptor de FLT1), um polipeptídeo de IL36 (por exemplo, polipeptídeo de IL36A, IL36B ou IL36G), um receptor de um polipeptídeo de IL36 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IL36A, IL36B, ou IL36G), um polipeptídeo de IL36R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL36R), um polipeptídeo de IL1R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R1), um polipeptídeo de IL1R2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R2), um polipeptídeo de IL1RL1 (um ECD de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de IL18R1 (um ECD de um polipeptídeo de IL18R1), um polipeptídeo de toxina bacteriana, um polipeptídeo de exotoxina, um poli-

peptídeo de endotoxina, um polipeptídeo de neurotoxina *Botulinum*, um polipeptídeo de toxina *Tetanus*, um polipeptídeo de toxina *Staphylococcal*, um polipeptídeo de CD52 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD52), um ligante de um polipeptídeo de CD52, um polipeptídeo de SIGLEC10, um polipeptídeo de PCSK9, um receptor de um polipeptídeo de PCSK9, um polipeptídeo de LDLR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LDLR), um polipeptídeo de CEA (por exemplo, um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e ou CD66f), um ECD de um polipeptídeo de CEA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e ou CD66f), um polipeptídeo de BAFF, um receptor de um polipeptídeo de BAFF, um polipeptídeo de TRAF (por exemplo, polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, TRAF7), um receptor de um polipeptídeo de TRAF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5), um polipeptídeo de BCMA, um ECD de um polipeptídeo de BCMA, um polipeptídeo de SOST, um receptor de um polipeptídeo de SOST, um polipeptídeo de LRP (por exemplo, um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um ECD de um polipeptídeo de LRP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um polipeptídeo de DLL (por exemplo, um polipeptídeo de DLL4), um receptor de um polipeptídeo de DLL, um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, polipeptídeo JAG1 ou JAG), um receptor de um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de JAG1 ou JAG), um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ou NOTCH4), um ligante de um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, um ligante de um polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ou NOTCH4), um polipeptídeo de VWF, um receptor de um polipeptídeo de VWF, um polipeptídeo de Fator VIII, um receptor de um polipeptídeo de Fator VIII, um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta (por exemplo, um

ECD de um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta), um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$), um polipeptídeo de IL2, um receptor de um polipeptídeo de IL2, um polipeptídeo de IL2R (por exemplo, um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um ECD de um polipeptídeo de IL2R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um polipeptídeo de TGF β , um receptor de um polipeptídeo de TGF β , um polipeptídeo de Decorina, um polipeptídeo de EIF3I, um polipeptídeo de LTBP1, um polipeptídeo de TGF β R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TGF β R1), um polipeptídeo de YWHAE, um polipeptídeo de IgE, um receptor ou um polipeptídeo de IgE, um polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um polipeptídeo de Fc ϵ RI ou Fc ϵ RII), um ECD de um polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de Fc ϵ RI ou Fc ϵ RII), um polipeptídeo de KLK (por exemplo, polipeptídeo de KLK1, KLK2, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK9, KLK10, KLK11, KLK12, KLK13, KLK14 ou KLK15), um polipeptídeo de Rankl, um receptor de um polipeptídeo de Rankl, um polipeptídeo de RANK (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de RANK), um polipeptídeo de TSLP, um receptor de um polipeptídeo de TSLP, um polipeptídeo de CRLF2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CRLF2), um polipeptídeo de IL7R α (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL7R α), um polipeptídeo de S1P, um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um polipeptídeo de CD3 γ , um polipeptídeo de CD3 δ , ou um polipeptídeo de CD3 ϵ), um ECD de um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD3 γ , um polipeptídeo de CD3 δ , ou um polipeptídeo de CD3 ϵ), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD28 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD28), um polipeptídeo de CTLA-4 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de GnRH, um receptor de um polipeptídeo

de GnRH, um polipeptídeo de GnRHR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de GnRHR), um polipeptídeo de ICAM (por exemplo, polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um receptor de um polipeptídeo de ICAM (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um polipeptídeo de JAM-A, um receptor de um polipeptídeo de JAM-A, um polipeptídeo de LFA-1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LFA-1), um polipeptídeo de Nav1.7, um polipeptídeo de C5 (por exemplo, um polipeptídeo de C5a ou C5b), um receptor de um polipeptídeo de C5 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de C5a ou C5b), um polipeptídeo de C5aR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de C5aR), um polipeptídeo de C5L2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de C5L2), um polipeptídeo de IL17, um receptor de um polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de IL17RC (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RC), um polipeptídeo de EPO, um polipeptídeo de somatoestatina, um polipeptídeo de GLP1, e um polipeptídeo de glucagon.

[0034] **Modalidade 26.** O polipeptídeo de modalidade 25, em que o polipeptídeo terapêutico é um polipeptídeo canino, um polipeptídeo felino ou um polipeptídeo equino.

[0035] **Modalidade 27.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo compreende um anticorpo ou fragmento de anticorpo que se liga a pelo menos um polipeptídeo alvo selecionado de um polipeptídeo de proteína abundante de embriogênese tardia (LEA) (por exemplo, um polipeptídeo de LEA-3), um polipeptídeo de NGF, um receptor de um polipeptídeo de NGF (por exemplo, um ECD de um receptor de um polipeptídeo de NGF), um polipeptídeo de TrkA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TrkA), um polipeptídeo de LNGFR (por exemplo, um ECD de

um polipeptídeo de LNGFR), um polipeptídeo de TNF α , um receptor de um polipeptídeo de TNF α , um polipeptídeo de TNFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR), um polipeptídeo de TNFR1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR1), um polipeptídeo de TNFR2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR2), um polipeptídeo de IL5, um receptor de um polipeptídeo de IL5, um polipeptídeo de IL5R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R), um polipeptídeo de IL5R α (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R α), um polipeptídeo de IL6, um receptor de um polipeptídeo de IL6, um polipeptídeo de IL6R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL6R), um polipeptídeo de IL17, um receptor de um polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17R), um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de IL17RB (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RB), um polipeptídeo de IL17RC (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RC), um polipeptídeo de IL23, um receptor de um polipeptídeo de IL23, um polipeptídeo de IL23R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL23R), um polipeptídeo de IL12R β 1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL12R β 1), um polipeptídeo de PDL1, um receptor de um polipeptídeo de PDL1, um polipeptídeo de PDL2, um receptor de um polipeptídeo de PDL2, um polipeptídeo de PD1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de PD1), um polipeptídeo de integrina (por exemplo, polipeptídeo de ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA5, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGA9, ITGA10, ITGA11, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAV, ITGA2B, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITGB5, ITGB6, ITGB7 ou ITGB8), um receptor de um polipeptídeo de integrina, um polipeptídeo de fibronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de fibronectina), um polipeptídeo de vitronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de vitronectina), um

polipeptídeo de colágeno (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de colágeno), um polipeptídeo de laminina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de laminina), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD86, um receptor de um polipeptídeo de CD86, um polipeptídeo de CTLA-4 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de B7-H3, um receptor de um polipeptídeo de B7-H3 (por exemplo, um ECD de receptor de um polipeptídeo de B7-H3), um polipeptídeo de LAG-3 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LAG-3), um polipeptídeo de IL31, um receptor de um polipeptídeo de IL31, um polipeptídeo de IL31RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL31RA), um polipeptídeo de OSMR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de OSMR), um polipeptídeo de IL4, um receptor de um polipeptídeo de IL4R, um polipeptídeo de IL4R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo de IL13, um receptor de um polipeptídeo de IL13, um polipeptídeo de IL13RA1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13RA1), um polipeptídeo de IL4R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo de IL13R α 2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13R α 2), um polipeptídeo de IL22, um receptor de um polipeptídeo de IL22 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL22), um polipeptídeo de IL22R α 1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL22R α 1), um polipeptídeo de IL10R β 2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL10R β 2), um polipeptídeo de IL33, um receptor de um polipeptídeo de IL33, um polipeptídeo de IL1RL1 (por exemplo, um ED de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de EGF, um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de TGF α , um receptor de um polipeptídeo de TGF α , um polipeptídeo de EGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EGFR), um polipeptídeo de MMP9, um polipeptídeo de FGF (por exemplo, polipeptídeo de FGF1, FGF2, FGF3,

FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF15, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF22 ou FGF23), um receptor de um polipeptídeo de FGF, um polipeptídeo de FGFR (por exemplo, polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ou FGFR4L1), um ECD de um polipeptídeo de FGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ou FGFR4L1), um polipeptídeo de EGF, um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de neuregulina (por exemplo, um polipeptídeo de neuregulina de isoforma I, II, III, IV, V, ou VI), um receptor de um polipeptídeo de neuregulina, um polipeptídeo de HER (por exemplo, polipeptídeo de HER1, HER2, HER3, ou HER4), um ECD de um polipeptídeo de HER (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de HER1, HER2, HER3 ou HER4), um polipeptídeo de EpCAM (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EpCAM), um polipeptídeo de CD20 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD20), um ligante de um polipeptídeo de CD20, um polipeptídeo de CD19 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD19), um ligante de um polipeptídeo de CD19, um polipeptídeo de CGRP (por exemplo, um polipeptídeo de α -CGRP ou um polipeptídeo de β -CGRP), um receptor de um polipeptídeo de CGRP, um receptor de um polipeptídeo de α -CGRP, um receptor de um polipeptídeo de β -CGRP, um polipeptídeo de CALCRL (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CALCRL), um polipeptídeo de RAMP (por exemplo, polipeptídeo de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um ECD de um polipeptídeo de RAMP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um polipeptídeo de IGF (por exemplo, um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um receptor de um polipeptídeo de IGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um polipeptídeo de IGFR (por exemplo, um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um ECD de um polipeptídeo de IGFR (por exemplo, um ECD

de um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um polipeptídeo de IGFBP (por exemplo, polipeptídeo de IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5 ou IGFBP6), um polipeptídeo de VEGF (por exemplo, polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ou PGF), um receptor de um polipeptídeo de VEGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, ou PGF), um polipeptídeo de VEGFR (por exemplo, um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um ECD de um polipeptídeo de VEGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um polipeptídeo receptor de FLT1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo receptor de FLT1), um polipeptídeo de IL36 (por exemplo, polipeptídeo de IL36A, IL36B ou IL36G), um receptor de um polipeptídeo de IL36 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IL36A, IL36B, ou IL36G), um polipeptídeo de IL36R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL36R), um polipeptídeo de IL1R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R1), um polipeptídeo de IL1R2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R2), um polipeptídeo de IL1RL1 (um ECD de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de IL18R1 (um ECD de um polipeptídeo de IL18R1), um polipeptídeo de toxina bacteriana, um polipeptídeo de exotoxina, um polipeptídeo de endotoxina, um polipeptídeo de neurotoxina *Botulinum*, um polipeptídeo de toxina *Tetanus*, um polipeptídeo de toxina *Staphylococcal*, um polipeptídeo de CD52 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD52), um ligante de um polipeptídeo de CD52, um polipeptídeo de SIGLEC10, um polipeptídeo de PCSK9, um receptor de um polipeptídeo de PCSK9, um polipeptídeo de LDLR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LDLR), um polipeptídeo de CEA (por exemplo, um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e ou CD66f), um ECD de um polipeptídeo de CEA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d,

CD66e ou CD66f), um polipeptídeo de BAFF, um receptor de um polipeptídeo de BAFF, um polipeptídeo de TRAF (por exemplo, polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, TRAF7), um receptor de um polipeptídeo de TRAF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5), um polipeptídeo de BCMA, um ECD de um polipeptídeo de BCMA, um polipeptídeo de SOST, um receptor de um polipeptídeo de SOST, um polipeptídeo de LRP (por exemplo, um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um ECD de um polipeptídeo de LRP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um polipeptídeo de DLL (por exemplo, um polipeptídeo de DLL4), um receptor de um polipeptídeo de DLL, um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, polipeptídeo JAG1 ou JAG), um receptor de um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de JAG1 ou JAG), um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ou NOTCH4), um ligante de um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, um ligante de um polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ou NOTCH4), um polipeptídeo de VWF, um receptor de um polipeptídeo de VWF, um polipeptídeo de Fator VIII, um receptor de um polipeptídeo de Fator VIII, um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta), um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$), um polipeptídeo de IL2, um receptor de um polipeptídeo de IL2, um polipeptídeo de IL2R (por exemplo, um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um ECD de um polipeptídeo de IL2R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um polipeptídeo de TGF β , um receptor de um polipeptídeo de TGF β , um polipeptídeo de Decorina, um polipeptídeo de EIF3I, um polipeptídeo de LTBP1, um polipeptídeo de TGF β R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TGF β R1), um polipeptídeo de YWHAE, um polipeptí-

deo de IgE, um receptor ou um polipeptídeo de IgE, um polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um polipeptídeo de FcεRI ou FcεRII), um ECD de um polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de FcεRI ou FcεRII), um polipeptídeo de KLK (por exemplo, polipeptídeo de KLK1, KLK2, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK9, KLK10, KLK11, KLK12, KLK13, KLK14, ou KLK15), um polipeptídeo de Rankl, um receptor de um polipeptídeo de Rankl, um polipeptídeo de RANK (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de RANK), um polipeptídeo de TSLP, um receptor de um polipeptídeo de TSLP, um polipeptídeo de CRLF2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CRLF2), um polipeptídeo de IL7Rα (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL7Rα), um polipeptídeo de S1P, um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um polipeptídeo de CD3γ, um polipeptídeo de CD3δ, ou um polipeptídeo de CD3ε), um ECD de um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD3γ, um polipeptídeo de CD3δ, ou um polipeptídeo de CD3ε), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD28 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD28), um polipeptídeo de CTLA-4 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de GnRH, um receptor de um polipeptídeo de GnRH, um polipeptídeo de GnRHR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de GnRHR), um polipeptídeo de ICAM (por exemplo, polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um receptor de um polipeptídeo de ICAM (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um polipeptídeo de JAM-A, um receptor de um polipeptídeo de JAM-A, um polipeptídeo de LFA-1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LFA-1), um polipeptídeo de Na_v1.7, um polipeptídeo de C5 (por exemplo, um polipeptídeo de C5a ou C5b), um receptor de um polipeptídeo de C5 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de

C5a ou C5b), um polipeptídeo de C5aR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de C5aR), um polipeptídeo de C5L2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de C5L2), um polipeptídeo de IL17, um receptor de um polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de IL17RC (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RC), um polipeptídeo de EPO, um polipeptídeo de somatoestatina, um polipeptídeo de GLP1 e um polipeptídeo de glucagon.

[0036] **Modalidade 28.** O polipeptídeo de modalidade 27, em que o polipeptídeo alvo é um polipeptídeo canino, um polipeptídeo felino ou um polipeptídeo equino.

[0037] **Modalidade 29.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 24, em que o polipeptídeo compreende um anticorpo ou fragmento de anticorpo que se liga IL31 canino ou felino.

[0038] **Modalidade 30.** O polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores, em que o polipeptídeo de Fc de IgG variante tem afinidade de ligação alterada à Proteína A, C1q, CD16, CD32, ou CD64 relativa ao polipeptídeo de Fc de IgG de tipo selvagem.

[0039] **Modalidade 31.** Um polipeptídeo compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65,

SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, ou SEQ ID NO: 129.

[0040] **Modalidade 32.** Um ácido nucleico isolado que codifica o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores.

[0041] **Modalidade 33.** Uma célula hospedeira compreendendo o ácido nucleico de modalidade 32.

[0042] **Modalidade 34.** Uma célula hospedeira que expressa o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 31.

[0043] **Modalidade 35.** Um método de produzir um polipeptídeo compreendendo cultivar a célula hospedeira de modalidade 33 ou de modalidade 34 e isolar o polipeptídeo.

[0044] **Modalidade 36.** Uma composição farmacêutica compreendendo o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 31 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[0045] **Modalidade 37.** Um método de liberar um polipeptídeo a uma espécie de animal de companhia compreendendo administrar o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 31 ou a composição farmacêutica de modalidade 36 parenteralmente.

[0046] **Modalidade 38.** Um método de liberar um polipeptídeo a uma espécie de animal de companhia compreendendo administrar o

polipeptídeo de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 31 ou a composição farmacêutica de modalidade 36 por uma rotina intramuscular, uma rotina intraperitoneal, uma rotina intracerebrospinal, uma rotina subcutânea, uma rotina intra-arterial, uma rotina intrassinovial, uma rotina intratecal ou uma rotina de inalação.

[0047] **Modalidade 39.** O método de modalidade 37 ou modalidade 38, em que a espécie de animal de companhia é canina, equina ou felina.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0048] FIG. 1A e FIG. 1B mostram sequências parciais de polipeptídeos Fc de IgG canino variante tendo mutações individuais que foram analisadas de 12 bibliotecas de mutação NNK de único sítio para ligação realçada com FcRn canino.

[0049] FIGS. 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, e 2F são gráficos de ensaios de ligação para polipeptídeos Fc de IgG-B canino tipo selvagem (FIG. 2A) e variante com mutações individuais de L(24)Y (FIG. 2B); L(24)F (FIGS. 2C e 2D); L(24)M (FIG. 2E); e L(24)S (FIG. 2F). O polipeptídeo exibiu taxas do índice de dissociação (koff) em pH 6,0 de $1,22 \times 10^{-1}$ (tipo selvagem); $1,38 \times 10^{-2}$ (L(24)Y); $6,31 \times 10^{-2}$ e $8,47 \times 10^{-2}$ (L(24)F); $1,26 \times 10^{-1}$ (L(24)M); e $2,41 \times 10^{-1}$ (L(24)S).

[0050] FIG. 3 mostra um sensograma Biacore de várias concentrações de FcRn canino (12,5, 25, 50, 100, e 200 nM) ligando-se a um polipeptídeo de Fc de IgG-B tipo selvagem.

[0051] FIG. 4 mostra um sensograma Biacore de várias concentrações de FcRn canino (12,5, 25, 50, 100, e 200 nM) ligando-se um polipeptídeo L(24)Y de Fc de IgG-B canino variante.

[0052] FIG. 5 mostra um sensograma Biacore de várias concentrações de FcRn canino (12,5, 25, 50, 100, e 200 nM) ligando-se um polipeptídeo de Fc de IgG-B canino variante L(24)F.

[0053] FIG. 6 mostra um sensograma Biacore de várias concen-

trações de FcRn canino (12.5, 25, 50, 100, e 200 nM) ligando-se um polipeptídeo L(24)M de Fc de IgG-B canino variante.

[0054] FIG. 7 mostra um sensograma Biacore de várias concentrações de FcRn canino (12.5, 25, 50, 100, e 200 nM) ligando-se a um polipeptídeo YTE de Fc de IgG-B canino variante.

[0055] FIG. 8 mostra sequências parciais de polipeptídeos de Fc de IgG canino variante tendo duas ou mais substituições de aminoácido para ligação realçada com FcRn canino.

[0056] FIG. 9 é um plote de uma análise de ligação de estado constante de um anticorpo tendo um polipeptídeo de Fc de IgG-B canino tipo selvagem com o complexo de FcRn/B2M.

[0057] FIG. 10 é um plote de uma análise de ligação de estado constante de um anticorpo tendo um polipeptídeo de Fc de IgG-B canino variante YTE com o complexo de FcRn/B2M.

[0058] FIG. 11 é um sensograma de uma análise de ligação cinética de um anticorpo tendo um polipeptídeo de Fc de IgG-B canino variante Y0Y com complexo de FcRn/B2M.

[0059] FIG. 12 é um sensograma de uma análise de ligação cinética de um anticorpo tendo um polipeptídeo de Fc de IgG-B canino variante YYY com complexo de FcRn/B2M.

[0060] FIG. 13 é um sensorgrama OctetRed de ligação de FcRn com IgG1b felino tipo selvagem (marcado como B) e IgG1b felino variante YTE (marcado como A) em baixo pH (pH 6,0) para associação e pH neutro (pH 7,2) para dissociação.

[0061] FIG. 14 é um sensorgrama OctetRed de anticorpo F00 de Fc de IgG-A canino variante (A) e anticorpo F00 de Fc de IgG-D (B) ligando-se a FcRn canino em comparação com aquele de Fc de IgG-A canino variante quimérico sem a mutação Phe (C) e IgG-DFc sem a mutação Phe (D).

[0062] FIG. 15 mostra os perfis farmacocinéticos para anticorpo

F00 de IgG-A canino variante quimérico ("IgG-A F00"; n=2) e IgG-A canino variante quimérico sem a mutação Phe ("IgG-A"; n=2) após administração subcutânea a ratos a 2 mg/kg.

[0063] FIG. 16 é um sensorgrama OctetRed de anticorpos anti-TNF α quiméricos com Fcs de IgG-B canino variante (0Y0, 0YH, 0YY, ou 00Y) ligando-se a FcRn canino em comparação com aquele de anticorpo anti-TNF α quimérico com um IgG-B canino selvagem.

DESCRIÇÃO DE DETERMINADAS SEQUÊNCIAS

[0064] A Tabela 1 fornece uma listagem de determinadas sequências referenciadas neste documento.

Tabela 1: Descrição das Sequências		
SEQ ID NO:	SEQUÊNCIA	DESCRIÇÃO
1	CPVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTPEVTCVVDL GREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFNGTYR VVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERTISKA RGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPP DIDVEWQSNGQQEPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYS KLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETLQNHYTDLSSLH SPGK	Fc de IgG-A canino tipo selvagem exemplar
2	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino tipo selvagem exemplar
3	CPGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVD LDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSNGTY RVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIIS KTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNVTTLTCLVKDFF PPEIDVEWQSNGQQEPESKYRMTTPPQLDEDGSYFL YSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQISLS HSPGK	Fc de IgG-C canino tipo selvagem exemplar
4	CPVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTPEITCVVLDLG REDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREEQFNSTYRV	Fc de IgG-D canino tipo selvagem exem-

	VSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKAR GQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEI DVEWQSNQPEPEPEKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKL SVDKSRWQQGDTFTCAVMHEALQNHYTDLSSLHSP GK	plar
5	CPAPPELLGGPSVFIFPPNPKDMLITRTPEVTCVVVD VSQENPDVQFNWYMDGVEVRTATTRPKEEQFNSTY RVVSVLRIQHQDWLSGKEFKCKVNNQALPQPIERTIT KTKGRSQEPQVYVLAPHPDELSSKSVSVTCLVKDFY PPEINIEWQSNQPELETKYSTTQAQQSDGSYFLY SKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHYTQKNVS KNPGK	Fc de IgG-1 equino tipo selvagem exem- plar
6	YTHSKFLGGPSVFIFPPNPKDALMISRTPV/TCVVVN LSDQYDPDVQFSWYVDNTEVHSAITKQREAFNSTYR VVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVTNVGVPQPISRAISR GKGPSRVQVYVLPHPDELAKSKSVSVTCLVKDFYP PDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLY SKLSLETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISE SLGK	Fc de IgG-2 equino tipo selvagem exem- plar
7	CPAPPELLGGPSVFIFPPKPKDVLMITRTPEVTCLVVD VSHDSSDVLFTWYVDGTEVKTAKTMPNEEQNNSTY RVVSVLRIQHQDWLNGKKFKCKVNNQALPAPVERTI SKATGQTRVPQVYVLAPHPDELSSKNKSVSVTCLVKDF LPTDITVEWQSNEHPEPEGKYRTTEAQKSDGSYFL YSKLTVETDRWQQGTTFTCVVMHEALHNHVMQKNV SHSPGK	Fc de IgG-3 equino tipo selvagem exem- plar
8	CPAECLQVGPSVFIFPPKPKDVLISRTPTVTCVVVD VGHDFPDVQFNWYVDGVETHATTEPKQEQFNSTY RVVSVLPIQHKDWLSGKEFKCKVNNKALPAPVERTIS KPTGQPREPQVYVLAPHRDELSSKNKSVSVTCLVKDFY PTDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLSDGSYFLYS KLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTEKSVSK SPGK	Fc de IgG-4 equino tipo selvagem exem- plar
9	CPAPELPGGPSVFIFPPKPKDVLKISRKPEVTCVVVD LGHDDPDVQFTWFVDGVETHATTEPKKEEQFNSTY RVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVTNKALPAPVERTT SKAKGQLRVPQVYVLAPHPDELAKNTVSVTCLVKDF YPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPAQLNSDGSYFL YSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVENHYTQKNV	Fc de IgG5 equino tipo selvagem exem- plar

	SHSPGK	
10	CCCPKCPGRPSVFIFPPNPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQENPDVKFNWYVDGVEAHTATTKAKEKQDNSTY RVVSVLPIQHQDWRRGKEFKCKVNNRALPAPVERTI TKAKGELQDPKVYILAPHREEVTKNTVSVTCLVKDFY PPDINVEWQSNEEPEPEVKYSTTPAQLDGDGSYFLY SKLTVETDRWEQGESFTCVVMHEAIRHTYRQKSITN FPGK	Fc de IgG6 equino tipo selvagem exem- plar
11	TCPECLSVGSPVFIFPPKPKDVLMSRTPTVTCVVVD VGHDFPDVQFNWYVDGVETHATTEPKQEQQNSTY RVVSILAIQHKDWLSGKEFKCKVNNQALPAPVQKTIS KPTGQPREPQVYVLAPHRDELSKNKVSVTCLVKDFY PTDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLSDGSYFLYS KLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTEKSVSK SPGK	Fc de IgG7 equino tipo selvagem exem- plar
12	CPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDL GPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRV VSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKD KGQPHEPQVYVLPQAQEELSRNKVSVTCLIEGFYPS DIAVEWEITGQPEPENNYRTTPQLDSDGTYFLYSRL SVDRSRWQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQSP GK	Fc de IgG1a felino tipo selvagem exem- plar
13	CPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDL GPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRV VSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAK GQPHEPQVYVLPQAQEELSRNKVSVTCLIKSFHPPDI AVEWEITGQPEPENNYRTTPQLDSDGTYFVYSKLS VDRSHWQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQSPG K	Fc de IgG1b felino tipo selvagem exem- plar
54	CPVPEIPGAPSVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDL GPDDSNVQITWFDNTEMHTAKTRPREEQFNSTYR VSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHP PDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPQLDSDGTYFLYS RLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQ SPGK	Fc de IgG2 felino tipo selvagem exemplar
14	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLYIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS	Fc de IgG-B canino variante exemplar (Y00)

	KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLS HSPGK	Leu24Tyr
15	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD <u>L</u> FIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (F00) Leu24Phe
16	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD <u>L</u> MIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (M00) Leu24Met
17	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD <u>L</u> SIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (S00) Leu24Ser
27	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD <u>L</u> LIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (0Y0) Gln83Tyr
28	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD <u>L</u> LIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL <u>H</u> RHYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (00R) Asn208Arg

29	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD L LIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQM T AKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSN G QEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH F HYTQESLSH SPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (00F) Asn208Phe
30	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD L LIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQM T AKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSN G QEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH Y HYTQESLSH SPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (00Y) Asn208Tyr
31	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD L LIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQM T AKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSN G QEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH H HYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (00H) Asn208His
32	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD L LIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQM T AKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSN G QEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH W HYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (00W) Asn208Trp
33	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD L <u>Y</u> LIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQM T AKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSN G QEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH R HYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (Y0R) Leu24Tyr Asn208Arg
34	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD L <u>Y</u> LIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQM T AKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP	Fc de IgG-B canino variante exemplar (Y0F)

	PDIDVEWQSNQEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH <u>F</u> HYTQESLSH SPGK	Leu24Tyr Asn208Phe
35	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD <u>TL</u> YIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQUAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH <u>Y</u> HYTQESLSH SPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (Y0Y) Leu24Tyr Asn208Tyr
36	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD <u>TL</u> YIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQUAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH <u>H</u> HYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (Y0H) Leu24Tyr Asn208His
37	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD <u>TL</u> YIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQUAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH <u>W</u> HYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (Y0W) Leu24Tyr Asn208Trp
38	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD <u>LL</u> IARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQUAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH <u>R</u> HYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (0YR) Gln83Tyr Asn208Arg
39	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD <u>LL</u> IARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQUAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH <u>F</u> HYTQESLSH SPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (0YF) Gln83Tyr Asn208Phe
40	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD <u>LL</u> IARTPEVTCVVVD	Fc de IgG-B canino

	LDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHYHYTQESLSH SPGK	variante exemplar (0YY) Gln83Tyr Asn208Tyr
41	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD T LLIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH H HYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (0YH) Gln83Tyr Asn208His
42	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD T LLIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH W HYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (0YW) Gln83Tyr Asn208Trp
43	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD T L I ARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH R HYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (YYR) Leu24Tyr Gln83Tyr Asn208Arg
44	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD T L I ARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALH F HYTQESLSH SPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (YYF) Leu24Tyr Gln83Tyr Asn208Phe
45	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKD T L I ARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLY	Fc de IgG-B canino variante exemplar (YYY) Leu24Tyr

	SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHYHYTQESLSH SPGK	Gln83Tyr Asn208Tyr
46	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDLYIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQUAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHHHYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (YYH) Leu24Tyr Gln83Tyr Asn208His
47	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDLYIARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQUAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHWHYHTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (YYW) Leu24Tyr Gln83Tyr Asn208Trp
48	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDLYITREPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQUAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTIS KARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIKDFFP PDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLY SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLS HSPGK	Fc de IgG-B canino variante exemplar (YTE) Leu24Tyr Ala26Thr Thr28Glu
49	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWN WIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRTISRDT SKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGAMDYW GQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALA CLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGL YSLSSMVTVPSSRWPESETFTCNVAHPASKTKVDKPV PKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQM QUAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQF TCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPRE ELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKY RTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV MHEALHNHYTQESLSHSPGK	Cadeia pesada vari- ável caninizada exemplar de clone M14 de IL31 antica- nino de camundongo e IgG-B canino
50	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWN WIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRTISRDT	Cadeia pesada vari- ável caninizada

	SKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYW GQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALA CLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGL YSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDPKV PKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNQTYRVVSVLPIGH <u>Y</u> DWLKKGKQFT CKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREE LSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQEQEPESKY RTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV MHEALH <u>Y</u> HYTQESLSHSPGK	exemplar de clone M14 de IL31 anticaino de camundongo e IgG-B canino de variante YYY Leu24Tyr Gln83Tyr Asn208Tyr (numeração de substituição de aminoácido que corresponde à posição de Fc de IgG-B canino (SEQ ID NO: 2))
51	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWN WIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRTISRDT SKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYW GQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALA CLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGL YSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDPKV PKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQM QTAKTQPREEQFNQTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQF TCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSRE ELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQEQEPESKY RTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV MHEALH <u>Y</u> HYTQESLSHSPGK	Cadeia pesada variável caninizada exemplar de clone M14 de IL31 anticaino B camundongo e IgG-B canino variante Y0Y Leu24Tyr Asn208Tyr (numeração de substituição de aminoácido que corresponde à posição de Fc de IgG-B canino (SEQ ID NO: 2))
52	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWN WIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRTISRDT SKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYW GQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALA CLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGL YSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDPKV PKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL <u>Y</u> <u>I</u> <u>T</u> <u>R</u> <u>E</u> PEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQM	Cadeia pesada variável caninizada exemplar de clone M14 de IL31 anticaino de camundongo e IgG-B canino variante YTE

	QTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQF TCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSSRE ELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKY RTTPPQLDEDEGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV MHEALHNHYTQESLSHSPGK	Leu24Tyr Ala26Thr Thr28Glu (numeração de substituição de aminoácido que corresponde à posição de Fc de IgG-B canino (SEQ ID NO: 2))
53	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGNSF MHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGS GTDFTLTIDPVQADDVATYYCQQSYEDPWTFGGGT KLEIKRNDAPAVYLFQPSDQLHTGSASVCLLNSF YPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDSTYSLSS TLTMSSTEYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQ RVD	Cadeia leve caninizada exemplar de clone M14 de IL31 anticanino de camundongo e canine kappa light chain constant region
18	MGVPRPRSWGLGFLFLLPTLRAADSHLSLLYHLTA VSAPPPGTPAFWASGWLGPPQYLSYNNLRAQAEPY GAWWENQVSWYWEKETTDLRTKEGLFLEALKALG DGGPYTLQGLLGCELGPDNTSVPVAKFALNGEDFM TFDPKLG TWNGDWPETETVSKRWMQQAGAVSKER TFLLYSCPQRLLGHLERGRGNLEWKEPPSMRLKAR PGSPGFSVLTCSAFSFYPPELQLRFLRNGLAAGSGE GDFGPNGDGSFHAWSSLTVKSGDEHHYRCLVQHA GLPQPLTVELESPAKSSGSHHHHHH	FcRn canino exemplar com poly-His
19	HLSLLYHLTAVSAPPPGTPAFWASGWLGPPQYLSY NNLRAQAEPYGAWWENQVSWYWEKETTDLRTKE GLFLEALKALGDGGPYTLQGLLGCELGPDNTSVPVA KFALNGEDFM TFDPKLG TWNGDWPETETVSKRWM QQAGAVSKERTFLLYSCPQRLLGHLERGRGNLEWK EPPSMRLKARPGSPGFSVLTCSAFSFYPPELQLRFL RNGLAAGSGEGDFGPNGDGSFHAWSSLTVKSGDE HHYRCLVQHAGLPQPLTVELESPAK	ECD de FcRn canino exemplar
20	MAPRPALATAGFLALLLILLAACRLDAVQHPPKIQVYS RHPAENGKPNFLNCYVSGFHPPEIEIDLLKNGKEMK AEQTDLSFSKDWT FYLLVHTEFTPNEQDEFSCRVKH VTLSEPPQIVKWDRDN	B2M canino exemplar
21	MGVPRPQPWGLGFLFLLPTLRAAESHLSLLYHLTA VSSPAPGTPAFWVSGWLGPPQYLSYNNMRAQAEP	FcRn felino exemplar com poli-His

	CGAWVWENQVSWYWEKETTDLRNKQELFLEALKVL GEGGPYTLQGLLGCELGPDNASVPVAKFALNGEDF MDFDPKLGTSWGEWPETETISKRWMQEAGAVSKE RTFLLNSCPQRLLGHLERGRGNLEWKEPPSMRLKA RPGSPGFSVLTCSAFSFYPPELQLRFLRNGLAAGSG EGDFGPNGDGSFHAWSSLTVKSGDEHHYRCLVQH AGLPQPLTVELESPAKSSGSHHHHHH	
22	HLSLLYHLTAVSSPAPGTPAFWVSGWLGPPQQYLSY NNMRAQAEP CGAWVWENQVSWYWEKETTDLRNK QELFLEALKVLGEGGPYTLQGLLGCELGPDNASVPV AKFALNGEDFMDFDPKLGTSWGEWPETETISKRWM QEAGAVSKERTFLLNSCPQRLLGHLERGRGNLEWK EPPSMRLKARPGSPGFSVLTCSAFSFYPPELQLRFL RNGLAAGSGEGDFGPNGDGSFHAWSSLTVKSGDE HHYRCLVQHAGLPQPLTVELESPAK	ECD de FcRn felino exemplar
23	MARFVVLVLLGLLYLSHLDAVQHSKPVVYSRHPAE NGKPNFLNCYVSGFHPPQIDITLMKNGKKMEAEQTD LSFNRDWTFYLLVHTEFTPTVEDEYSCQVNHTTLE PKVVKWDRDM	B2M felino exemplar
24	PPDSGSVCLTLGLPLPLWICPLVCGSVLLCLGRSPPP PQVCPVSLGLSLLSLSFCLSGSPSSPHPPPALFTRFS PAESRPSLLYHFTAVSSPAPGAPAFWVSGWLGPPQ YLSYNNLRAQAEP CGAWVWENQVSWYWEKETTDL RKKEKFLDAFQVLTEEGPHTLQGLLGCELNPDNTS VPVAKFALDGEDFMEFDLKLGAWNGDWPEALAIGQ RWARQADTTKMCRSSLLYSCPERLLRERERRREN EWKEPPSMRLKARPGSPGFSVLTCSAFSFYPPELQL RFLRNGLAAGSGEGDLGPNGDGSFYAWSSLTVKSG DEYHYRCWVQHAGLAQPLTVELESPAKSPMQVVG VVGVLVLLVLAAGGALLWWRMRKGLPAPWISLRGD DIGALLPAPGLPKDADS	FcRn equino exem- plar
25	LLYHFTAVSSPAPGAPAFWVSGWLGPPQQYLSYNNL RAQAEP CGAWVWENQVSWYWEKETTDLRKKEKLF LDAFQVLTEEGPHTLQGLLGCELNPDNTSVPVAKFA LDGEDFMEFDLKLGAWNGDWPEALAIGQRWARQA DTTKMCRSSLLYSCPERLLRERERRRENLEWKEPPS MRLKARPGSPGFSVLTCSAFSFYPPELQLRFLRNGL AAGSGEGDLGPNGDGSFYAWSSLTVKSGDEYHYR CWVQHAGLAQPLTVELESPAK	ECD de FcRn equino exemplar

26	MARVVALVLLGLLSLTGLEAVPRVPKVQVYSRHPAE NGKPNFLNCYVSGFHPPEIEIDLLKNGEKMKVDRSDL SFSKDWFSFYLLVHTDFTPNGVDEYSCRVQHSTLKDP LIVKWDRDL	B2M equino exem- plar
55	CPVPEPLGGPSVLIFPPPKDIL <u>F</u> ITRTPEVTCVVLDL GREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFNGTYR VVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERTISKA RGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPP DIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYS KLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETLQNHYTDLSLSH SPGK	Fc de IgG-A canino variante exemplar (F00) Arg24Phe
56	CPGCGLLGGPSVFIFPPPKDIL <u>F</u> TARTPTVTCVVVD LDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSNNGTY RVVSVLPIGHQDWLWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIIS KTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNVTTLTCLVKDFF PPEIDVEWQSNQQEPEPEKYRMTTPPQLDEDGSYFL YSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQISLS HSPGK	Fc de IgG-C canino variante exemplar (F00) Val24Phe
57	CPVPESLGGPSVFIFPPPKDIL <u>F</u> ITRTPEITCVVLDLG REDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRV VSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKAR GQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEI DVEWQSNQQEPEPEKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKL SVDKSRWQQGDTFTCAVMHEALQNHYTDLSLSHSP GK	Fc de IgG-D canino variante exemplar (F00) Arg24Phe
58	CPVPEPLGGPSVLIFPPPKDIL <u>Y</u> ITRTPEVTCVVLDL GREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFNGTYR VVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERTISKA RGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPP DIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYS KLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETLQNHYTDLSLSH SPGK	Fc de IgG-A canino variante exemplar (Y00) Arg24Tyr
59	CPGCGLLGGPSVFIFPPPKDIL <u>Y</u> TARTPTVTCVVVD LDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSNNGTY RVVSVLPIGHQDWLWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIIS KTPGQAHQPNVYVLPSPRDEMKNVTTLTCLVKDFF PPEIDVEWQSNQQEPEPEKYRMTTPPQLDEDGSYFL YSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQISLS HSPGK	Fc de IgG-C canino variante exemplar (Y00) Val24Tyr

60	CPVPESLGGPSVFIFPPKPKDILYIITRTPEITCVVLDLG REDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRV VSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKAR GQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEI DVEWQSNQPEPEPEKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKL SVDKSRWQQGDTFTCAVMHEALQNHYTDLSSLHSP GK	Fc de IgG-D canino variante exemplar (Y00) Arg24Tyr
61	CPAPELLGGPSVFIFPPNPKDTLEIITRTPEVTCVVVDV SQENPDVKFNWYMDGVEVRTATTRPKEEQFNSTYR VSVLRIQHQDWLSGKEFKCKVNNQALPQPIERTITK TKGRSQEPQVYVLPHPDELSSKSKVSVTCLVKDFYP PEINIEWQSNQPELETKYSTTQAQQSDGSYFLYS KLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHYTQKNVSK NPGK	Fc de IgG1 equino variante exemplar (F00) Met24Phe
62	YTHSKFLGGPSVFIFPPNPKDALFISRTPVVTCVVVNL SDQYPDVQFSWYVDNTEVHSAITKQREAQFNSTYR VSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVTNVGVPQPISRISR GKGPSRVPQVYVLPHPDELAKSKVSVTCLVKDFYP PDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLY SKLSLETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISE SLGK	Fc de IgG2 equino variante exemplar (F00) Met24Phe
63	CPAPELLGGPSVFIFPPKPKDVLFIITRTPEVTCLVVDV SHDSSDVLFTWYVDGTEVKTAKTMPNEEQNNSTYR VSVLRIQHQDWLNGKKFKCKVNNQALPAPVERTIS KATGQTRVPQVYVLPHPDELSSKNKVSVTCLVKDFL PTDITVEWQSNEHPEPEGKYRTTEAQKSDGSYFLY SKLTVETDRWQQGTTFTCVVMHEALHNHVMQKNVS HSPGK	Fc de IgG3 equino variante exemplar (F00) Met24Phe
64	CPAECLQVGPSVFIFPPKPKDVLFIISRTPTVTCVVVD VGHDFPDVQFNWYVDGVETHATTEPKQEQFNSTY RVSVLPIQHKDWLSGKEFKCKVNNKALPAPVERTIS KPTGQPREPQVYVLPAPHRDELSSKNKVSVTCLVKDFY PTDIDIEWKSNQPEPETKYSTTPAQLDSDGSYFLYS KLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTEKSVSK SPGK	Fc de IgG4 equino variante exemplar (F00) Met24Phe
65	CPAPELPGGPSVFIFPPKPKDVLFIISRKPEVTCVVVD LGHDDPDVQFTWFVDGVETHATTEPKKEEQFNSTY RVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVTNKALPAPVERTT SKAKGQLRVPQVYVLPHPDELAKNTVSVTCLVKDF	Fc de IgG5 equino variante exemplar (F00)

	YPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPAQLNSDGSYFL YSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVENHYTQKNV SHSPGK	Lys24Phe
66	CCCPKCPGRPSVFIFPPNPKD <u>L</u> FISRTPEVTCVVVD VSQENPDVKFNWYVDGVEAHTATTKAKEKQDNSTY RVVSVLPIQHQDWRRGKEFKCKVNNRALPAPVERTI TKAKGELQDPKVYILAPHREEVTKNTVSVTCLVKDFY PPDINVEWQSNEEPEPEVKYSTTPAQLDGDGSYFLY SKLTVETDRWEQGESFTCVVMHEAIRHTYRQKSITN FPGK	Fc de IgG6 equino variante exemplar (F00) Met24Phe
67	TCPECLSVGSPVFIFPPKPKD <u>V</u> LFIISRTPTVTCVVVDV GHDFPDVQFNWYVDGVETHATTEPKQEQQNSTYR VVSILAIQHKDWLSGKEFKCKVNNQALPAPVQKTISK PTGQPREPQVYVLAPHRDELSKNK/VSOTCLVKDFYP TDIDIEWKSNQPEPETKYSTTPAQLDSDGSYFLYSK LTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTEKSVSKS PGK	Fc de IgG7 equino variante exemplar (F00) Met24Phe
68	CPAPELLGGPSVFIFPPNPKD <u>L</u> YITRTPEVTCVVVD VSQENPDVKFNWYMDGVEVRTATTRPKEEQFNSTY RVVSVLRIQHQDWLSGKEFKCKVNNQALPQPIERTIT KTKGRSQEPQVYVLAPHPDELSKSKV/VSOTCLVKDFY PPEINIEWQSNGQPELETKYSTTQAQQDSDGSYFLY SKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHYTQKNVS KNPGK	Fc de IgG1 equino variante exemplar (Y00) Met24Tyr
69	YTHSKFLGGPSVFIFPPNPKD <u>L</u> YISRTPWVTCVVVN LSDQYPDVQFSWYVDNTEVHSAITKQREAFNSTYR VVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVTNNGVPPQPISRISR GKGPSRVPQVYVLPPHPDELAKSKV/VSOTCLVKDFYP PDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLY SKLSLETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISE SLGK	Fc de IgG2 equino variante exemplar (Y00) Met24Tyr
70	CPAPELLGGPSVFIFPPKPKD <u>V</u> LFIITRTPEVTCLVVDV SHDSSDVLFTWYVDGTEVKTAKTMPNEEQNNSTYR VVSVLRIQHQDWLNKGKFKCKVNNQALPAPVERTIS KATGQTRVPQVYVLAPHPDELSKNK/VSOTCLVKDFL PTDITVEWQSNEHPEPEGKYRTTEAQKDSGDGSYFLY SKLTVETDRWQQGTTFTCVVMHEALHNHVMQKNVS HSPGK	Fc de IgG3 equino variante exemplar (Y00) Met24Tyr
71	CPAECLQVGPSVFIFPPKPKD <u>V</u> LFIISRTPTVTCVVVD	Fc de IgG4 equino

	VGHDFPDVQFNWYVDGVETHATTEPKQEQNSTY RVVSVLPIQHKDWLSGKEFKCKVNNKALPAPVERTIS KPTGQPREPQVYVLAPHRDELSKNKVSVTCLVKDFY PTDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLSDGSYFLYS KLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTEKSVSK SPGK	variante exemplar (Y00) Met24Tyr
72	CPAPELPGGPSVFIFPPKPKDVL <u>Y</u> ISRKPEVTCVVVD LGHDDPDVQFTWFDVGVETHATTEPKKEEQFNSTY RVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVTNKALPAPVERTT SKAKGQLRVPQVYVLAPHPDELAKNTVSVTCLVKDF YPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPAQLNSDGSYFL YSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVENHYTQKNV SHSPGK	Fc de IgG5 equino variante exemplar (Y00) Lys24Tyr
73	CCCPKCPGRPSVFIFPPNPKD <u>Y</u> ISRTPEVTCVVVD VSQENPDVKFNWYVDGVEAHTATTKAKEKQDNSTY RVVSVLPIQHQDWRRGKEFKCKVNNRALPAPVERTI TKAKGELQDPKVYILAPHREEVTKNTVSVTCLVKDFY PPDINVEWQSNEEPEPEVKYSTTPAQLDGDGSYFLY SKLTVETDRWEQGESFTCVVMHEAIRHTYRQKSITN FPGK	Fc de IgG6 equino variante exemplar (Y00) Met24Tyr
74	TCPECLSVGPSVFIFPPKPKDVL <u>Y</u> ISRTPTVTCVVVD VGHDFPDVQFNWYVDGVETHATTEPKQEQQNSTY RVVSVLAIQHKDWLSGKEFKCKVNNQALPAPVQKTIS KPTGQPREPQVYVLAPHRDELSKNKVSVTCLVKDFY PTDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTPAQLSDGSYFLYS KLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHNHYTEKSVSK SPGK	Fc de IgG7 equino variante exemplar (Y00) Met24Tyr
75	CPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD <u>L</u> ISRTPEVTCLVVDL GPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRV VSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKD KGQPHEPQVYVLPPAQEELSRNKVSVTCLIEGFYPS DIAVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLSDGTYFLYSRL SVDRSRWQRGNTYTCVSVSHEALHSHHTQKSLTQSP GK	Fc de IgG1a felino variante exemplar (F00) Ser24Phe
76	CPPPEMLGGPSIFIFPPKPKD <u>L</u> ISRTPEVTCLVVDL GPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRV VSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAK GQPHEPQVYVLPPAQEELSRNKVSVTCLIKSFHPPDI AVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLSDGTYFVYSKLS	Fc de IgG1b felino variante exemplar (F00) Ser24Phe

	VDRSHWQRGNTYTCVSVSHEALSHHHTQKSLTQSPG K	
77	CPVPEIPGAPSVFIFPPKPKDTL <u>F</u> ISRTPEVTCLVVDL GPDDSNVQITWFDNTEMHTAKTRPREEQFNSTYR VVSVPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHP PDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYS RLSVDRSHWQRGNTYTCVSVSHEALSHHHTQKSLTQ SPGK	Fc de IgG2 felino variante exemplar (F00) Ser24Phe
78	CPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTL <u>I</u> ISRTPEVTCLVVDL GPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRV VSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKD KGQPHEPQVYVLPPEAQEELSRNKVSVTCLIEGFYPS DIAVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRL SVDRSRWQRGNTYTCVSVSHEALSHHHTQKSLTQSP GK	Fc de IgG1a felino variante exemplar (Y00) Ser24Tyr
79	CPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTL <u>I</u> ISRTPEVTCLVVDL GPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRV VSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAK GQPHEPQVYVLPPEAQEELSRNKVSVTCLIKSFHPPDI AVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLS VDRSHWQRGNTYTCVSVSHEALSHHHTQKSLTQSPG K	Fc de IgG1a felino variante exemplar (Y00) Ser24Tyr
80	CPVPEIPGAPSVFIFPPKPKDTL <u>I</u> ISRTPEVTCLVVDL GPDDSNVQITWFDNTEMHTAKTRPREEQFNSTYR VVSVPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHP PDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYS RLSVDRSHWQRGNTYTCVSVSHEALSHHHTQKSLTQ SPGK	Fc de IgG2 felino variante exemplar (Y00) Ser24Tyr
81	CPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTL <u>YITRE</u> EPEVTCLVVDL GPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRV VSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKD KGQPHEPQVYVLPPEAQEELSRNKVSVTCLIEGFYPS DIAVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRL SVDRSRWQRGNTYTCVSVSHEALSHHHTQKSLTQSP GK	Fc de IgG1a felino variante exemplar (YTE) Ser24Tyr Ser26Thr Thr28Glu
82	CPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTL <u>YITRE</u> EPEVTCLVVDL GPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRV	Fc de IgG1b felino variante exemplar

	VSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAK GQPHEPQVYVLPPEEELSRNKVSVTCLIKSFHPPDI AVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLS VDRSHWQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQSPG K	(YTE) Ser24Tyr Ser26Thr Thr28Glu
83	CPVPEIPGAPSVFIFPPKPKD <u>TYITRE</u> PEVTCLVVDL GPDDSNVQITWFDNTEMTAKTRPREEQFNSTYR VSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISK AKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHP PDI AVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYS RLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQ SPGK	Fc de IgG2 felino variante exemplar (YTE) Ser24Tyr Ser26Thr Thr28Glu
84	CPVPEPLGGPSVLIFPPKPKD <u>TLLIART</u> PEVTCVVDL GREDPEVQISWFDGKEVHTAKTQSREQQFNSTYR VSVLP <u>IGH</u> QDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERTISKA RGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPP DIDVEWQSNQQEPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYS KLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE <u>ALHN</u> HYTDLSLSH SPGK	Fc de IgG-A canino variante exemplar (Proteína A+; C1q -; CD16 -) I(22)T; R(24)L; T(26)A; E(81)G; T(206)A; Q(208)H
85	CPVPEPLGGPSVLIFPPKPKD <u>TLFIART</u> PEVTCVVDL GREDPEVQISWFDGKEVHTAKTQSREQQFNSTYR VSVLP <u>IGH</u> QDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERTISKA RGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPP DIDVEWQSNQQEPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYS KLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE <u>ALHN</u> HYTDLSLSH SPGK	Fc de IgG-A canino variante exemplar (F00; Proteína A+; C1q -; CD16 -) I(22)T; R(24)F; T(26)A; E(81)G; T(206)A; Q(208)H
86	CP <u>AP</u> EM <u>L</u> GGPSVLIFPPKPKD <u>TLLIART</u> PEVTCV <u>VVD</u> <u>LD</u> PEDEPVEVQISWFDGKEVHTAKTQSRE <u>EE</u> QFNSTY RVSVLP <u>IGH</u> QDWLTGKEFKCK <u>VN</u> <u>NKAL</u> PSPIERTIS KARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFY PPDIDVEWQSNQQEPERKHRMTPPQLDEDGSYFL YSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE <u>ALHN</u> HYTDLSL SHSPGK	Fc de IgG-A canino variante exemplar (Proteína A+; C1q +; CD16 +) V3A; P6M; I22T; R24L; T26A; L36V; G39D; R40P; Q66E; E81G; R94K; H97N;

		I98K; D99A; T206A; Q208H
87	CP <u>A</u> PE <u>M</u> LGGPSVLIFPPKPKD <u>T</u> <u>L</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> RTPEVTCV <u>V</u> <u>D</u> L <u>D</u> PEDEPQISWFVDGKEVHTAKTQSRE <u>E</u> QFNQTY RVVSVLP <u>I</u> <u>G</u> HQDWLTGKEFKC <u>K</u> <u>V</u> <u>N</u> <u>N</u> <u>K</u> <u>A</u> LPSPPIERTIS KARGRAHKPSVYVLPSPKELSSSDTVSITCLIKDFY PPDIDVEWQSNQEQPERKHRMTPPQLDEDGYSYFL YSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE <u>A</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>H</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>D</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>L</u> SHSPGK	Fc de IgG-A canino variante exemplar (F00; Proteína A+; C1q +; CD16 +) V3A; P6M; I22T; R24F; T26A; L36V; G39D; R40P; Q66E; E81G; R94K; H97N; I98K; D99A; T206A; Q208H
88	CPVPESLGGPSVFIFPPKPKD <u>T</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>A</u> RTPEITCVVLDL GREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYR VVSVP <u>I</u> <u>G</u> HQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKA RGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPP EIDVEWQSNQPEPESKYHTTAPQLDEDGYSYFLYSK LSVDKSRWQQGDTFTCAVMHE <u>A</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>H</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>D</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>H</u> PGK	Fc de IgG-D canino variante exemplar (Proteína A+; C1q –; CD16 –) I(22)T; R(24)L; T(26)A; E(81)G; Q(208)H
89	CPVPESLGGPSVFIFPPKPKD <u>T</u> <u>L</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> RTPEITCVVLDL GREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYR VVSVP <u>I</u> <u>G</u> HQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKA RGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPP EIDVEWQSNQPEPESKYHTTAPQLDEDGYSYFLYSK LSVDKSRWQQGDTFTCAVMHE <u>A</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>H</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>D</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>H</u> PGK	Fc de IgG-D canino variante exemplar (F00; Proteína A+; C1q –; CD16 –) I(22)T; R(24)F; T(26)A; E(81)G; Q(206)A; Q(208)H
90	CP <u>A</u> PE <u>M</u> LGGPSVFIFPPKPKD <u>T</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>A</u> RTPEITCV <u>V</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>L</u> <u>D</u> PEDEPQISWFVDGKEVHTAKTQPRE <u>E</u> QFNSTYR VVSVP <u>I</u> <u>G</u> HQDWLTGKEFKC <u>K</u> <u>V</u> <u>N</u> <u>N</u> <u>K</u> <u>A</u> LPSPPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPP PEIDVEWQSNQPEPESKYHTTAPQLDEDGYSYFLYS KLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHE <u>A</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>H</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>D</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>H</u> SPGK	Fc de IgG-D canino variante exemplar (Proteína A+; C1q +; CD16 +) V3A; S6M; I22T; R24L; T26A; L36V; G39D; R40P; Q66E; E81G; R94K; H97N;

		I98K; G99A; Q208H
91	CP <u>A</u> PE <u>M</u> LGGPSVFIFPPKPKD <u>T</u> <u>L</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> RTPEITCV <u>V</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>L</u> <u>D</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>D</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>Q</u> <u>I</u> <u>S</u> <u>W</u> <u>F</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>H</u> <u>T</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>T</u> <u>Q</u> <u>P</u> <u>R</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>Q</u> <u>F</u> <u>N</u> <u>S</u> <u>T</u> <u>Y</u> <u>R</u> VVS <u>V</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>I</u> <u>G</u> <u>H</u> <u>Q</u> <u>D</u> <u>W</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>K</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>V</u> <u>N</u> <u>N</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>P</u> <u>I</u> <u>E</u> <u>R</u> <u>T</u> <u>I</u> <u>S</u> <u>K</u> ARGQA <u>H</u> <u>Q</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>Y</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>P</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>D</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>K</u> <u>D</u> <u>F</u> <u>F</u> <u>P</u> PEIDVEWQ <u>S</u> <u>N</u> <u>G</u> <u>Q</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>Y</u> <u>H</u> <u>T</u> <u>T</u> <u>A</u> <u>P</u> <u>Q</u> <u>L</u> <u>D</u> <u>E</u> <u>D</u> <u>G</u> <u>S</u> <u>Y</u> <u>F</u> <u>L</u> <u>Y</u> <u>S</u> KLSVDK <u>S</u> <u>R</u> <u>W</u> <u>Q</u> <u>Q</u> <u>G</u> <u>D</u> <u>T</u> <u>F</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>A</u> <u>V</u> <u>M</u> <u>H</u> <u>E</u> <u>A</u> <u>L</u> <u>H</u> <u>N</u> <u>H</u> <u>Y</u> <u>T</u> <u>D</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>H</u> SPGK	Fc de IgG-D canino variante exemplar (F00; Proteína A+; C1q +; CD16 +) V3A; S6M; I22T; R24L; T26A; L36V; G39D; R40P; Q66E; E81G; R94K; H97N; I98K; G99A; Q208H
92	<u>M</u> <u>E</u> <u>T</u> <u>D</u> <u>T</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>W</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>W</u> <u>V</u> <u>P</u> <u>G</u> <u>S</u> <u>T</u> <u>G</u> <u>D</u> <u>I</u> <u>Q</u> <u>M</u> <u>T</u> <u>Q</u> <u>S</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>A</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>G</u> DRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS <u>T</u> LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQ RYNRAPYTFGGTKVEIKRND <u>A</u> QPAVYLFQSPDQL HTGSASVVCLLNSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQES VTEQDKDSTYLSSTLTMSSTEYLSHELYSCEITHKS LPSTLIKSFQRSECQRVD	Cadeia leve variável anti-TNF α D2E7 quimérica exemplar e cadeia leve canina Kappa constante com sequência líder
93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWY QQKPGKAPKLLIYAAS <u>T</u> LQSGVPSRFSGSGSGTDF <u>T</u> LTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGGTKVEIKR <u>N</u> DAQPAVYLFQSPDQLHTGSASVVCLLNSFYPKDIN VKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDKDSTYLSSTLTMS STEYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD	Cadeia leve variável anti-TNF α D2E7 quimérica exemplar e cadeia leve canina Kappa constante sem sequência líder
94	<u>M</u> <u>A</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>C</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>C</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>Q</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>G</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>Q</u> <u>P</u> <u>G</u> <u>R</u> <u>S</u> LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDN <u>A</u> KNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGTLTVTSSAST TAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVS <u>G</u> <u>Y</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>V</u> SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYLS <u>S</u> <u>M</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>S</u> <u>R</u> WPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPKRENGRVPRPP DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTC VVVDLPEDPEVQISWFVDGKQM <u>T</u> AKTQPREEQF NGTYRVVS <u>V</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>I</u> <u>G</u> <u>H</u> <u>Q</u> <u>D</u> <u>W</u> <u>L</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>Q</u> <u>F</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>K</u> <u>V</u> <u>N</u> <u>N</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>P</u> <u>I</u> ERTISKARGQA <u>H</u> <u>Q</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>V</u> <u>Y</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>R</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>N</u> <u>T</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>L</u> <u>I</u> KDFFPDIDVEWQ <u>S</u> <u>N</u> <u>G</u> <u>Q</u> <u>Q</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>Y</u> <u>R</u> <u>T</u> <u>T</u> <u>P</u> <u>P</u> <u>Q</u> <u>L</u> <u>D</u> <u>E</u> <u>D</u> <u>G</u> SYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-Bbc canina tipo selvagem com sequência líder
95	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH	Cadeia pesada vari-

	WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKV DKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFP PKPKDTLLIARTPEVTCVVDLDPEDPEVQISWFVDG KQMQUAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKG KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPP SREELSKNTVSLTCLIKDFPPDIDVEWQSNGQQEP ESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	ável anti-TNF α qui- mérica exemplar e Fc de IgG-Bbc cani- na tipo selvagem sem sequência líder
96	<u>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGRS</u> LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQGLTVTVSSAST TAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTV SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSR WPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPP DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTC VVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQUAKTQPREEQF NGTYRVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPI ERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLI KDFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPQLDEDG SYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Cadeia pesada vari- ável anti-TNF α qui- mérica exemplar e Fc de IgG-B canina variante (0Y0) com sequência líder
97	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKV DKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFP PKPKDTLLIARTPEVTCVVDLDPEDPEVQISWFVDG KQMQUAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHYDWLKG KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPP SREELSKNTVSLTCLIKDFPPDIDVEWQSNGQQEP ESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Cadeia pesada vari- ável anti-TNF α qui- mérica exemplar e Fc de IgG-B canina variante (0Y0) sem sequência líder

98	<p>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQTLTVSSAST TAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTV SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSR WPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPKRENGRVPRPP DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTC VVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQF NGTYRVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPI ERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLI KDFFPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTPPQLDEDG SYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHHHYTQ ESLSHSPGK</p>	<p>Cadeia pesada variável anti-TNFα quimérica exemplar e Fc de IgG-B canina variante (0YH) com sequência líder</p>
99	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKV DKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFP PKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDG KQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHYDWLKG KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP SREELSKNTVSLTCLIKDFFPDIDVEWQSNGQQEP ESKYRTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHHHYTQESLSHSPGK</p>	<p>Cadeia pesada variável anti-TNFα quimérica exemplar e Fc de IgG-B canina variante (0YH) sem sequência líder</p>
100	<p>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQTLTVSSAST TAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTV SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSR WPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPKRENGRVPRPP DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTC VVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQF NGTYRVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPI ERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLI KDFFPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTPPQLDEDG</p>	<p>Cadeia pesada variável anti-TNFα quimérica exemplar e Fc de IgG-B canina variante (0YY) com sequência líder</p>

	SYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHYHYTQ ESLSHSPGK	
101	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKV DKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFP PKPKDTLLIARTPEVTCVVDLDPEDPEVQISWFVDG KQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHYDWLKG KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPP SREELSKNTVSLTCLIKDFPPDIDVEWQSNGQQEP ESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHYHYTQESLSHSPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-B canina variante (0YY) sem sequência líder
102	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQGLTVTVSSAST TAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTV SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSR WPSETFTCNVAHPASKTKVDPKVPKRENGRVPRPP DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTC VVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQF NGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPI ERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLI KDFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPQLDEDG SYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHYHYTQ ESLSHSPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-B canina variante (00Y) com sequência líder
103	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKV DKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFP PKPKDTLLIARTPEVTCVVDLDPEDPEVQISWFVDG KQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKG KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPP	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-B canina variante (00Y) sem sequência líder

	SREELSKNTVSLTCLIKDFPPDIDVEWQSNQQEP ESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALH <u>Y</u> HYTQESLSHSPGK	
104	<u>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGRS</u> LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQTLVTVSSAST TAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTV SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSR WPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPKRENGRVPRPP DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL <u>F</u> IARTPEVTC VVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQF NGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPI ERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLI KDFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDG SYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ ESLSHSPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-B canina variante (F00) com sequência líder
105	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKV DKVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFP PKPKDTL <u>F</u> IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDG KQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKG KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP SREELSKNTVSLTCLIKDFPPDIDVEWQSNQQEP ESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-B canina variante (F00) sem sequência líder
106	<u>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGRS</u> LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQTLVTVSSAST TAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSIFYPEPVTV SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLHSLSSMVTVPSS RWPSETFTCNVHPASNTKVDKVPFNECRCTDTPP CP <u>A</u> PE <u>M</u> LGGPSVLIFPPKPKDTL <u>L</u> L <u>I</u> A <u>R</u> TPEVTCVV <u>V</u> D <u>L</u> DPEDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSRE <u>E</u> QFNQTY	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-A canina variável (Proteína A+; C1q +; CD16 +) com sequência líder

	RVVSVLPI <u>G</u> HQDWLTGKEFKC <u>KVN</u> <u>NKAL</u> PSPIERTIS KARGRAHKPSVYVLPPSPKELSSSDTVSITCLIKDFY PPDIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPPQLDEDGSYFL YSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE <u>AL</u> <u>HN</u> HYTDLSL SHSPGK	
107	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGGTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLHSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVHPASNTKV DKPVFNECRCTDTPPCP <u>APE</u> <u>ML</u> GGPSVLIFPPKPKD <u>TLLI</u> <u>ART</u> PEVTCV <u>V</u> <u>DL</u> <u>DP</u> EDPEVQISWFDGKEVHT AKTQSRE <u>E</u> QFNGTYRVVSVLPI <u>G</u> HQDWLTGKEFKC <u>KVN</u> <u>NKAL</u> PSPIERTISKARGRAHKPSVYVLPPSPKEL SSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQQEPPERKH RMTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCA VMHE <u>AL</u> <u>HN</u> HYTDLSLSHSPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-A canina variável (Proteína A+; C1q +; CD16 +) sem sequência líder
108	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGGTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLHSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVHPASNTKV DKPVFNECRCTDTPPCP <u>APE</u> <u>ML</u> GGPSVLIFPPKPKD <u>TLFI</u> <u>ART</u> PEVTCV <u>V</u> <u>DL</u> <u>DP</u> EDPEVQISWFDGKEVHT AKTQSRE <u>E</u> QFNGTYRVVSVLPI <u>G</u> HQDWLTGKEFKC <u>KVN</u> <u>NKAL</u> PSPIERTISKARGRAHKPSVYVLPPSPKEL SSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQQEPPERKH RMTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCA VMHE <u>AL</u> <u>HN</u> HYTDLSLSHSPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-A canina variável (F00; Proteína A+; C1q +; CD16 +) sem sequência líder
109	<u>MA</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>L</u> <u>C</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>F</u> <u>P</u> <u>S</u> <u>C</u> <u>V</u> <u>L</u> <u>S</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>Q</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>G</u> <u>G</u> <u>L</u> <u>V</u> <u>Q</u> <u>P</u> <u>G</u> <u>R</u> <u>S</u> LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGGTLTVSSAST TAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTV SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLHSLSSMVTVPSS RWPSETFTCNVHPASNTKVDKPVFNECRCTDTPP CPVPEPLGGPSVLIFPPKPKD <u>TLFI</u> <u>ART</u> PEVTCV <u>V</u> <u>DL</u> <u>L</u>	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-A canina variável (F00, Proteína A+; C1q -; CD16 -) com sequência líder

	<p>GREDPEVQISWFDGKEVHTAKTQSREQQFNGTYR VVSVLPI<u>G</u>HQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERTISKA RGRAHKPSVYVLPPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPP DIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYS KLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE<u>A</u><u>L</u><u>H</u>NHYTDLSLSH SPGK</p>	
110	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLHSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVHPASNTKV DKPVFNECRCTDTPPCPVPEPLGGPSVLIFPPKPKD <u>T</u><u>L</u><u>F</u><u>I</u><u>A</u><u>R</u><u>T</u>PEVTCVVDLGGREDPEVQISWFDGKEVHT AKTQSREQQFNGTYRVVSVLPI<u>G</u>HQDWLTGKEFKC RVNHIDLPSPIERTISKARGRAHKPSVYVLPPSPKELS SSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQQEPPERKHR MTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAV MHE<u>A</u><u>L</u><u>H</u>NHYTDLSLSHSPGK</p>	<p>Cadeia pesada variável anti-TNFα quimérica exemplar e Fc de IgG-A canina variável (F00, Proteína A+; C1q -; CD16 -) sem sequência líder</p>
111	<p><u>M</u><u>A</u><u>V</u><u>L</u><u>G</u><u>L</u><u>L</u><u>L</u><u>C</u><u>L</u><u>V</u><u>T</u><u>F</u><u>P</u><u>S</u><u>C</u><u>V</u><u>L</u><u>S</u><u>E</u><u>V</u><u>Q</u><u>L</u><u>V</u><u>E</u><u>S</u><u>G</u><u>G</u><u>L</u><u>V</u><u>Q</u><u>P</u><u>G</u><u>R</u><u>S</u> LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQGLTVTVSSAST TAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTV SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYLSSTVTVPSSR WPSETFTCNVHPASNTKVDKVPKESTCKCISPCP <u>A</u><u>P</u><u>E</u><u>M</u><u>L</u><u>G</u><u>G</u><u>P</u><u>S</u><u>V</u><u>F</u><u>I</u><u>F</u><u>P</u><u>P</u><u>K</u><u>P</u><u>K</u><u>D</u><u>T</u><u>L</u><u>L</u><u>I</u><u>A</u><u>R</u><u>T</u>PEITCVVDLDP EDPEVQISWFDGKEVHTAKTQPREEQFNSTYRVVS VLPI<u>G</u>HQDWLTGKEFKC<u>K</u><u>V</u><u>N</u><u>N</u><u>K</u><u>A</u><u>L</u>PSPIERTISKARG QAHQPSVYVLPPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFPPEID VEWQSNQQEPEPEPKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLS VDKSRWQQGDTFTCAVMHE<u>A</u><u>L</u><u>H</u>NHYTDLSLSHSPG K</p>	<p>Cadeia pesada variável anti-TNFα quimérica exemplar e Fc de IgG-D canina variável (Proteína A+; C1q +; CD16 +) com sequência líder</p>
112	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYLSSTVTVPSSRWPSETFTCNVHPASNTKV</p>	<p>Cadeia pesada variável anti-TNFα quimérica exemplar e Fc de IgG-D canina variável (Proteína A+; C1q +; CD16 +)</p>

	DKPVPKESTCKCISPCP APEMLGGPSVFIFPPKPKD L <u>L</u> I A R T P E I T C V V D L D P E D E V Q I S W F V D G K E V H T A K T Q P R E E Q F N S T Y R V V S V L P I G H Q D W L T G K E F K C K V N N K A L P S P I E R T I S K A R G Q A H Q P S V V L P P S P K E L S S S D T V T L T C L I K D F F P P E I D V E W Q S N G Q P E P E S K Y H T T A P Q L D E D G S Y F L Y S K L S V D K S R W Q Q G D T F T C A V M H E A L H N H Y T D L S L S H S P G K	sem sequência líder
113	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVGRFTIS RDNANSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYLSSTVTVPSSRWPSETFTCNVHPASNTKV DKPVPKESTCKCISPCP APEMLGGPSVFIFPPKPKD L <u>L</u> I A R T P E I T C V V D L D P E D E V Q I S W F V D G K E V H T A K T Q P R E E Q F N S T Y R V V S V L P I G H Q D W L T G K E F K C K V N N K A L P S P I E R T I S K A R G Q A H Q P S V V L P P S P K E L S S S D T V T L T C L I K D F F P P E I D V E W Q S N G Q P E P E S K Y H T T A P Q L D E D G S Y F L Y S K L S V D K S R W Q Q G D T F T C A V M H E A L H N H Y T D L S L S H S P G K	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-D canina variável (F00; Proteína A+; C1q +; CD16 +) sem sequência líder
114	<u>M</u> A V L G L L L L C L V T F P S C V L S E V Q L V E S G G L V Q P G R S L R L S C A A S G F T F D D Y A M H W V R Q A P G K G L E W V S A I T W N S G H I D Y A D S V E G R F T I S R D N A N S L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K V S Y L S T A S S L D Y W G Q G T L V T V S A S T T A P S V F P L A P S C G S T S G S T V A L A C L V S G Y F P E P V T V S W N S G S L T S G V H T F P S V L Q S S G L Y L S S T V T V P S S R W P S E T F T C N V H P A S N T K V D K P V P K E S T C K C I S P C P V P E S L G G P S V F I F P P K P K D I L F I A R T P E I T C V V D L G R E D P E V Q I S W F V D G K E V H T A K T Q P R E Q F N S T Y R V V S V L P I G H Q D W L T G K E F K C R V N H I G L P S P I E R T I S K A R G Q A H Q P S V V L P P S P K E L S S S D T V T L T C L I K D F F P E I D V E W Q S N G Q P E P E S K Y H T T A P Q L D E D G S Y F L Y S K L S V D K S R W Q Q G D T F T C A V M H E A L H N H Y T D L S L S H S P G K	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-D canina variável (F00, Proteína A+; C1q -; CD16 -) com sequência líder
115	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVGRFTIS RDNANSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGST VALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG-D canina variável (F00, Prote-

	SSGLYLSSTVTPSSRWPSETFTCNVHPASNTKV DKPVPKESTCKCISPCVPESLGGPSVFIFPPKPKD <u>I</u> <u>LFI</u> ARTPEITCVVLDLGGREDPEVQISWFDGKEVHTA KTQPREQQFNSTYRVVSVLP <u>I</u> GHQDWLTGKEFKCR VNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPKELS SSDVTLTCLIKDFPPEIDVEWQSNGQPEPESKYHT TAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVM HEAL <u>H</u> NHYTDLSLSHSPGK	ína A+; C1q –; CD16 –) sem se- quência líder
116	<u>METD</u> TL LL WV LL WVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQ RYNRAPYTFGGTKVEIKRSDAQPSVFLFQPSLDEL HTGSASIVCILNDFYPKEVNVKWKVDGVVQNKGIQE STTEQNSKDSTYLSSTLTMSSTEYQSHEKFSCEVT HKSLASTLVKSFNRSECQRE	Cadeia leve variável anti-TNF α D2E7 quimérica exemplar e cadeia leve cons- tante Kappa felina com sequência líder
117	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWY QQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGGTKVEIKRS DAQPSVFLFQPSLDELHTGSASIVCILNDFYPKEVNV KWKVDGVVQNKGIQESTTEQNSKDSTYLSSTLTMS STEYQSHEKFSCEVTHKSLASTLVKSFNRSECQRE	Cadeia leve variável anti-TNF α D2E7 quimérica exemplar e cadeia leve cons- tante Kappa felina sem sequência líder
118	<u>MAVL</u> G LL LCLVTFPSCV <u>L</u> SEVQLVESGGGLVQPGRS LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQTLVTVSSAST TAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVLGYFPEPVTVS WNSGALTS GV HTFPAVLQASGLYSLSSMVTVPSSR WLSDTFTCNVAHPPSNTKVDKTVRKTDPHPPGPKPC DCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCL VVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQFNS TYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTI SKAKGQPHEPQVYVLPQAQEELSRNKVSVTCLIKSF HPPDIAVEWEITGQPEPENNYRTTPQLDSDGTYFV YSKLSVDRSHWQRGNTYTCVSHEALHSHHTQKSL TQSPGK	Cadeia pesada vari- ável anti-TNF α qui- mérica exemplar e Fc de IgG1b felina tipo selvagem com sequência líder
119	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGTTSGAT	Cadeia pesada vari- ável anti-TNF α qui- mérica exemplar e Fc de IgG1b felina

	VALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ ASGLYSLSSMVTVPSSRWLSDTFTCNVAHPPSNTKV DKTVRKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFP PKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDN TQVYTAKTSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGK EFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQVYVLP QEELSRNKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPEN NYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTYT CSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	tipo selvagem sem sequência líder
120	<u>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGRS</u> LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSAST TAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVLGYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQASGLYSLSSMVTVPSSR WLSDTFTCNVAHPPSNTKVDKTVRKTDHPPGPKPC DCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTL <u>YITRE</u> PEVTCL VVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQFNS TYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTI SKAKGQPHEPQVYVLP QEELSRNKVSVTCLIKSF HPPDIAVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFV YSKLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSL TQSPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG1b felina variante (YTE) com sequência líder
121	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGTTSGAT VALACLVLGYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ ASGLYSLSSMVTVPSSRWLSDTFTCNVAHPPSNTKV DKTVRKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFP PKPKDTL <u>YITRE</u> PEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDN TQVYTAKTSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGK EFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQVYVLP QEELSRNKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPEN NYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTYT CSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG1 felina variante (YTE) sem sequência líder
122	<u>METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVG</u> DRVITICRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQ	Cadeia leve variável anti-TNF α D2E7 quimérica exemplar

	RYNRAPYTFGQGTKVEIKRDDAKPSAFIFPPSSEELS SGSASVVCLVYGFYPSGATINWKVDGLAKTSSFHSS LTEQDSKDNTYLSSTLTLPKADYEAHNVYACEVSH KTLSSPLVKSFNREDC	e cadeia leve constante Kappa equina com sequência líder
123	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNYLAWY QQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRD DAKPSAFIFPPSSEELSSGSASVVCLVYGFYPSGATI NWKVDGLAKTSSFHSSLTEQDSKDNTYLSSTLTLP KADYEAHNVYACEVSHKTLSSPLVKSFNREDC	Cadeia leve variável anti-TNF α D2E7 quimérica exemplar e cadeia leve constante Kappa equina sem sequência líder
124	<u>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGRS</u> LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQTLTVVSSAST TAPKVFALAPGCGTTS DSTVALGCLVSGYFPEPVKV SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGFYLSMVTVPASS WTSETYICNVVHAASNFKVDKRIPIPDNHQKVCDM SKCPKCPAPELLGGPSVFIFPPNPKDTLMITRTPEVT CVVVDVSQENPDVKFNWYMDGVEVRTATTRPKEEQ FNSTYRVVSVLRIQHQDWLSGKEFKCKVNNQALPQP IERTITKTKGRSQEPQVYVLAHPDELSSKSVVTCL VKDFYPPEINIEWQSNQPELETKYSTTQAQQDSDG SYFLYSKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHYT QKNVSKNPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG1 equina tipo selvagem com sequência líder
125	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQTLTVVSSASTTAPKVFALAPGCGTTS DST VALGCLVSGYFPEPVKVSWSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGFYLSMVTVPASSWTSETYICNVVHAASNFKV DKRIPIPDNHQKVCDMSKCPKCPAPELLGGPSVFIF PPNPKDTLMITRTPEVTCVVVDVSQENPDVKFNWYM DGVEVRTATTRPKEEQFNSTYRVVSVLRIQHQDWLS GKEFKCKVNNQALPQPIERTITKTKGRSQEPQVYVLA PHPDELSSKSVVTCLVKDFYPPEINIEWQSNQPEL ETKYSTTQAQQDSDGSYFLYSKLSVDRNRWQQGTT FTCGVMHEALHNHYTQKNVSKNPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG1 equina tipo selvagem sem sequência líder
126	<u>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGRS</u> LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT	Cadeia pesada variável anti-TNF α qui-

	WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQTLTVSSAST TAPKVFALAPGCGTTSdstVALGCLVSGYFPEPVKV SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGFYSLSSMVTVPASS WTSETYICNVVHAASNFKVDKRIEPIPNDHQKVCMD SKCPKCPAPELLGGPSVFIFPPNPKDTL <u>F</u> ITRTPEVTC VVVDVSQENPDVKFNWYMDGVEVRTATTRPKEEQF NSTYRVVSVLRIQHQDWLSGKEFKCKVNNQALPQPI ERTITKTGRSQEPQVYVLAPHPDELSKSKVSVTCLV KDFYPPEINIEWQSNGQPELETKYSTTQAQQDSDGS YFLYSKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHYTQ KNVSKNPGK	mérica exemplar e Fc de IgG1 equina variante (F00) com sequência líder
127	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTIS RDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGGQTLTVSSASTTAPKVFALAPGCGTTSdst VALGCLVSGYFPEPVKVSNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGFYSLSSMVTVPASSWTSETYICNVVHAASNFKV DKRIEPIPNDHQKVCMDMSKCPKCPAPELLGGPSVFIF PPNPKDTL <u>F</u> ITRTPEVTCVVVDVSQENPDVKFNWYM DGVEVRTATTRPKEEQFNSTYRVVSVLRIQHQDWLS GKEFKCKVNNQALPQPIERTITKTGRSQEPQVYVLA PHPDELSKSKVSVTCLVKDFYPPEINIEWQSNGQPEL ETKYSTTQAQQDSDGSYFLYSKLSVDRNRWQQGTT FTCGVMHEALHNHYTQKNVSKNPGK	Cadeia pesada vari- ável anti-TNF α qui- mérica exemplar e Fc de IgG1 equina variante (F00) sem sequência líder
128	<u>MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLVESGGGLVQPGRS</u> LRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIT WNSGHIDYADSVEGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQTLTVSSAST TAPKVFALAPGCGTTSdstVALGCLVSGYFPEPVKV SWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGFYSLSSMVTVPASS WTSETYICNVVHAASNFKVDKRIEPIPNDHQKVCMD SKCPKCPAPELLGGPSVFIFPPNPKDTL <u>Y</u> ITR <u>E</u> PEVT CVVDVSQENPDVKFNWYMDGVEVRTATTRPKEEQ FNSTYRVVSVLRIQHQDWLSGKEFKCKVNNQALPQP IERTITKTGRSQEPQVYVLAPHPDELSKSKVSVTCL VKDFYPPEINIEWQSNGQPELETKYSTTQAQQDSDG SYFLYSKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHYT QKNVSKNPGK	Cadeia pesada vari- ável anti-TNF α qui- mérica exemplar e Fc de IgG1 equina variante (Y0E) com sequência líder

129	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGQGTLVTVSSASTTAPKVFALAPGCGTTS DST VALGCLVSGYFPEPVKVSWSNSGLTSGVHTFPSVLQ SSGFYSLSSMVTVPASSWTSETYICNVVHAASNFKV DKRIEPIPDNHQKVCDSKCPKCPAPELLGGPSVFIF PPNPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQENPDVKFNWYM DGVEVRTATTRPKKEEQFNSTYRVVSVLRIQHGDWLS GKEFKCKVNNQALPQPIERTITKTKGRSQEPQVYVLA PHPDELSKSKVSVTCLVKDFYPPEINIEWQSNGQPEL ETKYSTTQAQQSDGSYFLYSKLSVDRNRWQQGTT FTCGVMHEALHNHYTQKNVSKNPGK	Cadeia pesada variável anti-TNF α quimérica exemplar e Fc de IgG1 equina variante (Y0E) sem sequência líder
-----	---	--

DESCRIÇÃO DE DETERMINADAS MODALIDADES

[0065] Polipeptídeos de Fc de IgG variante derivados de animais de companhia, tal como canino, equino, e felino, tendo ligação alterada a FcRn são descritos. Em algumas modalidades, anticorpos, fragmentos de anticorpo, ou proteínas de fusão compreendem um polipeptídeo Fc de IgG variante. Métodos de produção e purificação de polipeptídeos de Fc de IgG variante e métodos de administração de polipeptídeos de Fc de IgG variante a animais de companhia são também fornecidos.

[0066] Para conveniência do leitor, as seguintes definições de termos usados neste documento são fornecidas.

[0067] Como usado aqui, termos numéricos tais como KDare calculados com base em medições científicas e, portanto, estão indivíduos a erros de medição apropriados. Em alguns casos, um termo numérico pode incluir valores numéricos que são arredondados para o algarismo significativo mais próximo.

[0068] Como usado aqui, "um, uma (a)" ou "um, uma (na)" significa "pelo menos um" ou "um ou mais" a menos que de outro modo especificado. Como usado aqui, o termo "ou" significa "e/ou" a menos que de outro modo especificado. No contexto de uma reivindicação

dependente múltipla, o uso de "ou" quando se refere novamente a outras reivindicações, refere-se a essas reivindicações apenas na alternativa.

Polipeptídeos Exemplares de Fc de IgG variante

[0069] Novel polipeptídeos de Fc de IgG variante são fornecidos, por exemplo, polipeptídeos de Fc de IgG variante com afinidade de ligação alterada a FcRn, tal como afinidade de ligação realçada a FcRn em um pH ácido (por exemplo, em um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5).

[0070] "Sequência de aminoácido," significa uma sequência de resíduos de aminoácidos em um peptídeo ou proteína. Os termos "polipeptídeo" e "proteína" são usados alternadamente para se referir a um polímero de resíduos de aminoácido, e não estão limitados a um comprimento mínimo. Tais polímeros de resíduos de aminoácidos podem conter resíduos de aminoácidos naturais ou não naturais, e incluem, mas não estão limitados a, peptídeos, oligopeptídeos, dímeros, trímeros, e multímeros de resíduos de aminoácidos. Tanto as proteínas de tamanho natural e fragmentos das mesmas são abrangidos pela definição. Os termos também incluem modificações pós-expressão do polipeptídeo, por exemplo, glicosilação, sialilação, acetilação, fosforilação, e similares. Além disso, para os propósitos da presente invenção, um "polipeptídeo" refere-se a uma proteína que inclui modificações, tais como deleções, adições, e substituições (geralmente de natureza conservadora), à sequência nativa, desde que a proteína mantenha a atividade desejada. Essas modificações podem ser deliberadas, como por meio de mutagênese dirigida ao sítio, ou podem ser acidentais, tal como por meio de mutações de hospedeiros que produzem as proteínas ou erros devido à amplificação por PCR.

[0071] "Fc de IgX" ou "polipeptídeo de Fc de IgX" refere-se a um polipeptídeo de Fc derivado de um isótipo de anticorpo particular (por

exemplo, IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, etc.), onde "X" denota o isótipo de anticorpo. Desse modo, "Fc de IgG" denota que o polipeptídeo de Fc é derivado de uma cadeia γ , "Fc de IgA" denota que o polipeptídeo de Fc é derivado de uma cadeia α , "Fc IgD" denota que o polipeptídeo de Fc é derivado de uma cadeia δ , "Fc de IgE" denota que o polipeptídeo de Fc é derivado de uma cadeia ϵ , "Fc de IgM" denota que o polipeptídeo de Fc é derivado de uma cadeia μ , etc. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc de IgG compreende a articulação, CH2 e CH3, mas não compreende CH1 ou CL. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG compreende CH2 e CH3, mas não compreende CH1, a articulação, ou CL. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc de IgG compreende CH1, articulação, CH2, e CH3, com ou sem CL1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc, tal como um polipeptídeo de Fc de IgG, não tem um ou mais aminoácidos C-terminal, tal como 1 a 20, 1 a 15, 1 a 10, 1 a 5, ou 1 a 2 aminoácidos, embora mantendo a atividade biológica. Em algumas modalidades, a atividade biológica é a capacidade de se ligar a FcRn. Uma "função efetora" do polipeptídeo de Fc é uma ação ou atividade realizada na íntegra ou em parte por qualquer anticorpo em resposta a um estímulo e pode incluir fixação de complemento e/ou indução de ADCC (citotoxicidade celular dependente do anticorpo). "Fc de IgX-N" denota que o polipeptídeo de Fc é derivado de uma subclasse particular de isótipo de anticorpo (tal como IgG canina subclasse IgG-A, IgG-B, IgG-C, ou IgG-D; IgG felina subclasse IgG-1a, IgG-1b, ou IgG-2; ou IgG equina subclasse IgG-1, IgG-2, IgG-3, IgG-4, IgG-5, IgG-6, ou IgG-7, etc.), onde "N" denota a subclasse.

[0072] Em algumas modalidades, uma espécie de animal de companhia é um canino (ou cão), um felino (ou gato), ou um equino (ou cavalo). Em algumas modalidades, uma espécie de animal de companhia é um mamífero pequeno, tal como um canino, feline, cão, gato,

coelho, furão, cobaia, roedor, etc. Em algumas modalidades, uma espécie de animal de companhia é um animal de fazenda, tal como um cavalo, vaca, porco, etc.

[0073] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgX ou um polipeptídeo de Fc de IgX-N é derivados de um animal de companhia, tal como um cão, um gato, ou um cavalo. Em algumas modalidades, polipeptídeos de Fc de IgG são isolados de cadeias pesadas caninas γ , tais como IgG-A, IgG-B, IgG-C, ou IgG-D. Em alguns casos, polipeptídeos de Fc de IgG são isolados de cadeias pesadas felinas γ , tal como IgG1 (por exemplo, IgG1a ou IgG1b) ou IgG2. Em outros casos, polipeptídeos de Fc de IgG são isolados de cadeias pesadas equinas γ , tais como IgG-1, IgG-2, IgG-3, IgG-4, IgG-5, IgG-6, ou IgG-7.

[0074] Os termos "Fc de IgX" e "polipeptídeo Fc de IgX" incluem polipeptídeos de Fc de IgX tipo selvagem e polipeptídeos de Fc de IgX variante, a menos que de outro modo indicado.

[0075] "Tipo selvagem" refere-se a uma versão não mutada de um polipeptídeo que ocorre na natureza, ou um fragmento do mesmo. Um polipeptídeo tipo selvagem pode ser produzido recombinantemente.

[0076] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[0077] Uma "variante" é um polipeptídeo que difere de um polipeptídeo de referência por uma única ou múltiplas substituição, deleções, e/ou adições não nativas de aminoácido. Em algumas modalidades, uma variante retém pelo menos uma atividade biológica do polipeptídeo de referência. Em algumas modalidades, uma variante tem uma

atividade biológica que o polipeptídeo de referência substancialmente não tem.

[0078] Um "Fc de IgG variante" como usado aqui é um polipeptídeo de Fc de IgG que difere de um polipeptídeo de Fc de IgG de referência por uma única ou múltiplas substituições, deleções, e/ou adições de aminoácido e substancialmente mantém pelo menos uma atividade biológica do polipeptídeo de Fc de IgG de referência.

[0079] Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende um polipeptídeo Fc de IgG variante de uma espécie animal de companhia. Em algumas modalidades, um polipeptídeo Fc de IgG variante compreende um polipeptídeo de Fc de IgG canino variante, um polipeptídeo de Fc de IgG equino variante, ou polipeptídeo de Fc de IgG felino. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG variante é um polipeptídeo de Fc de IgG-A canino variante, um polipeptídeo de Fc de IgG-B canino variante, um polipeptídeo de Fc de IgG-C canino variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG-D canino variante. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG variante é um Polipeptídeo de Fc de IgG1 equino variante, um polipeptídeo de Fc de IgG2 equino variante, um polipeptídeo de Fc de IgG3 equino variante, um polipeptídeo de Fc de IgG4 equino variante, um polipeptídeo de Fc de IgG5 equino variante, um polipeptídeo de Fc de IgG6 equino variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG7 equino variante. Em algumas modalidades, o polipeptídeo Fc de IgG variante é um polipeptídeo de Fc de IgG1 felino variante ou um polipeptídeo de Fc de IgG2 felino variante.

[0080] Como usado aqui, "sequência percentual (%)" de identidade de aminoácido" e "homologia" com respeito a uma molécula de ácido nucleico ou sequência de polipeptídeo são definidos como a percentagem de resíduos de nucleotídeo ou aminoácido em uma sequência de referência que são idênticos com os resíduos de nucleotídeo ou ami-

noácidos na molécula de ácido nucleico ou sequência de polipeptídeo, após alinhamento das sequências e introdução de lacunas, se necessário para obter a identidade de sequência percentual máxima, e não considerando quaisquer substituições conservativas como parte da identidade de sequência. O alinhamento para os propósitos de determinação da identidade de sequência percentual pode ser obtido de várias maneiras que se incluem na técnica, por exemplo, usando o software de computador publicamente disponível, tal como o software BLAST, BLAST-2, CLUSTAL OMEGA, ALIGN, ou MEGALIGN™ (DNASTAR). Aqueles versados na técnica pode determinar parâmetros apropriados para medir o alinhamento, incluindo quaisquer parâmetros necessários para obter o alinhamento máximo no tamanho natural de sequências que estão sendo comparadas.

[0081] Em algumas modalidades, uma variante tem pelo menos cerca de 50% de identidade de sequência com a molécula de ácido nucleico ou polipeptídeo de referência após alinhamento das sequências e introdução de lacunas, se necessário, para obter a identidade de sequência percentual máxima, e não considerando quaisquer substituições conservativas como parte da identidade de sequência. Tais variantes incluem, por exemplo, polipeptídeos em que um ou mais resíduos de aminoácido são adicionados, deletados, no N- ou C-terminal do polipeptídeo. Em algumas modalidades, uma variante tem pelo menos cerca de 50% de identidade de sequência, pelo menos cerca de 60% de identidade de sequência, pelo menos cerca de 65% de identidade de sequência, pelo menos cerca de 70% de identidade de sequência, pelo menos cerca de 75% de identidade de sequência, pelo menos cerca de 80% de identidade de sequência, pelo menos cerca de 85% de identidade de sequência, pelo menos cerca de 90% de identidade de sequência, pelo menos cerca de 95% de identidade de sequência, pelo menos cerca de 97% de identidade de sequência, pe-

lo menos cerca de 98% de identidade de sequência, ou pelo menos cerca de 99% de identidade de sequência com a sequência do ácido nucleico ou polipeptídeo de referência.

[0082] Como usado aqui, "posição correspondendo à posição n," em que n é qualquer número, refere-se a uma posição de aminoácido de um polipeptídeo objeto que se alinha com a posição n de um polipeptídeo de referência após alinhamento da sequência de aminoácidos dos polipeptídeos objeto e de referência e introdução de lacunas. Alinhamento para os propósitos de se uma posição de um polipeptídeo objeto corresponde com a posição n de um polipeptídeo de referência pode ser obtido de várias maneiras que se incluem na experiência na técnica, por exemplo, usando o software de computador publicamente disponível tal como o software BLAST, BLAST-2, CLUSTAL OMEGA, ALIGN, ou MEGALIGN™ (DNASTAR). Aqueles versados na técnica podem determinar os parâmetros apropriados para alinhamento, incluindo quaisquer parâmetros necessários para obter o alinhamento máximo no tamanho natural de duas sequências que estão sendo comparadas. Em algumas modalidades, o polipeptídeo objeto e o polipeptídeo de referência são de diferentes comprimentos.

[0083] Uma "mutação de ponto" é uma mutação que envolve um único resíduo de aminoácido. A mutação pode ser a perda de um aminoácido, substituição de um resíduo de aminoácido por outro, ou a inserção de um resíduo de aminoácido adicional.

[0084] Uma "substituição de aminoácido" refere-se à substituição de um aminoácido em um polipeptídeo com outro aminoácido. Em algumas modalidades, uma substituição de aminoácido é uma substituição conservativa. Substituições conservativas exemplares não limitantes de aminoácido são mostradas na Tabela 2. Substituições de aminoácido podem ser introduzidas em uma molécula de interesse e os produtos analisados quanto a uma atividade desejada, por exemplo,

ligação ao antígeno mantida/melhorada, imunogenicidade diminuída, ou ADCC ou CDC melhorada ou farmacocinéticas realçadas.

Tabela 2.

Resíduo original	Substituições Exemplares
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucine
Leu (L)	Norleucine; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleucina

[0085] Aminoácidos podem ser agrupados de acordo com as propriedades de cadeia lateral comuns:

- (1) hidrofóbicos: Norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) hidrofílicos neutros: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) acídicos: Asp, Glu;
- (4) básicos: His, Lys, Arg;

(5) resíduos que influenciam a orientação de cadeia: Gly, Pro;

(6) aromáticos: Trp, Tyr, Phe.

[0086] Substituições não conservativas implicam na troca de um membro de uma dessas classes por outra classe.

[0087] Um "derivado de aminoácido," como usado aqui, refere-se a qualquer aminoácido, aminoácido modificado, e/ou análogo de aminoácido, que não é um dos 20 aminoácidos naturais comuns encontrados em humanos. Derivados de aminoácido exemplares incluem aminoácidos naturais não encontrados em humanos (por exemplo, seleno cisteína e pirrolisina, que podem ser encontrados em alguns microorganismos) e aminoácidos não naturais. Derivados de aminoácido exemplares, incluem, mas não estão limitados a, derivados de aminoácido comercialmente disponível pelos fabricantes de produto químico (por exemplo, sigmaaldrich.com/chemistry/chemistry-products.html?TablePage=16274965, acessado em 6 de maio de 2017, que é aqui incorporado por referência). Um ou mais derivados de aminoácido podem ser incorporados em um polipeptídeo em uma localização específica usando um sistema de translação que utilize células hospedeiras, aminoacil-tRNA sintetases ortogonais derivados de sintetases eubacterianas, tRNAs ortogonais, e um derivado de aminoácido. Para outras descrições, veja, por exemplo, a Patente Norteamericana No. 9.624.485.

[0088] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma substituição de aminoácido com um derivado de aminoácido. Em algumas modalidades, o derivado de aminoácido é um derivado de alanina, um derivado de cisteína, um derivado de ácido aspártico, um derivado de ácido glutâmico, um derivado de fenilalanina, um derivado de glicina, um derivado de histidina, um derivado de isoleucina, um derivado de lisina, um derivado de leucina, um derivado de metionina, um derivado de asparagina, um derivado de proli-

na, um derivado de glutamina, um derivado de arginina, um derivado de serina, um derivado de treonina, um derivado de valina, um derivado de triptofano ou um derivado de tirosina.

Polipeptídeos Fc de IgG variante exemplares com ligação de FcRn modificada

[0089] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante (por exemplo, um polipeptídeo de Fc de IgG canino variante, um polipeptídeo de Fc de IgG equino variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG felino variante) tem afinidade de ligação de FcRn modificada comparada a um polipeptídeo de referência. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante tem afinidade de ligação de FcRn aumentada em um pH ácido (por exemplo, em um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5, tal como, em um pH de cerca de 5,0, um pH de cerca de 5,5, um pH de cerca de 6,0, ou um pH de cerca de 6,5) comparado a um polipeptídeo de referência.

[0090] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante é pelo menos 80% idêntico, pelo menos 85% idêntico, pelo menos 90% idêntico, pelo menos 95% idêntico, pelo menos 97% idêntico, pelo menos 98% idêntico, ou pelo menos 99% idêntico à sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45,

SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, ou SEQ ID NO: 91.

[0091] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 162, 183, 203, 205, e/ou 209 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, e/ou 208 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 163, 183, 203, 205, e/ou 209 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204,

208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 6. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 7. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208 e/ou 213 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ

ID NO: 12. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 13. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 54.

[0092] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 162, 183, 203, 205, e/ou 209 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, e/ou 208 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 163, 183, 203, 205, e/ou 209 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou

213 de SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 6. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 60, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 7. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208 e/ou 213 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 12. Em

algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma de posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 13. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 54.

[0093] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; uma alanina, uma tirosi-

na, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 149; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 183; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 203; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1.

[0094] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, tirosina, metionina, arginina, ou valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma

fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 2.

[0095] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma arginina em uma posição que corresponde à posição 24; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma

alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 3.

[0096] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição

que corresponde à posição 30; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 149; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 163; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 183; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 203; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 4.

[0097] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou

uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79, uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 5.

[0098] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, ou uma treonina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um

ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83, uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 6.

[0099] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, e/ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em

uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79, uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 7.

[00100] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma as-

paragina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 8.

[00101] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posi-

ção que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 9.

[00102] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em

uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 10.

[00103] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma

posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79, uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 11.

[00104] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina

em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 12.

[00105] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma po-

sição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 13.

[00106] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma

leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 54.

[00107] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma

leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; a glycine, uma arginina, ou uma alanina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; uma alanina ou uma tirosina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 149; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 183; uma leucina ou um triptofano na posição 203; uma prolina na posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1.

[00108] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, tirosina, metionina, arginina, ou valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição

132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 2.

[00109] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma arginina na posição 24; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 3.

[00110] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma

arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 149; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 163; uma isoleucina na posição 183; uma leucina ou um triptofano na posição 203; uma prolina na posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 4.

[00111] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79, uma histidina ou uma fenilalanina na

posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 5.

[00112] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, ou uma treonina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou uma valina na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83, uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 6.

[00113] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG

variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, e/ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79, uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 7.

[00114] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metio-

nina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 8.

[00115] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 9.

[00116] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma prolina na posição 18; uma histidina, uma

isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 10.

[00117] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, uma arginina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79, uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina

na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 11.

[00118] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma alanina, uma serina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 12.

[00119] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22;

uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 13.

[00120] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição

30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 54.

[00121] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma treonina em uma posição que corresponde à posição 26, e/ou um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 28 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 24, uma treonina em uma posição que corresponde à posição 26, e/ou um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 28 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma treonina em uma posição que corresponde à posição 26, e/ou um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 28 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00122] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina ou uma tirosina na posição 24,

uma treonina na posição 26, e/ou um ácido glutâmico na posição 28 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina na posição 24, uma treonina na posição 26, e/ou um ácido glutâmico na posição 28 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina ou uma tirosina na posição 24, uma treonina na posição 26, e/ou um ácido glutâmico na posição 28 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00123] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 24 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54

[00124] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina na posição 24 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00125] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição

que corresponde à posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2 ou SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00126] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2 ou SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00127] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina

em uma posição que corresponde à posição 24 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00128] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00129] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00130] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina

em uma posição que corresponde à posição 24 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00131] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00132] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00133] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina

em uma posição que corresponde à posição 83 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00134] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00135] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00136] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina

em uma posição que corresponde à posição 83 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00137] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00138] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00139] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG

variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00140] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00141] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição

que corresponde à posição 83, e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00142] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24 e uma arginina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24 e uma arginina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00143] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24 e uma fenilalanina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24 e uma fenilalanina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00144] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24 e uma tirosina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24 e uma tirosina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00145] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG

variante compreende uma tirosina na posição 24 e uma histidina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24 e uma histidina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00146] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24 e um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24 e um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00147] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 83 e uma arginina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 83 e uma arginina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00148] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 83 e uma fenilalanina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 83 e uma fenilalanina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:

12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00149] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 83 e uma tirosina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 83 e uma tirosina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00150] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 83 e uma histidina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 83 e uma histidina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00151] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 83 e um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 83 e um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00152] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma arginina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição

83, e uma arginina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00153] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma fenilalanina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma fenilalanina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00154] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma tirosina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma tirosina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00155] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma histidina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma histidina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:

13, ou SEQ ID NO: 54.

[00156] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

[00157] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, ou SEQ ID NO: 91.

[00158] Em algumas modalidades, um polipeptídeo compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO:

29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51; SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, ou SEQ ID NO: 129.

[00159] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante tem afinidade de ligação à proteína A modificada. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante tem afinidade de ligação aumentada à proteína A. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante pode ser purificado usando cromatografia de coluna de proteína A. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante tem afinidade de ligação a CD16, CD32 e/ou CD64 modificada. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante tem afinidade de ligação diminuída à CD16, CD32 e/ou CD64. Em algumas modalidades, uma Fc de IgG variante

pode ter uma resposta imune de ADCC reduzida. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante tem afinidade de ligação à C1q modificada. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante tem afinidade de ligação reduzida à C1q. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante pode ter fixação de complemento reduzido. Em algumas modalidades, uma Fc de IgG variante pode ter uma resposta imune mediada por complemento reduzido.

Moléculas de Fusão Exemplos

[00160] Polipeptídeos e outras moléculas podem compreender um polipeptídeo de Fc de IgG variante. Em algumas modalidades, uma molécula de fusão compreende um polipeptídeo de Fc de IgG variante, tal como, os polipeptídeos de Fc de IgG variantes descritos aqui. Em algumas modalidades, um anticorpo ou um fragmento de anticorpo compreende um polipeptídeo de Fc de IgG variante, tal como, os polipeptídeos de Fc de IgG variantes descritos aqui.

[00161] Uma "molécula de fusão," como usado aqui, refere-se a uma molécula compreendendo um ou mais "parceiros de fusão." Em algumas modalidades, os parceiros de fusão são covalentemente ligados ("fundidos"). Se dois parceiros de fusão forem ambos polipeptídeos, os polipeptídeos de parceiros de fusão podem ser parte de uma sequência de aminoácidos contíguos (isto é, um polipeptídeo contíguo). Um primeiro polipeptídeo de parceiro de fusão pode ser ligado ao terminal N ou terminal C de um segundo parceiro de fusão. Em algumas modalidades, os parceiros de fusão são transladados como um polipeptídeo único de uma sequência de codificação que codifica ambos os parceiros de fusão. Parceiros de fusão podem ser covalentemente ligados através de outros meios, tais como, por exemplo, uma ligação química diferente de uma ligação de peptídeo. Muitos métodos conhecidos de polipeptídeos covalentemente ligados a outras moléculas

las (por exemplo, parceiros de fusão) podem ser usados. Em outras modalidades, os parceiros de fusão são fundidos através de "ligador," que é compreendido de pelo menos uma porção química ou aminoácido. Em algumas modalidades, parceiros de fusão são não covalentemente ligados. Em algumas tais modalidades, eles podem ser ligados, por exemplo, usando pares de ligação. Exemplares pares de ligação incluem, porém, não são limitados a, biotina e avidina ou estreptavidina, um anticorpo e seu antígeno, etc.

[00162] Em algumas modalidades, um parceiro de fusão é um polipeptídeo terapêutico. Exemplares polipeptídeos terapêuticos incluem, porém, não são limitados a, um polipeptídeo abundante de embriogênese tardia (LEA) (por exemplo, um polipeptídeo LEA-3), um polipeptídeo de NGF (ou fator de crescimento de nervo), um receptor de um polipeptídeo de NGF (por exemplo, um ECD de um receptor de um polipeptídeo de NGF), um polipeptídeo de TrkA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TrkA), um polipeptídeo de LNGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LNGFR), um polipeptídeo de TNF α (ou fator alfa de necrose de tumor), um receptor de um polipeptídeo de TNF α , um polipeptídeo de TNFR (ou receptor de fator de necrose de tumor) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR), um polipeptídeo de TNFR1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR1), um polipeptídeo de TNFR2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR2), um polipeptídeo de IL5 (ou Interleucina 5), um receptor de um polipeptídeo de IL5, um polipeptídeo de IL5R (ou Receptor de Interleucina 5) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R), um polipeptídeo de IL5R α (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R α), um polipeptídeo de IL6 (ou Interleucina 6), um receptor de um polipeptídeo de IL6, um polipeptídeo de IL6R (ou Receptor de Interleucina 6) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL6R), um polipeptídeo de IL17 (ou Interleucina 17), um receptor de um

polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17R (ou Receptor de Interleucina 17) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17R), um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de IL17RB (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RB), um polipeptídeo de IL17RC (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RC), um polipeptídeo de IL23 (ou Interleucina 23), um receptor de um polipeptídeo de IL23, um polipeptídeo de IL23R (ou Receptor de Interleucina 23) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL23R), um polipeptídeo de IL12R β 1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL12R β 1), um polipeptídeo de PDL (ou ligante de morte celular programada), um polipeptídeo de PDL1, um receptor de um polipeptídeo de PDL1, um polipeptídeo de PDL2, um receptor de um polipeptídeo de PDL2, um polipeptídeo de PD1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de PD1), um polipeptídeo de integrina (por exemplo, polipeptídeo de ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA5, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGA9, ITGA10, ITGA11, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAV, ITGA2B, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITGB5, ITGB6, ITGB7 ou ITGB8), um receptor de um polipeptídeo de integrina, um polipeptídeo de fibronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de fibronectina), um polipeptídeo de vitronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de vitronectina), um polipeptídeo de colágeno (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de colágeno), um polipeptídeo de laminina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de laminina), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD86, um receptor de um polipeptídeo de CD86, um polipeptídeo de CTLA-4 (ou proteína associada ao linfócito T citotóxico 4) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de B7-H3, um receptor de um polipeptídeo de B7-H3 (por exemplo, um ECD de receptor de um polipeptídeo de B7-H3), um polipeptídeo de LAG-3

(ou gene de ativação de linfócito 3) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LAG-3), um polipeptídeo de IL31 (ou Interleucina 31), um receptor de um polipeptídeo de IL31, um polipeptídeo de IL31RA (um Receptor A de Interleucina 31) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL31RA), um polipeptídeo de OSMR (ou receptor M de oncostatina) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de OSMR), um polipeptídeo de IL4 (ou Interleucina 4), um receptor de um polipeptídeo de IL4R, um polipeptídeo de IL4R (ou Receptor de Interleucina 4) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo de IL13 (ou Receptor de Interleucina 13), um receptor de um polipeptídeo de IL13, um polipeptídeo de IL13RA1 (ou Receptor A1 de Interleucina 13) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13RA1), um polipeptídeo de IL4R (ou Receptor de Interleucina 4) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo de IL13R α 2 (ou Receptor α 2 de Interleucina 13) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13R α 2), um polipeptídeo de IL22 (ou Interleucina 22), um receptor de um polipeptídeo de IL22 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL22), um polipeptídeo de IL22R α 1 (ou Receptor α 1 de Interleucina 22) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL22R α 1), um polipeptídeo de IL10R β 2 (ou Receptor β 2 de Interleucina 10) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL10R β 2), um polipeptídeo de IL33 (ou Interleucina 33), um receptor de um polipeptídeo de IL33, um polipeptídeo de IL1RL1 (por exemplo, um ED de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de EGF (ou fator de crescimento epidérmico), um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de TGF α (ou fator α de crescimento transformador), um receptor de um polipeptídeo de TGF α , um polipeptídeo de EGFR (ou receptor de fator de crescimento epidérmico) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EGFR), um polipeptídeo de MMP9 (ou Metalopeptidase 9 matriz), um polipeptídeo de FGF (ou fator de crescimento de fibroblas-

to) (por exemplo, polipeptídeo de FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF15, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF22, ou FGF23), um receptor de um polipeptídeo de FGF, um polipeptídeo de FGFR (ou receptor de fator de crescimento de fibroblasto) (por exemplo, polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 ou FGFR4L1), um ECD de um polipeptídeo de FGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ou FGFR4L1), um polipeptídeo de EGF (ou fator de crescimento epidérmico), um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de neuregulina (por exemplo, um polipeptídeo de neuregulina de isoforma I, II, III, IV, V, ou VI), um receptor de um polipeptídeo de neuregulina, um polipeptídeo de HER (receptor de fator de crescimento epidérmico humano) (por exemplo, polipeptídeo de HER1, HER2, HER3 ou HER4), um ECD de um polipeptídeo de HER (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de HER1, HER2, HER3 ou HER4), um polipeptídeo de EpCAM (ou molécula de adesão de célula epitelial) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EpCAM), um polipeptídeo de CD20 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD20), um ligante de um polipeptídeo de CD20, um polipeptídeo de CD19 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD19), um ligante de um polipeptídeo de CD19, um polipeptídeo de CGRP (ou peptídeo relacionado ao gene de calcitonina) (por exemplo, um polipeptídeo de α -CGRP ou um polipeptídeo de β -CGRP), um receptor de um polipeptídeo de CGRP, um receptor de um polipeptídeo de α -CGRP, um receptor de um polipeptídeo de β -CGRP, um polipeptídeo de CALCRL (ou similar a receptor de calcitonina) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CALCRL), um polipeptídeo de RAMP (ou proteína de modificação de atividade de receptor) (por exemplo, polipeptídeo de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um ECD de um polipeptídeo de RAMP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo

de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um polipeptídeo de IGF (ou fator de crescimento similar à insulina) (por exemplo, um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um receptor de um polipeptídeo de IGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um polipeptídeo de IGFR (ou receptor de fator de crescimento similar à insulina) (por exemplo, um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um ECD de um polipeptídeo de IGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um polipeptídeo de IGFBP (ou proteína de ligação de fator de crescimento similar à insulina) (por exemplo, polipeptídeo de IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5 ou IGFBP6), um polipeptídeo de VEGF (ou fator de crescimento endotelial vascular) (por exemplo, polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ou PGF), um receptor de um polipeptídeo de VEGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, ou PGF (ou fator de crescimento de placenta)), um polipeptídeo de VEGFR (ou receptor de fator de crescimento endotelial vascular) (por exemplo, um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um ECD de um polipeptídeo de VEGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um polipeptídeo de receptor de FLT1 (ou tirosina cinase 1 similar à FMS) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo receptor de FLT1), um polipeptídeo de IL36 (ou Interleucina 36) (por exemplo, polipeptídeo de IL36A, IL36B ou IL36G), um receptor de um polipeptídeo de IL36 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IL36A, IL36B, ou IL36G), um polipeptídeo de IL36R (ou Receptor de Interleucina 36) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL36R), um polipeptídeo de IL1R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R1), um polipeptídeo de IL1R2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R2), um polipeptídeo de IL1RL1 (um ECD de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de IL18R1 (um ECD de um polipeptídeo de IL18R1), um polipeptídeo de toxina bacteriana, um

polipeptídeo de exotoxina, um polipeptídeo de endotoxina, um polipeptídeo de neurotoxina *Botulinum*, um polipeptídeo de toxina *Tetanus*, um polipeptídeo de toxina *Staphylococcal*, um polipeptídeo de CD52 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD52), um ligante de um polipeptídeo de CD52, um polipeptídeo de SIGLEC10 (ou lectina 10 similar a Ig de ligação ao ácido siálico), um polipeptídeo de PCSK9 (ou Proproteína Convertase Subtilisina / Kexin Tipo 9), um receptor de um polipeptídeo de PCSK9, um polipeptídeo de LDLR (ou receptor de lipoproteína de baixa densidade) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LDLR), um polipeptídeo de CEA (ou antígeno carcinoembrionário) (por exemplo, um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e ou CD66f), um ECD de um polipeptídeo de CEA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e ou CD66f), um polipeptídeo de BAFF (ou fator de ativação de célula B), um receptor de um polipeptídeo de BAFF, um polipeptídeo de TRAF (ou Fator Associado de Receptor de TNF) (por exemplo, polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, TRAF7), um receptor de um polipeptídeo de TRAF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5), um polipeptídeo de BCMA, um ECD de um polipeptídeo de BCMA (ou antígeno de maturação de célula B), um polipeptídeo de SOST, um receptor de um polipeptídeo de SOST (ou esclerostina), um polipeptídeo de LRP (ou proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade) (por exemplo, um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um ECD de um polipeptídeo de LRP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um polipeptídeo de DLL (ou similar ao Delta) (por exemplo, um polipeptídeo de DLL4), um receptor de um polipeptídeo de DLL, um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, polipeptídeo de JAG1 ou JAG), um receptor de um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de JAG1

ou JAG), um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ou NOTCH4), um ligante de um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, um ligante de um polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ou NOTCH4), um polipeptídeo de VWF (ou fator de von Willebrand), um receptor de um polipeptídeo de VWF, um polipeptídeo de Fator VIII, um receptor de um polipeptídeo de Fator VIII, um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta), um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$), um polipeptídeo de IL2 (ou Interleucina 2), um receptor de um polipeptídeo de IL2, um polipeptídeo de IL2R (ou Receptor de Interleucina 2) (por exemplo, um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um ECD de um polipeptídeo de IL2R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um polipeptídeo de TGF β (ou Fator β de crescimento transformador), um receptor de um polipeptídeo de TGF β , um polipeptídeo de Decorina, um polipeptídeo de EIF3I (ou subunidade 1 de fator 3 de iniciação de translação enca-riótica), um polipeptídeo de LTBP1 (ou Proteína 1 de ligação de fator beta de crescimento de transformação latente), um polipeptídeo de TGF β R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TGF β R1), um polipeptídeo de YWHAE, um polipeptídeo de IgE, um receptor ou um polipeptídeo de IgE, um polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um polipeptídeo de Fc ϵ RI ou Fc ϵ RII), um ECD de um polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de Fc ϵ RI ou Fc ϵ RII), um polipeptídeo de KLK (ou calicreína) (por exemplo, polipeptídeo de KLK1, KLK2, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK9, KLK10, KLK11, KLK12, KLK13, KLK14, ou KLK15), um polipeptídeo de Rankl (ou ativador de receptor de ligante Kappa-B de fator nuclear), um receptor de um polipeptídeo de Rankl, um polipeptídeo de RANK (ou ativador de receptor de fator Kappa-B nuclear) (por exemplo, um

ECD de um polipeptídeo de RANK), um polipeptídeo de TSLP (ou Linfopoiétina Estromal Tímica), um receptor de um polipeptídeo de TSLP, um polipeptídeo de CRLF2 (ou fator 2 similar a receptor de citocina) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CRLF2), um polipeptídeo de IL7R α (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL7R α), um polipeptídeo de S1P (ou Proteína 1 de especificidade), um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um polipeptídeo de CD3 γ , um polipeptídeo de CD3 δ , ou um polipeptídeo de CD3 ϵ), um ECD de um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD3 γ , um polipeptídeo de CD3 δ , ou um polipeptídeo de CD3 ϵ), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD28 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD28), um polipeptídeo de CTLA-4 (ou proteína 4 associada ao linfócito citotóxico T) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de GnRH (ou hormônio de liberação de gonadotropina), um receptor de um polipeptídeo de GnRH, um polipeptídeo de GnRHR (ou receptor de hormônio de liberação de gonadotropina) (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de GnRHR), um polipeptídeo de ICAM (ou molécula de adesão intercelular) (por exemplo, polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um receptor de um polipeptídeo de ICAM (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um polipeptídeo de JAM-A, um receptor de um polipeptídeo de JAM-A, um polipeptídeo de LFA-1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LFA-1), um polipeptídeo de Na ν 1.7, um polipeptídeo de C5 (ou componente 5 de complemento) (por exemplo, um polipeptídeo de C5a ou C5b), um receptor de um polipeptídeo de C5 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de C5a ou C5b), um polipeptídeo de C5aR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de C5aR), um polipeptídeo de C5L2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de C5L2), um polipeptídeo de IL17, um re-

ceptor de um polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de IL17RC (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RC), um polipeptídeo de EPO, um polipeptídeo de somatoestatina, um polipeptídeo de GLP1, um polipeptídeo de glucagon, ou etc.

[00163] Em algumas modalidades, o polipeptídeo terapêutico é um polipeptídeo canino, um polipeptídeo felino, ou um polipeptídeo equino.

[00164] Exemplar anticorpo ou fragmento de anticorpo inclui, porém, não é limitado a, aqueles que reconhecem um ou mais dos seguintes polipeptídeos: um polipeptídeo abundante de embriogênese tardia (LEA) (por exemplo, um polipeptídeo de LEA-3), um polipeptídeo de NGF, um receptor de um polipeptídeo de NGF (por exemplo, um ECD de um receptor de um polipeptídeo de NGF), um polipeptídeo de TrkA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TrkA), um polipeptídeo de LNGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LNGFR), um polipeptídeo de TNF α , um receptor de um polipeptídeo de TNF α , um polipeptídeo de TNFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR), um polipeptídeo de TNFR1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR1), um polipeptídeo de TNFR2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR2), um polipeptídeo de IL5, um receptor de um polipeptídeo de IL5, um polipeptídeo de IL5R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R), um polipeptídeo de IL5R α (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R α), um polipeptídeo de IL6, um receptor de um polipeptídeo de IL6, um polipeptídeo de IL6R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL6R), um polipeptídeo de IL17, um receptor de um polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17R), um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de IL17RB (por exemplo, um

ECD de um polipeptídeo de IL17RB), um polipeptídeo de IL17RC (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RC), um polipeptídeo de IL23, um receptor de um polipeptídeo de IL23, um polipeptídeo de IL23R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL23R), um polipeptídeo de IL12R β 1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL12R β 1), um polipeptídeo de PDL1, um receptor de um polipeptídeo de PDL1, um polipeptídeo de PDL2, um receptor de um polipeptídeo de PDL2, um polipeptídeo de PD1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de PD1), um polipeptídeo de integrina (por exemplo, polipeptídeo de ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA5, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGA9, ITGA10, ITGA11, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAV, ITGA2B, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITGB5, ITGB6, ITGB7, ou ITGB8), um receptor de um polipeptídeo de integrina, um polipeptídeo de fibronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de fibronectina), um polipeptídeo de vitronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de vitronectina), um polipeptídeo de colágeno (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de colágeno), um polipeptídeo de laminina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de laminina), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD86, um receptor de um polipeptídeo de CD86, um polipeptídeo de CTLA-4 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de B7-H3, um receptor de um polipeptídeo de B7-H3 (por exemplo, um ECD de receptor de um polipeptídeo de B7-H3), um polipeptídeo de LAG-3 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LAG-3), um polipeptídeo de IL31, um receptor de um polipeptídeo de IL31, um polipeptídeo de IL31RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL31RA), um polipeptídeo de OSMR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de OSMR), um polipeptídeo de IL4, um receptor de um polipeptídeo de IL4R, um polipeptídeo de IL4R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo

de IL13, um receptor de um polipeptídeo de IL13, um polipeptídeo de IL13RA1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13RA1), um polipeptídeo de IL4R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo de IL13R α 2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13R α 2), um polipeptídeo de IL22, um receptor de um polipeptídeo de IL22 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL22), um polipeptídeo de IL22R α 1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL22R α 1), um polipeptídeo de IL10R β 2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL10R β 2), um polipeptídeo de IL33, um receptor de um polipeptídeo de IL33, um polipeptídeo de IL1RL1 (por exemplo, um ED de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de EGF, um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de TGF α , um receptor de um polipeptídeo de TGF α , um polipeptídeo de EGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EGFR), um polipeptídeo de MMP9, um polipeptídeo de FGF (por exemplo, polipeptídeo de FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF15, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF22, ou FGF23), um receptor de um polipeptídeo de FGF, um polipeptídeo de FGFR (por exemplo, polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ou FGFR4L1), um ECD de um polipeptídeo de FGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ou FGFR4L1), um polipeptídeo de EGF, um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de neuregulina (por exemplo, um polipeptídeo de neuregulina de isoforma I, II, III, IV, V, ou VI), um receptor de um polipeptídeo de neuregulina, um polipeptídeo de HER (por exemplo, polipeptídeo de HER1, HER2, HER3, ou HER4), um ECD de um polipeptídeo de HER (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de HER1, HER2, HER3 ou HER4), um polipeptídeo de EpCAM (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EpCAM), um polipeptídeo de CD20 (por exemplo, um

ECD de um polipeptídeo de CD20), um ligante de um polipeptídeo de CD20, um polipeptídeo de CD19 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD19), um ligante de um polipeptídeo de CD19, um polipeptídeo de CGRP (por exemplo, um polipeptídeo de α -CGRP ou um polipeptídeo de β -CGRP), um receptor de um polipeptídeo de CGRP, um receptor de um polipeptídeo de α -CGRP, um receptor de um polipeptídeo de β -CGRP, um polipeptídeo de CALCRL (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CALCRL), um polipeptídeo de RAMP (por exemplo, polipeptídeo de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um ECD de um polipeptídeo de RAMP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um polipeptídeo de IGF (por exemplo, um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um receptor de um polipeptídeo de IGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um polipeptídeo de IGFR (por exemplo, um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um ECD de um polipeptídeo de IGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um polipeptídeo de IGFBP (por exemplo, polipeptídeo de IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5 ou IGFBP6), um polipeptídeo de VEGF (por exemplo, polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ou PGF), um receptor de um polipeptídeo de VEGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, ou PGF), um polipeptídeo de VEGFR (por exemplo, um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um ECD de um polipeptídeo de VEGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um polipeptídeo receptor de FLT1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo receptor de FLT1), um polipeptídeo de IL36 (por exemplo, polipeptídeo de IL36A, IL36B ou IL36G), um receptor de um polipeptídeo de IL36 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IL36A, IL36B, ou IL36G), um polipeptídeo de IL36R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL36R), um polipeptídeo

de IL1R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R1), um polipeptídeo de IL1R2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R2), um polipeptídeo de IL1RL1 (um ECD de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de IL18R1 (um ECD de um polipeptídeo de IL18R1), um polipeptídeo de toxina bacteriana, um polipeptídeo de exotoxina, um polipeptídeo de endotoxina, um polipeptídeo de neurotoxina *Botulinum*, um polipeptídeo de toxina *Tetanus*, um polipeptídeo de toxina *Staphylococcal*, um polipeptídeo de CD52 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD52), um ligante de um polipeptídeo de CD52, um polipeptídeo de SIGLEC10, um polipeptídeo de PCSK9, um receptor de um polipeptídeo de PCSK9, um polipeptídeo de LDLR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LDLR), um polipeptídeo de CEA (por exemplo, um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e ou CD66f), um ECD de um polipeptídeo de CEA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e ou CD66F), um polipeptídeo de BAFF, um receptor de um polipeptídeo de BAFF, um polipeptídeo de TRAF (por exemplo, polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, TRAF7), um receptor de um polipeptídeo de TRAF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5), um polipeptídeo de BCMA, um ECD de um polipeptídeo de BCMA, um polipeptídeo de SOST, um receptor de um polipeptídeo de SOST, um polipeptídeo de LRP (por exemplo, um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um ECD de um polipeptídeo de LRP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um polipeptídeo de DLL (por exemplo, um polipeptídeo de DLL4), um receptor de um polipeptídeo de DLL, um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, polipeptídeo de JAG1 ou JAG), um receptor de um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de JAG1 ou JAG), um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3

ou NOTCH4), um ligante de um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, um ligante de um polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ou NOTCH4), um polipeptídeo de VWF, um receptor de um polipeptídeo de VWF, um polipeptídeo de Fator VIII, um receptor de um polipeptídeo de Fator VIII, um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta), um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$), um polipeptídeo de IL2, um receptor de um polipeptídeo de IL2, um polipeptídeo de IL2R (por exemplo, um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um ECD de um polipeptídeo de IL2R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um polipeptídeo de TGF β , um receptor de um polipeptídeo de TGF β , um polipeptídeo de Decorina, um polipeptídeo de EIF3I, um polipeptídeo de LTBP1, um polipeptídeo de TGF β R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TGF β R1), um polipeptídeo de YWHAE, um polipeptídeo de IgE, um receptor ou um polipeptídeo de IgE, um polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um polipeptídeo de Fc ϵ RI ou Fc ϵ RII), um ECD de um polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de Fc ϵ RI ou Fc ϵ RII), um polipeptídeo de KLK (por exemplo, polipeptídeo de KLK1, KLK2, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK9, KLK10, KLK11, KLK12, KLK13, KLK14, ou KLK15), um polipeptídeo de Rankl, um receptor de um polipeptídeo de Rankl, um polipeptídeo de RANK (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de RANK), um polipeptídeo de TSLP, um receptor de um polipeptídeo de TSLP, um polipeptídeo de CRLF2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CRLF2), um polipeptídeo de IL7R α (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL7R α), um polipeptídeo de S1P, um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um polipeptídeo de CD3 γ , um polipeptídeo de CD3 δ , ou um polipeptídeo de CD3 ϵ), um ECD de um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um ECD de um poli-

peptídeo de CD3 γ , um polipeptídeo de CD3 δ , ou um polipeptídeo de CD3 ϵ), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD28 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD28), um polipeptídeo de CTLA-4 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de GnRH, um receptor de um polipeptídeo de GnRH, um polipeptídeo de GnRHR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de GnRHR), um polipeptídeo de ICAM (por exemplo, polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um receptor de um polipeptídeo de ICAM (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um polipeptídeo de JAM-A, um receptor de um polipeptídeo de JAM-A, um polipeptídeo de LFA-1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LFA-1), um polipeptídeo de Na v 1.7, um polipeptídeo de C5 (por exemplo, um polipeptídeo de C5a ou C5b), um receptor de um polipeptídeo de C5 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de C5a ou C5b), um polipeptídeo de C5aR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de C5aR), um polipeptídeo de C5L2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de C5L2), um polipeptídeo de IL17, um receptor de um polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de EPO, um polipeptídeo de somatoestatina, um polipeptídeo de GLP1, um polipeptídeo de glucagon, ou etc.

[00165] Em algumas modalidades, o polipeptídeo alvo é um polipeptídeo canino, um polipeptídeo felino ou um polipeptídeo equino.

[00166] Um "ligante" refere-se a um ou mais resíduos de aminoácido que conectam um primeiro polipeptídeo com um segundo polipeptídeo.

[00167] Em algumas modalidades, o ligante é um ligante não estrutural flexível. Em algumas modalidades, o ligante é um ligante rico em glicina, rico em serina ou rico em glicina e serina. Em algumas modali-

dades, um ligante compreende 100%, pelo menos 95%, pelo menos 90%, ou pelo menos 85% de resíduos de aminoácido de serina e/ou glicina.

Expressão Exemplar e Produção de Variantes de Fc de IgG e Moléculas de Fusão

[00168] Uma sequência de nucleotídeos que codifica um polipeptídeo de interesse, tal como um polipeptídeo de Fc de IgG variante ou outro polipeptídeo aqui descrito, pode ser inserida em um vetor de expressão adequado para expressão em uma célula hospedeira selecionada. Um polipeptídeo de Fc de IgG variante ou proteína de fusão de Fc de IgG variante pode ser expressa por cultura de uma célula hospedeira transfectada com um vetor de expressão compreendendo a sequência de nucleotídeos.

[00169] Um "vetor" é um plasmídeo que pode ser usado para transferir sequências de DNA de um organismo para outro ou para expressar um gene de interesse. Um vetor inclui tipicamente uma origem de replicação e sequências reguladoras que regulam a expressão do gene de interesse e podem ou não transportar um gene marcador seletivo, como um gene de resistência a antibióticos. Um vetor é adequado para a célula hospedeira na qual deve ser expresso. Um vetor pode ser denominado um "vetor recombinante" quando o gene de interesse está presente no vetor.

[00170] Uma "célula hospedeira" refere-se a uma célula que pode ser ou foi receptora de um vetor ou polinucleotídeo isolado. As células hospedeiras podem ser células procarióticas ou células eucarióticas. Células eucarióticas exemplares incluem células de mamíferos, tais como células de animais primatas ou não primatas; células fúngicas, como levedura; células de plantas; e células de insetos. Células exemplares não limitantes de mamíferos incluem, mas não estão limitadas a, células NS0, células PER.C6® (Crucell), células 293 e células

CHO e seus derivados, tais como células 293-6E, DG44, CHO-S e CHO-K. As células hospedeiras incluem a progênie de uma única célula hospedeira, e a progênie pode não ser necessariamente completamente idêntica (em morfologia ou em complemento de DNA genômico) à célula origem original devido à mutação natural, acidental ou deliberada. Uma célula hospedeira inclui células transfectadas *in vivo* com um (s) polinucleotídeo (s) que codifica (m) uma (s) sequência (s) de aminoácidos aqui fornecida (s).

[00171] O termo "isolado", quando aqui usado, refere-se a uma molécula que foi separada de pelo menos alguns dos componentes com os quais é tipicamente encontrada na natureza ou produzida. Por exemplo, um polipeptídeo é referido como "isolado" quando é separado de pelo menos alguns dos componentes da célula na qual foi produzido. Quando um polipeptídeo é secretado por uma célula após a expressão, separar fisicamente o sobrenadante contendo o polipeptídeo da célula que o produziu é considerado como "isolar" o polipeptídeo. Da mesma forma, um polinucleotídeo é referido como "isolado" quando não faz parte do polinucleotídeo maior (como, por exemplo, DNA genômico ou DNA mitocondrial, no caso de um polinucleotídeo de DNA) no qual é tipicamente encontrado na natureza, ou é separado de pelo menos alguns dos componentes da célula na qual foi produzido, por exemplo, no caso de um polinucleotídeo de RNA. Assim, um polinucleotídeo de DNA que está contido em um vetor dentro de uma célula hospedeira pode ser referido como "isolado".

[00172] Uma "sequência de sinal" refere-se a uma sequência de resíduos de aminoácidos ou polinucleotídeos que os codificam, o que facilita a secreção de um polipeptídeo de interesse e é tipicamente clivada após a exportação do polipeptídeo para o exterior da membrana da superfície celular.

[00173] Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc de IgG va-

riante ou outro polipeptídeo aqui descrito é isolado usando cromatografia, tal como cromatografia de exclusão por tamanho, cromatografia de permuta iônica, cromatografia de coluna de proteína A, cromatografia de interação hidrofóbica e cromatografia CHT.

[00174] Um marcador pode ser anexado a um polipeptídeo de Fc de IgG variante ou um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo de Fc variante. Um "marcador" significa uma porção anexada a uma molécula para torná-la detectável. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc de IgG variante é marcado com uma porção detectável incluindo, mas não se limitando a radioisótopos, marcadores fluorescentes e vários marcadores enzima-substrato conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, o marcador é um marcador detectável que pode produzir um sinal detectável por meios visuais ou instrumentais, por exemplo, incorporação de um aminoácido radiomarcado ou ligação a um polipeptídeo de porções de biotínica que podem ser detectadas por avidina marcada (por exemplo, estreptavidina contendo um marcador fluorescente ou atividade enzimática que pode ser detectada por métodos ópticos ou colorimétricos). Exemplos de marcadores para polipeptídeos incluem, mas não estão limitados aos seguintes: radioisótopos ou radionuclídeos (por exemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho ou ^{153}Sm); cromógenos, marcadores fluorescentes (por exemplo, FITC, rodamina, fósforos de lantanídeos), marcadores enzimáticos (por exemplo, p-galactosidase, peroxidase de rábano silvestre, luciferase, fosfatase alcalina); marcadores quimioluminescentes; grupos biotínica; epítomos polipeptídicos predeterminados reconhecidos por um repórter secundário (por exemplo, sequências de pares zíper da leucina, sítios de ligação para anticorpos secundários, domínios de ligação de metal, marcadores de epítomo); e agentes magnéticos, tais como quelatos de gadolínio. Exemplos representativos de marcadores comumente empregados para imunoenaios incluem por-

ções que produzem luz, por exemplo, compostos de acridínio, e porções que produzem fluorescência, por exemplo, fluoresceína. A este respeito, a própria porção pode não ser detectável, mas pode tornar-se detectável após reação com ainda outra porção. As técnicas gerais a serem utilizadas na realização dos vários imunoenaios observados acima são conhecidas dos versados na técnica.

Afinidade Exemplar do Polipeptídeo de Fc de IgG Variante para FcRn

[00175] Os polipeptídeos de Fc de IgG variantes descritos neste documento podem ter afinidade de ligação alterada para FcRn, tal como afinidade de ligação realçada para FcRn em um pH ácido (por exemplo, em um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5). Os polipeptídeos de Fc de IgG variantes aqui descritos podem estender a meia-vida ou melhorar a farmacocinética de um anticorpo ou proteína de fusão de Fc de IgG variante *in vivo*.

[00176] "Receptor Fc neonatal" ou "FcRn", quando aqui usado, é um polipeptídeo que compreende a totalidade ou uma porção de FcRn que é capaz de se ligar a um IgG tipo selvagem da mesma espécie, com exceção de IgG-C canino. Em algumas modalidades, um FcRn é um domínio extracelular FcRn (ECD). Em algumas modalidades, FcRn compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24 ou SEQ ID NO: 25. Em algumas modalidades, FcRn está associado a B2M em um complexo de proteína ("complexo de proteína FcRn/B2M" ou "complexo FcRn/B2M").

[00177] Um "domínio extracelular" ("ECD") é a porção de um polipeptídeo que se estende além do domínio transmembrana para o espaço extracelular. O termo "domínio extracelular", quando aqui usado, pode compreender um domínio extracelular completo ou pode compreender um domínio extracelular truncado sem um ou mais aminoáci-

dos, que se liga ao seu ligante. A composição do domínio extracelular pode depender do algoritmo usado para determinar quais aminoácidos estão na membrana. Diferentes algoritmos podem prever, e diferentes sistemas podem expressar, diferentes domínios extracelulares para uma determinada proteína.

[00178] "Beta-2-microglobulina" ou "B2M", quando aqui usado, é um polipeptídeo que compreende a totalidade ou uma porção de B2M que é capaz de se associar com FcRn. Em algumas modalidades, B2M compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 23 ou SEQ ID NO: 26.

[00179] O termo "liga-se" a uma substância é um termo que é bem conhecido na técnica e os métodos para determinar essa ligação também são bem conhecidos na técnica. Diz-se que uma molécula exibe "ligação" se ela reage, se associa com, ou tem afinidade para uma célula ou substância particular e a reação, associação ou afinidade é detectável por uma ou mais ferramentas de interação proteína-proteína conhecidas na técnica, tais como, por exemplo, imunomanchamento, ELISA, KinEx A, interferometria de biocamada (BLI), dispositivos de ressonância de plasmônio superficial (SPR), ou etc.

[00180] O termo "afinidade" significa a força da soma total de interações não covalentes entre um único sítio de ligação de uma molécula (por exemplo, um receptor) e seu parceiro de ligação (por exemplo, um ligante). A afinidade de uma molécula X por seu parceiro Y geralmente pode ser representada pela constante de dissociação (KD). A afinidade pode ser medida por ferramentas comuns de interação proteína-proteína conhecidas na técnica, tais como, por exemplo, imunomanchamento, ELISA, KinEx A, interferometria de biocamada (BLI) ou dispositivos de ressonância de plasmônio superficial (SPR).

[00181] "Ressonância de plasmônio superficial" denota um fenômeno óptico que permite a análise de interações bioespecíficas em tempo

real pela detecção de alterações nas concentrações de proteínas dentro de uma matriz biossensora, por exemplo, usando o sistema BIAcore™ (BIAcore International AB, uma empresa GE Healthcare, Uppsala, Sweden e Piscataway, NJ). Para obter mais descrições, consulte Jonsson *et al.* (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51: 19-26.

[00182] "Interferometria de biocamada" refere-se a uma técnica analítica óptica que analisa o padrão de interferência da luz refletida de uma camada de proteína imobilizada em uma ponta do biossensor e uma camada de referência interna. Mudanças no número de moléculas ligadas à ponta do biossensor causam mudanças no padrão de interferência que podem ser medidas em tempo real. Um dispositivo exemplar não limitante para interferometria de biocamada é um sistema Octet® (Pall ForteBio LLC). Veja, por exemplo, Abdiche *et al.*, 2008, *Anal. Biochem.* 377: 209-277.

[00183] Os termos " K_D ", " K_d ", "Kd" ou "valor Kd", quando usados indistintamente para se referir à constante de dissociação de equilíbrio de uma interação receptor-ligante ou interação anticorpo-antígeno.

[00184] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante se liga ao FcRn com uma constante de dissociação (K_D) inferior a 5×10^{-6} M, inferior a 1×10^{-6} M, inferior a 5×10^{-7} M, inferior a 1×10^{-7} M, inferior a 5×10^{-8} M, inferior a 1×10^{-8} M, inferior a 5×10^{-9} M, inferior a 1×10^{-9} M, inferior a 5×10^{-10} M, inferior a 1×10^{-10} M, inferior a 5×10^{-11} M, inferior a 1×10^{-11} M, inferior a 5×10^{-12} M ou inferior a 1×10^{-12} M, medida por interferometria de biocamada.

[00185] Em algumas modalidades, um polipeptídeo compreende um polipeptídeo de Fc de IgG variante com uma meia-vida sérica aumentada em relação a um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo de Fc tipo selvagem.

[00186] Em algumas modalidades, a K_D de um polipeptídeo de Fc, tal como um polipeptídeo de Fc de IgG variante, para FcRn ou um

complexo de proteína FcRn/B2M é medido usando ensaios de interferometria de biocamada usando um biossensor, como um sistema Octet® (Pall ForteBio LLC, Fremont, CA) de acordo com as instruções do fornecedor. Em resumo, o complexo de proteína FcRn ou FcRn/B2M biotinizado é ligado à ponta do sensor e a associação do polipeptídeo de Fc é monitorada por um tempo especificado ou até que o estado estacionário seja alcançado. A dissociação pode ser monitorada por um tempo especificado ou até que o estado estacionário seja alcançado. Uma curva em branco apenas do tampão é subtraída para corrigir qualquer desvio. Os dados são ajustados a um modelo de ligação 2:1 usando o software de análise de dados ForteBio para determinar a constante da taxa de associação (k_{on}), constante da taxa de dissociação (k_{off}) e a K_d . A constante de dissociação de equilíbrio (K_D) é calculada como a relação de k_{off}/k_{on} . O termo " k_{on} " se refere à constante de taxa para associação de uma molécula X ao seu parceiro Y e o termo " k_{off} " se refere à constante de taxa para a dissociação de uma molécula X ou parceiro Y do complexo molécula X/parceiro Y.

[00187] Em algumas modalidades, a associação de um polipeptídeo de Fc, como um polipeptídeo de Fc de IgG variante, com o complexo de proteína FcRn ou FcRn/B2M pode ser testada em várias concentrações, como uma concentração inferior a cerca de 0,5 µg/mL, uma concentração na faixa de cerca de 0,5 µg/mL a cerca de 100 µg/mL, uma concentração na faixa de cerca de 0,5 µg/mL a cerca de 10 µg/mL, uma concentração na faixa de cerca de 10 µg/mL a cerca de 100 µg/mL, ou um concentração na faixa de cerca de 5 µg/mL a cerca de 50 µg/mL. Em algumas modalidades, a concentração do polipeptídeo de Fc testado para associação com FcRn ou complexo de proteína FcRn/B2M é de cerca de 0,5 µg/mL, cerca de 1 µg/mL, cerca de 5 µg/mL, cerca de 10 µg/mL, cerca de 15 µg/mL, cerca de 20 µg/mL, cerca de 25 µg/mL, cerca de 30 µg/mL, cerca de 40 µg/mL, cerca de

50 µg/mL, cerca de 60 µg/mL, cerca de 70 µg/mL, cerca de 75 µg/mL, cerca de 80 µg/mL, cerca de 90 µg/mL ou cerca de 100 µg/mL.

[00188] Em algumas modalidades, a associação ou dissociação de um polipeptídeo de Fc, como um polipeptídeo de Fc de IgG variante, com FcRn ou um complexo de proteína FcRn/B2M pode ser testada em vários pHs. Em algumas modalidades, a associação ou dissociação de um polipeptídeo de Fc com FcRn ou um complexo de proteína FcRn/B2M é testada em um pH ácido. Em algumas modalidades, a associação ou dissociação de um polipeptídeo de Fc com FcRn ou um complexo de proteína FcRn/B2M é testada em um pH neutro. Em algumas modalidades, a associação ou dissociação de um polipeptídeo de Fc com FcRn ou um complexo de proteína FcRn/B2M é testada em um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5. Em algumas modalidades, a associação ou dissociação de um polipeptídeo de Fc com FcRn ou um complexo de proteína FcRn/B2M é testada a um pH de cerca de 5,0, cerca de 6,0, cerca de 6,5 ou cerca de 7,0. Em algumas modalidades, a associação ou dissociação de um polipeptídeo de Fc com FcRn ou um complexo de proteína FcRn/B2M é testada a um pH de 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9 ou 8,0.

[00189] Tampões para diluições e etapas de ligação podem ser ajustados para os vários pHs descritos acima e são conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, um tampão de MES 20 mM e NaCl 15 mM ajustado a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5 pode ser usado no ensaio de ligação. Como outro exemplo, solução salina tamponada com fosfato, pH 7,4 pode ser usada no ensaio de ligação. Como outro exemplo, um tampão de fosfato 20 mM, NaCl 150 mM, pH 7,2 pode ser usado no ensaio de ligação.

[00190] Em algumas modalidades, a associação ou dissociação de um polipeptídeo de Fc, como um polipeptídeo de Fc de IgG variante,

com FcRn ou um complexo de proteína FcRn/B2M é monitorada por um tempo especificado ou até o estado estacionário ser alcançado. Em algumas modalidades, a associação ou dissociação de um polipeptídeo de Fc com FcRn ou um complexo de proteína FcRn/B2M é monitorada por 30 segundos, 60 segundos, 90 segundos, 120 segundos, 150 segundos, 180 segundos, 210 segundos, 240 segundos, 270 segundos, 300 segundos, 330 segundos, 360 segundos, 390 segundos, 420 segundos, 450 segundos, 480 segundos, 510 segundos, 540 segundos, 570 segundos, 600 segundos, 630 segundos, 660 segundos, 690 segundos, 720 segundos, 750 segundos, 780 segundos, 810 segundos, 840 segundos, 870 segundos ou 900 segundos.

[00191] Em algumas modalidades, uma análise farmacocinética é realizada para determinar qualquer número de parâmetros farmacocinéticos, incluindo Tmax, Cmax e Área sob a Curva (AUC). Por exemplo, um polipeptídeo pode ser administrado a um animal aqui descrito e amostras de soro coletadas em diferentes intervalos de tempo (por exemplo, pré-injeção e/ou a 0,5, 1, 6, 24, 48, 72, 168, 216 e/ou 336 horas pós-administração). As concentrações de polipeptídeo nas amostras de soro podem ser determinadas, por exemplo, por ELISA. "Aumentado" ou "maior" significa um aumento em relação a uma referência. Em algumas modalidades, por "aumentado" ou "maior" entende-se a capacidade de causar um aumento geral de cerca de 5 % ou mais, de cerca de 10 % ou mais, de cerca de 20 % ou mais, de cerca de 30 % ou mais, de cerca de 40 % ou mais, de cerca de 50 % ou mais, de cerca de 60 % ou mais, de cerca de 70 % ou mais, de cerca de 80 % ou mais, de cerca de 90 % ou mais, de cerca de 100 % ou mais, de cerca de 125 % ou mais, de cerca de 150 % ou mais, de cerca de 200 % ou mais em relação a um valor de referência. Em algumas modalidades, por "aumento" ou "maior" entende-se a capacidade de causar um aumento geral de cerca de 5 % a cerca de 50 %, de cer-

ca de 10 % a cerca de 20 %, de cerca de 50 % a cerca de 100 %, de cerca de 25 % a cerca de 70 % em relação a um valor de referência.

[00192] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc variante, como um polipeptídeo de Fc de IgG variante, é capaz de se ligar a FcRn ou FcRn/B2M com uma afinidade aumentada de cerca de 5 % ou mais, de cerca de 10 % ou mais, de cerca de 20 % ou mais, de cerca de 30 % ou mais, de cerca de 40 % ou mais, de cerca de 50 % ou mais, de cerca de 60 % ou mais, de cerca de 70 % ou mais, de cerca de 80 % ou mais, de cerca de 90 % ou mais, de cerca de 100 % ou mais, de cerca de 125 % ou mais, de cerca de 150 % ou mais, de cerca de 200 % ou mais em relação a um polipeptídeo de Fc de referência. Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc variante é capaz de se ligar a FcRn ou FcRn/B2M com uma afinidade aumentada de cerca de 5 % a cerca de 50 %, de cerca de 10 % a cerca de 20 %, de cerca de 50 % a cerca de 100 %, de cerca de 25 % a cerca de 70 % em relação a um polipeptídeo de Fc de referência. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc de referência é um polipeptídeo de Fc tipo selvagem. Em algumas modalidades, o polipeptídeo de Fc é um polipeptídeo de Fc variante diferente. Em algumas modalidades, a afinidade é medida por interferometria de biocamada a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5.

Composições Farmacêuticas Exemplos

[00193] Os termos "formulação farmacêutica" e "composição farmacêutica" referem-se a uma preparação que está em uma forma que permite que a atividade biológica do (s) ingrediente (s) ativo (s) seja eficaz e que não contém componentes adicionais que são inaceitavelmente tóxicos para um indivíduo ao qual a formulação seria administrada.

[00194] Um "transportador farmacêuticamente aceitável" refere-se a uma carga não tóxica sólida, semissólida ou líquida, diluente, material de encapsulamento, formulação auxiliar ou transportador convencional

na técnica para uso com um agente terapêutico que, juntos, compreendem uma "composição farmacêutica" para administração para um indivíduo. Um transportador farmacêuticamente aceitável não é tóxico para os receptores nas dosagens e concentrações utilizadas e é compatível com outros ingredientes da formulação. O veículo farmacêuticamente aceitável é apropriado para a formulação utilizada. Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem alumina; estearato de alumínio; lecitina; proteínas do soro, tais como albumina de soro humano, albumina de canino ou outra albumina animal; tampões tais como tampões fosfato, citrato, trometamina ou HEPES; glicina; ácido sórbico; sorbato de potássio; misturas de glicerídeos parciais de ácidos graxos vegetais saturados; água; sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal ou trissilicato de magnésio; polivinilpirrolidona, substâncias à base de celulose; polietileno glicol; sacarose; manitol; ou aminoácidos incluindo, mas não se limitando a arginina.

[00195] A composição farmacêutica pode ser armazenada na forma liofilizada. Assim, em algumas modalidades, o processo de preparação inclui uma etapa de liofilização. A composição liofilizada pode então ser reformulada, tipicamente como uma composição aquosa adequada para administração parenteral, antes da administração ao cão, gato ou cavalo. Em outras modalidades, particularmente onde o polipeptídeo de Fc de IgG variante ou outro polipeptídeo aqui descrito é altamente estável à desnaturação térmica e oxidativa, a composição farmacêutica pode ser armazenada como um líquido, isto é, como uma composição aquosa, que pode ser administrada diretamente, ou com diluição, para o cão, gato ou cavalo. Uma composição liofilizada pode ser reconstituída com água estéril para injeção (WFI). Reagentes bacteriostáticos, como álcool benzílico, podem ser incluídos. Assim, a invenção

fornece composições farmacêuticas na forma sólida ou líquida.

[00196] O pH das composições farmacêuticas pode estar na faixa de cerca de pH 5 a cerca de pH 8, quando administrado. As composições da invenção são estéreis se forem utilizadas para fins terapêuticos. A esterilidade pode ser alcançada por qualquer um de vários meios conhecidos na técnica, incluindo por filtração através de membranas de filtração estéreis (por exemplo, membranas de 0,2 micron). A esterilidade pode ser mantida com ou sem agentes antibacterianos.

Usos Exemplares de Polipeptídeos de Fc e Composições Farmacêuticas

[00197] Um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo de Fc variante, tal como um polipeptídeo de Fc de IgG variante, da invenção ou composições farmacêuticas compreendendo um polipeptídeo de Fc variante da invenção pode ser útil para estender a meia-vida do produto *in vivo* em um animal de companhia, incluindo, mas não se limitando a, canino, felino ou equino.

[00198] Quando aqui usado, "tratamento" é uma abordagem para obter resultados clínicos benéficos ou desejados. "Tratamento", quando aqui usado, abrange qualquer administração ou aplicação de um agente terapêutico para doenças em um mamífero, incluindo um animal de companhia. Para fins desta descrição, os resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, mas não estão limitados a, qualquer um ou mais dos seguintes: alívio de um ou mais sintomas, diminuição da extensão da doença, prevenção ou retardamento da propagação da doença, prevenção ou retardamento da recorrência de doença, retardo ou desaceleração da progressão da doença, melhora do estado da doença, inibição da doença ou progressão da doença, inibição ou desaceleração da doença ou sua progressão, interrompendo seu desenvolvimento e remissão (seja parcial ou total). Também englobado por "tratamento" está a redução das consequências patológicas de uma

doença proliferativa. Os métodos fornecidos neste documento contemplam qualquer um ou mais desses aspectos do tratamento. Em consonância com o exposto acima, o termo tratamento não requer a remoção de cem por cento de todos os aspectos do distúrbio.

[00199] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de uma substância/molécula, agonista ou antagonista pode variar de acordo com fatores como o tipo de doença a ser tratada, o estado da doença, a gravidade e o curso da doença, o tipo de finalidade terapêutica, qualquer terapia, a história clínica, a resposta ao tratamento anterior, a descrição do veterinário responsável, idade, sexo e peso do animal e a capacidade da substância/molécula, agonista ou antagonista para induzir uma resposta desejada no animal. Uma quantidade terapeuticamente eficaz é também aquela em que quaisquer efeitos tóxicos ou prejudiciais da substância/molécula, agonista ou antagonista são superados pelos efeitos terapeuticamente benéficos. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser entregue em uma ou mais administrações. Uma quantidade terapeuticamente eficaz refere-se a uma quantidade eficaz, nas dosagens e durante os períodos de tempo necessários, para atingir o resultado terapêutico ou profilático desejado.

[00200] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc variante (tal como um polipeptídeo de Fc de IgG variante), uma molécula de fusão de Fc variante (tal como uma proteína de fusão de Fc de IgG variante) ou composição farmacêutica compreendendo um polipeptídeo de Fc variante ou molécula de fusão de Fc variante é administrada parenteralmente, por administração subcutânea, infusão intravenosa ou injeção intramuscular. Em algumas modalidades, uma molécula de fusão de polipeptídeo de Fc variante ou composição farmacêutica compreendendo uma molécula de fusão de polipeptídeo de Fc variante é administrada como uma injeção em bolo ou por infusão contínua ao longo de um período de tempo. Em algumas modalidades, a molécula

de fusão do polipeptídeo de Fc variante ou composição farmacêutica que compreende uma molécula de fusão do polipeptídeo de Fc variante é administrada por via intramuscular, intraperitoneal, intracerebrospinal, subcutânea, intra-arterial, intrassinovial, intratecal ou por inalação.

[00201] Em algumas modalidades, a fusão molecular do polipeptídeo de Fc variante aqui descrita é administrada em uma quantidade na faixa de 0,0001 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal por dose. Em algumas modalidades, uma fusão molecular do polipeptídeo de Fc variante descrita aqui é administrada para acompanhar o animal em um momento ou ao longo de uma série de tratamentos.

[00202] Em algumas modalidades, um polipeptídeo de Fc de IgG variante ou outro polipeptídeo aqui descrito, ou uma composição farmacêutica compreendendo tal, é administrado a um animal de companhia em um momento ou ao longo de uma série de tratamentos. Em algumas modalidades, a dose é administrada uma vez por semana por pelo menos duas ou três semanas consecutivas e, em algumas modalidades, este ciclo de tratamento é repetido duas ou mais vezes, opcionalmente intercalado com uma ou mais semanas sem tratamento. Em outras modalidades, a dose terapêuticamente eficaz é administrada uma vez por dia durante dois a cinco dias consecutivos e, em algumas modalidades, este ciclo de tratamento é repetido duas ou mais vezes, opcionalmente intercalado com um ou mais dias ou semanas sem tratamento.

[00203] A administração "em combinação com" um ou mais agentes terapêuticos adicionais inclui a administração simultânea (simultânea) e consecutiva ou sequencial em qualquer ordem. O termo "simultaneamente" é usado neste documento para se referir à administração de dois ou mais agentes terapêuticos, onde pelo menos parte da administração se sobrepõe no tempo ou onde a administração de um agente terapêutico cai dentro de um curto período de tempo em relação à ad-

ministração do outro agente terapêutico. Por exemplo, os dois ou mais agentes terapêuticos são administrados com uma separação de tempo de não mais do que cerca de um número especificado de minutos. O termo "sequencialmente" é usado neste documento para se referir à administração de dois ou mais agentes terapêuticos, onde a administração de um ou mais agente (s) continua após a interrupção da administração de um ou mais outro (s) agente (s), ou em que a administração de um ou mais agentes (s) começa antes da administração de um ou mais outro (s) agente (s). Por exemplo, a administração de dois ou mais agentes terapêuticos é administrada com uma separação de tempo de mais do que cerca de um número especificado de minutos. Quando aqui usado, "em conjunto com" refere-se à administração de uma modalidade de tratamento além de outra modalidade de tratamento. Como tal, "em conjunto com" refere-se à administração de uma modalidade de tratamento antes, durante ou após a administração da outra modalidade de tratamento ao animal.

[00204] Os exemplos a seguir ilustram aspectos particulares da descrição e não se destinam de forma alguma a limitar a descrição.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Expressão e purificação de FcRn e Beta-2-M de canino

[00205] Uma sequência de nucleotídeos que codifica a proteína FcRn ECD de canino com marcador poli-His na extremidade C-terminal (SEQ ID NO: 18) foi sintetizada e clonada em um vetor de expressão de mamífero. Uma sequência de nucleotídeos que codifica a proteína Beta-2-Microglobulina (B2M) de canino (SEQ) ID NO: 20) foi sintetizada e clonada em um vetor de expressão de mamífero. Ambos os vetores foram cotransfectados em células 293 ou CHOS. O sobrenadante contendo complexo proteico FcRn/B2M canino foi coletado e filtrado. O complexo de proteína FcRn/B2M canino foi purificado por

afinidade usando coluna Ni-NTA (CaptivA® Protein A Affinity Resin, Repligen). Os complexos de proteína FcRn/B2M felina e equina podem ser produzidos usando um método semelhante.

Exemplo 2

Polipeptídeos de Fc de IgG-A de Canino Variantes

[00206] Variantes de polipeptídeo de Fc de IgG-A de canino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 1) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 3 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 1.

Tabela 3

Substituições de Aminoácidos de Fc de IgG-A de Canino	
Resíduo Original (posição)	Substituição(ões)
Gly(9)	Tyr
Lys (18)	Pro
Ile (22)	His; Ile; ou Pro
Leu(23)	Val; Arg; ou Lys
Arg (24)	Phe; Tyr; Met; ou Val
Ile (25)	Thr
Thr (26)	Trp; Tyr; His; Leu; Phe; Val; ou Met
Arg(27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Glu (30)	Met ou Val
Val (31)	Ile
Lys (60)	Ala
Pro (79)	Gln; Arg; Ala; Glu: ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Gln (83)	Ala; Tyr; ou Phe
Ser (132)	Ile
Asp (148)	Val
Pro (162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser (183)	Ile

Met (203)	Leu ou Trp
Glu (205)	Pro
Asn (209)	Ser; Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp

[00207] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG-A de canino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada com a ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG-A de canino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de canino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.).

[00208] A análise de ligação pode ser realizada usando um biossensor Octet. Em síntese, o complexo FcRn/B2M (por exemplo, um complexo de proteína FcRn/B2M produzido pelo método do Exemplo 1) pode ser biotinizado e a biotina não reagida livre removida (por exemplo, por diálise). O complexo FcRn/B2M biotinizado é capturado nas pontas do sensor de estreptavidina. A associação do complexo FcRn/B2M com várias concentrações (por exemplo, 10 µg/mL) de polipeptídeos de Fc de IgG variantes é monitorada por um tempo especificado ou até que o estado estacionário seja alcançado. A dissociação é monitorada por um tempo especificado ou até que o estado estacionário seja alcançado. Uma curva em branco do tampão apenas pode ser subtraída para corrigir qualquer desvio. Os dados são ajustados a um modelo de ligação 1:1 usando o software de análise de dados ForteBio™ para determinar a k_{on} , k_{off} e a K_d . O ensaio de ligação (etapas de associação ou dissociação) pode ser realizado em diferentes condições de pH usando tampões. Por exemplo, a etapa de associação e/ou dissociação pode ser realizada a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5 (por exemplo, MES 20 mM e NaCl 15 mM), ou a um pH de cerca de 7,4 (por exemplo, PBS)

Exemplo 3**Polipeptídeos de Fc de IgG-B de Canino Variantes**

[00209] Variantes de polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 2) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 4 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 2.

Tabela 4

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG-B de Canino	
Resíduo Original (posição)	Substituição (ões)
Gly(9)	Tyr
Lys (18)	Pro
Thr (22)	His; Ile; orPro
Leu(23)	Val; Arg; ou Lys
Leu (24)	Phe; Tyr; Met; Arg; ou Val
Ile (25)	Thr
Ala (26)	Trp; Tyr; His; Leu; Phe; Val; Met, Thr; ou Ser
Arg(27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Glu(30)	Met ou Val
Val(31)	Ile
Lys (60)	Ala
Pro(79)	Gln; Arg; Ala; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Gly(81)	Glu
Gln(83)	Ala; Tyr; ou Phe
Lys (132)	Ile
Asp(148)	Val
Glu(162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser(182)	Ile
Met (202)	Leu ou Trp
Glu(204)	Pro
Asn(208)	Ser; Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp
Glu(213)	Ile ou Val

[00210] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG-B de canino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na

faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada com a ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de canino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 4

Polipeptídeos de Fc de IgG-C de Canino Variantes

[00211] Variantes de Fc de IgG-C de canino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 3) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 5 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 3.

Tabela 5

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG-C de Canino	
Resíduo Original (posição)	Substituição (ões)
Gly(9)	Tyr
Lys (18)	Pro
Ile (22)	His; Pro
Leu(23)	Val; Arg; ou Lys
Val (24)	Phe; Tyr; Met; ou Arg
Ala (26)	Trp; Tyr; His; Leu; Phe; Val; Met, Thr; ou Ser
Arg(27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Thr(30)	Met ou Val
Val(31)	Ile
Leu (60)	Ala
Pro(79)	Gln; Arg; Ala; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Gly(81)	Glu
Gln(83)	Ala; Tyr; ou Phe

Lys (132)	Ile
Glu(148)	Val
Glu(162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser(182)	Ile
Met (202)	Leu ou Trp
Glu(204)	Pro
Asn(208)	Ser; Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp

[00212] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG-C de canino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada com a ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG-C de canino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de canino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 5

Polipeptídeos de Fc de IgG-D de Canino Variantes

[00213] Variantes de Fc de IgG-D de canino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 4) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 6 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 4.

Tabela 6

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG-D de Canino	
Resíduo Original (posição)	Substituição (ões)
Gly(9)	Tyr
Lys (18)	Pro
Ile (22)	His orPro
Leu(23)	Val; Arg; ou Lys
Arg (24)	Phe; Tyr; Met; orVal

Ile (25)	Thr
Thr (26)	Trp; Tyr; His; Leu; Phe; Val; ou Met
Arg(27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Glu(30)	Met ou Val
Lys (60)	Ala
Pro(79)	Gln; Arg; Ala; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Gln(83)	Ala; Tyr; ou Phe
Ser (132)	Ile
Glu(149)	Val
Glu(163)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser(183)	Ile
Met (203)	Leu ou Trp
Glu(205)	Pro
Asn(209)	Ser; Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp

[00214] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG-D de canino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada com a ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG-D de canino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de canino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 6

Polipeptídeos de Fc de IgG-1 de Equino Variante

[00215] Variantes de Fc de IgG-1 de equino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 5) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 7 em uma posição

correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 5.

Tabela 7

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG-1 de Equino	
Resíduo Original (posição)	Substituição (ões)
Gly (9)	Tyr
Asn (18)	Pro
Thr (22)	His; Ile; ou Pro
Leu (23)	Val; Arg; ou Lys
Met (24)	Phe; Tyr; Met; Arg; ou Val
Ile (25)	Thr
Thr (26)	Trp; Tyr; His; Leu; Phe; Val; ou Met,
Arg (27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Glu (30)	Met ou Val
Val (31)	Ile
Arg (79)	Gln; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Gln (81)	Glu
Gln (83)	Ala; Tyr; ou Phe
Lys (132)	Ile
Glu (148)	Val
Glu (162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser (182)	Ile
Met (202)	Leu ou Trp
Glu (204)	Pro
Asn (208)	Ser; Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp
Lys (213)	Ile ou Val

[00216] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG-1 de equino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada com a ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG-1 de equino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de equino

tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 7

Polipeptídeos de Fc de IgG-2 de Equino Variantes

[00217] Variantes de Fc de IgG-2 de equino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 6) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 8 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 6.

Tabela 8.

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG-2 de Equino	
Resíduo Original (posição)	Substituição(ões)
Gly (9)	Tyr
Asn (18)	Pro
Ala (22)	His; Ile; ou Pro
Leu (23)	Val; Arg; ou Lys
Met (24)	Phe; Tyr; Met; Arg; ou Val
Ile (25)	Thr
Ser (26)	Trp; Tyr; His; Leu; Phe; Val; Met; ou Thr
Arg (27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Pro (79)	Gln; Arg; Ala; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Gln (81)	Glu
Gln (83)	Ala; Tyr; ou Phe
Lys (132)	Ile
Asp (148)	Val
Glu (162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser (182)	Ile
Met (202)	Leu ou Trp
Glu (204)	Pro
Asn (208)	Ser; Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp
Thr (213)	Ile ou Val

[00218] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG-2 de equino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na

faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada à ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG-2 de equino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de equino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 8

Polipeptídeos de Fc de IgG-3 de Equino Variantes

[00219] Variantes de Fc de IgG-3 de equino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 7) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 9 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 7.

Tabela 9.

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG-3 de Equino	
Resíduo Original (posição)	Substituição(ões)
Gly (9)	Tyr
Lys (18)	Pro
Val (22)	His; Ile; ou Pro
Leu (23)	Val; Arg; ou Lys
Met (24)	Phe; Tyr; Met; Arg; ou Val
Ile (25)	Thr
Arg (27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Glu (30)	Met ou Val
Val (31)	Ile
Lys (60)	Ala
Arg (79)	Gln; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Gln (81)	Glu
Gln (83)	Ala; Tyr; ou Phe
Lys (132)	Ile
Asp (148)	Val

Glu (162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser (182)	Ile
Met (202)	Leu ou Trp
Glu (204)	Pro
Asn (208)	Ser; Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp
Lys (213)	Ile ou Val

[00220] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG-3 de equino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada com a ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG-3 de equino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de equino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 9

Polipeptídeos de Fc de IgG-4 de Equino Variantes

[00221] Variantes de Fc de IgG-4 de equino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 8) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 10 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 8.

Tabela 10.

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG-4 de Equino	
Resíduo Original (posição)	Substituição(ões)
Val (9)	Tyr
Lys (18)	Pro
Val (22)	His; Ile; ou Pro
Leu (23)	Val; Arg; ou Lys
Met (24)	Phe; Tyr; Met; Arg; ou Val
Ile (25)	Thr

Arg (27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Glu (30)	Met ou Val
Val (31)	Ile
Pro (79)	Gln; Arg; Ala; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Lys (83)	Ala; Tyr; ou Phe
Lys (132)	Ile
Asp (148)	Val
Glu (162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser (182)	Ile
Met (202)	Leu ou Trp
Glu (204)	Pro
Asn (208)	Ser; Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp
Lys (213)	Ile ou Val

[00222] A ligação de qualquer um dentre polipeptídeo de Fc de IgG-4 de equino variante ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada com a ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG-4 de equino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de equino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 10

Polipeptídeos de Fc de IgG-5 de Equino Variantes

[00223] Variantes de Fc de IgG-5 de equino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 9) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 11 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 9.

Tabela 11.

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG-5 de Equino	
Resíduo Original (posição)	Substituição(ões)
Gly (9)	Tyr
Lys (18)	Pro
Val (22)	His; Ile; ou Pro
Leu (23)	Val; Arg; ou Lys
Lys (24)	Phe; Tyr; Met; Arg; ou Val
Ile (25)	Thr
Arg (27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Lys (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Glu (30)	Met ou Val
Val (31)	Ile
Pro (79)	Gln; Arg; Ala; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Gln (81)	Glu
Gln (83)	Ala; Tyr; ou Phe
Lys (132)	Ile
Glu (148)	Val
Glu (162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser (182)	Ile
Met (202)	Leu ou Trp
Glu (204)	Pro
Asn (208)	Ser; Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp
Lys (213)	Ile ou Val

[00224] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG-5 de equino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada com a ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG-5 de equino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de equino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de li-

gação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 11

Polipeptídeos de Fc de IgG-6 de Equino Variantes

[00225] Variantes de Fc de IgG-6 de equino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 10) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 12 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 10.

Tabela 12

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG-6 de Equino	
Resíduo Original (posição)	Substituição(ões)
Asn (18)	Pro
Thr (22)	His; Ile; ou Pro
Leu (23)	Val; Arg; ou Lys
Met (24)	Phe; Tyr; Arg; ou Val
Ile (25)	Thr
Arg (27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Glu (30)	Met ou Val
Val (31)	Ile
Pro (79)	Gln; Arg; Ala; Glu; Met
Ile (80)	His ou Phe
Gln (81)	Glu
Gln (83)	Ala; Tyr; Phe
Lys (132)	Ile
Asp (148)	Val
Glu (162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser (182)	Ile
Met (202)	Leu ou Trp
Glu (204)	Pro
His (208)	Ser; Ala; Arg; Phe; Tyr; ou Trp
Lys (213)	Ile ou Val

[00226] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG-6

de eqüino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada com a ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG-6 de equino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de equino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 12

Polipeptídeos de Fc de IgG-7 de Equino Variante

[00227] Variantes de Fc de IgG-7 de equino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 11) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 13 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 11.

Tabela 13

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG-7 de Equino	
Resíduo Original (posição)	Substituição(ões)
Lys (18)	Pro
Val (22)	His; Ile; ou Pro
Leu (23)	Val; Arg; ou Lys
Met(24)	Phe; Tyr; Arg; ou Val
Ile (25)	Thr
Arg (27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Thr (30)	Met ou Val
Val (31)	Ile
Ala (79)	Gln; Arg; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Gln (81)	Glu
Lys (83)	Ala; Tyr; ou Phe
Lys (132)	Ile
Asp (148)	Val
Glu (162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser (182)	Ile

Met (202)	Leu ou Trp
Glu (204)	Pro
Asn (208)	Ser; Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp
Lys (213)	Ile ou Val

[00228] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG-7 de equino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada com a ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG7 de equino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de equino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 13

Polipeptídeos de Fc de IgG1a de Felino Variantes

[00229] Variantes de Fc de IgG1a de felino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 12) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 14 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 12.

Tabela 14

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG1a de Felino	
Resíduo Original (posição)	Substituição(ões)
Gly (9)	Tyr
Lys (18)	Pro
Thr (22)	His; Ile; ou Pro
Leu (23)	Val; Arg; ou Lys
Ser (24)	Phe; Tyr; Met; Arg; ou Val
Ile (25)	Thr
Ser (26)	Trp; Tyr; His; Leu; Phe; Val; ou Met
Arg (27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Glu (30)	Met ou Val
Val (31)	Ile

Lys (60)	Ala
Pro (79)	Gln; Arg; Ala; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Leu (81)	Glu
Gln (83)	Ala; Tyr; ou Phe
Asp (148)	Val
Glu (162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser (182)	Ile
Ser (202)	Leu ou Trp
Glu (204)	Pro
Ser (208)	Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp
Lys (213)	Ile ou Val

[00230] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG1a de felino variantes a FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada à ligação de outro Fc de IgG ao FcRn (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG1a de felino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de felino tipo selvagem ou variante ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 14

Polipeptídeos de Fc de IgG1b de Felino Variantes

[00231] Variantes de Fc de IgG1b de felino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 13) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 15 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 13.

Tabela 15

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG1b de Felino	
Resíduo Original (posição)	Substituição(ões)
Gly (9)	Tyr
Lys (18)	Pro
Thr (22)	His; Ile; ou Pro
Leu (23)	Val; Arg; ou Lys
Ser (24)	Phe; Tyr; Met; Arg; ou Val

Ile (25)	Thr
Ser (26)	Trp; Tyr; His; Leu; Phe; Val; ou Met
Arg (27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Glu (30)	Met ou Val
Val (31)	Ile
Lys (60)	Ala
Pro (79)	Gln; Arg; Ala; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Leu (81)	Glu
Gln (83)	Ala; Tyr; ou Phe
Arg (132)	Ile
Asp (148)	Val
Glu (162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser (182)	Ile
Ser (202)	Leu ou Trp
Glu (204)	Pro
Ser (208)	Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp
Lys (213)	Ile ou Val

[00232] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG1b de felino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e comparada à ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG1b de felino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de felino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 15

Polipeptídeos de Fc de IgG2 de Felino Variantes

[00233] Variantes de Fc de IgG2 de felino (por exemplo, variantes de SEQ ID NO: 54) podem ser preparadas tendo uma ou mais das substituições de aminoácidos listadas na Tabela 16 em uma posição correspondente à posição listada de SEQ ID NO: 54.

Tabela 16

Substituições de Aminoácido de Fc de IgG2 de Felino	
Resíduo Original (posição)	Substituição(ões)
Ala (9)	Tyr
Lys (18)	Pro
Thr (22)	His; Ile; ou Pro
Leu (23)	Val; Arg; ou Lys
Ser (24)	Phe; Tyr; Met; Arg; ou Val
Ile (25)	Thr
Ser (26)	Trp; Tyr; His; Leu; Phe; Val; ou Met
Arg (27)	Leu; Met; Pro; Ile; Asp; ou Trp
Thr (28)	Met; Glu; Asp; His; Ile; ou Val
Glu (30)	Met ou Val
Val (31)	Ile
Lys (60)	Ala
Pro (79)	Gln; Arg; Ala; Glu; ou Met
Ile (80)	His ou Phe
Leu (81)	Glu
Gln (83)	Ala; Tyr; ou Phe
Glu (132)	Ile
Asp (148)	Val
Glu (162)	Leu; Phe; ou Tyr
Ser (182)	Ile
Ser (202)	Leu ou Trp
Glu (204)	Pro
Ser (208)	Ala; Arg; Phe; Tyr; His; ou Trp
Lys (213)	Ile ou Val

[00234] A ligação de qualquer um dos polipeptídeos de Fc de IgG2 de felino variantes ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, a um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5) pode ser determinada e compa-

rada com a ligação de outro polipeptídeo de Fc de IgG ao complexo FcRn/B2M (por exemplo, o polipeptídeo de Fc de IgG2 de felino tipo selvagem correspondente, outro polipeptídeo de Fc de IgG de felino tipo selvagem ou variante, ou um polipeptídeo de Fc de IgG tipo selvagem ou variante de outro animal de companhia, etc.). O ensaio de ligação descrito no Exemplo 2 pode ser usado.

Exemplo 16

Rastreamento de Polipeptídeos de IgG-B de Canino Variantes com Ligação ao FcRn/B2M de Canino Realçada em pH Ácido

[00235] FcRn de canino com um marcador poli-His (SEQ ID NO: 18) e complexo de heterodímero B2M de canino (SEQ ID NO: 20) foi transitoriamente expresso em células HEK e purificado usando cromatografia Ni-NTA.

[00236] Foi realizado Rastreamento Rápido para Expressão, Propriedades Biofísicas e Afinidade (FASEBA) de bibliotecas de fago de Fc de IgG-B de canino. Em síntese, a estrutura de leitura aberta do polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino foi subclonado no plasmídeo pFASEBA. Com base na modelagem tridimensional da proteína do complexo IgG-B de canino/FcRn de canino/B2M de canino, doze posições de aminoácidos de IgG-B de canino foram identificadas como estando potencialmente envolvidas na ligação entre IgG-B e FcRn/B2M. As doze posições de IgG-B de canino identificadas foram Thr (22), Leu (23), Leu (24), Ile (25), Ala (26), Thr (28), Gly (81), His (82), Gln (83), Leu (86), Met (202) e Asn (208) da SEQ ID NO: 2.

[00237] Doze bibliotecas de mutação NNK de sítio único de Fc de IgG-B de canino foram preparadas de modo que cada biblioteca deveria ter incluído polipeptídeos de Fc de IgG-B variantes tendo cada um dos 20 aminoácidos possíveis substituídos em cada um dos doze sítios. Cada biblioteca de fago foi paniculada contra o complexo FcRn/B2M de canino em pH 6,0. Após três ciclos de paniculação, um

total de 53 clones de fago de Fc foram identificados como potencialmente tendo ligação ao FcRn/B2M realçada e as mutações foram identificadas por sequenciamento (veja, FIG. 1) .

[00238] Colônias únicas de *E. coli* que expressam cada um dos 53 polipeptídeos de Fc de IgG-B de canino variantes com um marcador SASA foram cultivadas e induzidas a expressar os polipeptídeos de Fc. O meio de cultura de células contendo os polipeptídeos de Fc de IgG-B de canino variantes foi exposto à BSA imobilizada em uma placa ou em um chip Biacore. As placas ou chips com polipeptídeos de Fc de IgG-B de canino variantes ligados foram expostos ao complexo FcRn/B2M de canino solúvel para classificar quanto ao índice de dissociação lento (koff) em pH 6. Cada polipeptídeo de Fc de IgG-B variante exibindo um koff mais lento com o complexo FcRn/B2M canino em comparação ao polipeptídeo de Fc de IgG-B tipo selvagem foi identificado. Quatro polipeptídeos de IgG-B de canino variantes principais foram identificados: L(24)Y (SEQ ID NO: 14); L(24)F (SEQ ID NO: 15); L(24)M (SEQ ID NO: 16); e L(24)S (SEQ ID NO: 17).

[00239] O koff de cada um dos polipeptídeos de IgG-B de canino variantes principais foi investigado posteriormente. O complexo FcRn/B2M de canino biotinizado foi imobilizado em um chip Biacore e exposto a cada polipeptídeo de IgG-B de canino variante como um analisado usando um Biacore T200 em pH 6,0. Os resultados são apresentados na FIG. 2. O koff (1/s) para o polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino tipo selvagem foi de $1,22 \times 10^{-1}$ (FIG. 2A); o koff (1/s) para o polipeptídeo L(24)Y de IgG-B de canino variante foi de $1,38 \times 10^{-2}$ (FIG. 2B); o koff (1/s) para o polipeptídeo L(24)F de Fc de IgG-B variante foi de $6,31 \times 10^{-2}$ (FIG. 2C) e $8,47 \times 10^{-2}$ (FIG. 2D); o koff (1/s) para o polipeptídeo L(24)M de IgG-B de canino variante foi de $1,26 \times 10^{-1}$ (FIG. 2E); e o koff (1/s) para o polipeptídeo L(24)S de IgG-B de canino variante foi de $2,41 \times 10^{-1}$ (FIG. 2F).

[00240] A análise de ligação foi realizada usando um Biacore T200. Em síntese, os polipeptídeos de Fc de IgG-B caninos variantes principais com um marcador SASA foram cada qual imobilizados em um Sensor Chip CM5 da Série S. A associação de cada polipeptídeo de Fc de IgG-B variante com várias concentrações do complexo FcRn/B2M canino (12,5, 25, 50, 100 e 200 nM) foi monitorada a 25°C até o estado estacionário ser alcançado. Foi utilizado um tampão fluente de HEPES 10 mM, NaCl 500 mM, EDTA 3 mM, Tween-20 a 0,005%, pH 6,0. Uma curva em branco apenas com tampão foi usada como controle. Os resultados são apresentados nas FIGs. 3-7. A Kd em estado estacionário para o polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino tipo selvagem foi de $1,25 \times 10^{-6}$ (FIG. 3); o Kd em estado estacionário para o polipeptídeo L(24)Y de IgG-B de canino variante foi de $1,13 \times 10^{-7}$ (FIG. 4); a Kd em estado estacionário para o polipeptídeo L(24)F de IgG-B de canino variante foi de $3,67 \times 10^{-7}$ (FIG. 5); e a Kd em estado estacionário para o polipeptídeo L(24)M de IgG-B de canino variante foi de $4,06 \times 10^{-7}$ (FIG. 6); e a Kd em estado estacionário para o polipeptídeo YTE de Fc de IgG-B de canino variante foi de $8,62 \times 10^{-8}$ (FIG. 7).

Exemplo 17

Combinações de Mutações de Fc de IgG para Ligação ao FcRn/B2M Realçada em pH Ácido

[00241] As classificações de ELISA foram conduzidas para também identificar combinações de mutações de IgG tendo ligação realçada ao FcRn/B2M. FIG. 8 e a Tabela 17 (abaixo) listam 15 combinações diferentes de substituições testadas nas posições de aminoácidos correspondentes à posição Leu24 (por exemplo, Leu24Tyr), posição Gln83 (por exemplo, Gln83Tyr) e/ou posição Asn208 (por exemplo, Asn208Arg, Asn208Phe, Asn208Tyr, Asn208His e Asn208Trp) de Fc de IgG-B de canino tipo selvagem (SEQ ID NO: 2). A afinidade dos 15 polipeptí-

deos de Fc de IgG variantes para FcRn/B2M foi aumentada em comparação com a afinidade do polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino tipo selvagem (SEQ ID NO: 2) ou do polipeptídeo YTE de Fc de IgG-B de canino variante (Leu24Tyr, Ala26Thr, Thr28Glu; SEQ ID NO: 48) para FcRn/B2M.

[00242] Em síntese, cada um dos 15 polipeptídeos de Fc de IgG-B de canino variantes, polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino tipo selvagem e polipeptídeo YTE de Fc de IgG-B de canino variante (cada um com um marcador SASA) foi subclonado no plasmídeo pFASEBA. Colônias únicas de *E. coli* que expressam os plasmídeos recombinantes foram cultivadas e induzidas para expressar os polipeptídeos de Fc.

[00243] O FcRn de canino com um marcador poli-His (SEQ ID NO: 18) e complexo de heterodímero B2M de canino (SEQ ID NO: 20) foi transitoriamente expresso em células HEK e purificado usando cromatografia Ni-NTA.

[00244] A análise de ligação foi realizada usando um Biacore 8K. O meio de cultura de células contendo os polipeptídeos de Fc foi exposto à BSA imobilizada em um chip Biacore. Os chips com polipeptídeos de Fc ligados foram expostos ao complexo FcRn/B2M de canino solúvel (400 nM) a uma taxa de fluxo de 30 µl/min para determinar a afinidade em pH 6. Um tampão fluente de HEPES 10 mM, NaCl 500 mM, EDTA 3 mM, Tween-20 0,005%, pH 6,0 foi usado. A associação de cada polipeptídeo de Fc de IgG-B variante com o complexo FcRn/B2M de canino foi monitorada por 150 segundos a 25 °C. A dissociação foi monitorada por 150 segundos usando o tampão fluente. Uma curva em branco apenas com tampão foi usada como um controle. A superfície do chip foi regenerada entre as amostras usando um tampão de HCl de Glicina 10 mM por 30 segundos a uma taxa de fluxo de 30 µl/min. As afinidades são apresentadas na Tabela 17, abaixo.

Tabela 17

Afinidade de Polipeptídeos de Fc Variantes para FcRn/B2M						
Fc Variante	SEQ ID NO:	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)	Rmáx (RU)	χ^2 (RU ²)
1 Y0R	33	3,41E+05	2,95E-03	8,64E-09	26,4	1,07E-01
2 Y0F	34	2,81E+05	2,21E-04	7,87E-10	50,9	6,42E-01
3 Y0Y	35	2,86E+05	1,40E-04	4,90E-10	36,4	4,24E-01
4 Y0H	36	3,34E+05	2,71E-03	8,11E-09	19,3	5,31E-02
5 Y0W	37	2,50E+05	9,29E-04	3,72E-09	22,4	8,71E-02
6 0YR	38	6,93E+05	6,55E-03	9,45E-09	64,7	4,89E-01
7 0YF	39	3,80E+05	1,18E-03	3,10E-09	68,4	9,96E-01
8 0YY	40	4,25E+05	8,60E-04	2,03E-09	40,9	2,32E-01
9 0YH	41	6,73E+05	7,91E-03	1,18E-08	61,7	4,39E-01
10 0YW	42	3,48E+05	2,13E-03	6,10E-09	29,9	8,52E-02
11 YYR	43	3,47E+05	6,38E-04	1,84E-09	31,6	1,91E-01
12 YYF	44	2,71E+05	1,63E-07	6,02E-13	48,5	7,55E-01
13 YYY	45	2,62E+05	1,87E-07	7,13E-13	37,6	8,24E-01
14 YYH	46	3,60E+05	6,12E-04	1,70E-09	42,3	1,26E-01
15 YYW	47	2,56E+05	4,96E-04	1,93E-09	16,4	4,22E-02
16 Tipo selvagem	2	8,38E+05	8,56E-02	1,02E-07	12,5	1,08E-01
17 YTE	48	6,62E+05	2,05E-02	3,10E-08	16,6	7,59E-02

[00245] Cada um dos 15 polipeptídeos de Fc de IgG-B variantes (SEQ ID NOs: 33-47) exibiu um koff mais lento com o complexo FcRn/B2M de canino em comparação com o polipeptídeo de Fc de IgG-B tipo selvagem (SEQ ID NO: 2) e opolipeptídeo YTE de Fc de IgG-B de canino variante (SEQ ID NO: 48). A dissociação de polipeptídeos YYF de Fc de IgG variantes (Leu24Tyr, Gln83Tyr, Asn208Phe; SEQ ID NO: 44) e YYY (Leu24Tyr, Gln83Tyr, Asn208Tyr; SEQ ID NO: 45) excedeu o limite de detecção do instrumento Biacore.

[00246] Substituições correspondentes (por exemplo, Y0R, Y0F, Y0Y, Y0H, Y0W, 0YR, 0YF, 0YY, 0YH, 0YW, YYR, YYF, YYY, YYH e YYW) podem ser feitas para felinos, equinos e outros polipeptídeos de Fc de IgG de canino para afinidade realçada para FcRn. Por exemplo, combinações de substituições nas posições de aminoácidos na posição 24 (por exemplo, substituição por Tyr), posição 83 (por exemplo, substituição por Tyr) e/ou posição 208 (por exemplo, substituição por

Arg, Phe, Tyr, His ou Trp) de Fc de IgG-B de canino tipo selvagem (SEQ ID NO: 2) pode ser feito nas posições de aminoácidos correspondentes de um polipeptídeo de Fc de IgG1 e/ou IgG2 de felino (por exemplo, SEQ ID NOs: 12 e 13), um polipeptídeo de Fc de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 e/ou IgG7 de equino (por exemplo, SEQ ID NOs: 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11) e/ou um polipeptídeo de Fc de IgG-A, IgG-C e/ou IgG-D de canino (por exemplo, SEQ ID NOs: 1, 3 e 4).

Exemplo 18

Anticorpo Caninizado Recombinante com Fc de IgG Variante Tendo Afinidade Realçada para FcRn

[00247] Anticorpos de tamanho natural tendo 1) uma cadeia pesada variável caninizada de clone M14 de IL31 anti-canino de camundongo e um polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino tipo selvagem (SEQ ID NO: 49), um polipeptídeo YYY de Fc de IgG-B de canino variante (SEQ ID NO: 50), um polipeptídeo Y0Y de Fc de IgG-B de canino variante (SEQ ID NO: 51), ou um polipeptídeo YTE de Fc de IgG-B de canino variante (SEQ ID NO: 52) e 2) uma cadeia leve caninizada de clone M14 de IL31 anti-canino de camundongo e cadeia leve capa de canino (SEQ ID NO: 53) foram preparados. As sequências de nucleotídeo da cadeia pesada e da cadeia leve foram sintetizadas quimicamente e inseridas em um vetor de expressão adequado para transfecção em uma célula hospedeira de mamífero. Após a transfecção de pares de vetores de cadeia pesada e leve em células e cultura, os anticorpos foram purificados a partir do meio de cultura por cromatografia de coluna de Proteína A.

[00248] A afinidade dos quatro anticorpos para o complexo FcRn/B2M de canino foi medida usando um Biacore T200. Em síntese, o complexo FcRn/B2M biotinilado foi capturado nas pontas do sensor de estreptavidina. A associação do complexo FcRn/B2M com várias concentrações de cada um dos quatro anticorpos foi monitorada por 120

segundos a uma taxa de fluxo de 30 µl/min. As concentrações de 18,75, 37,5, 75, 150, 300 600 e 1200 nM foram testadas quanto ao anticorpo tendo um polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino tipo selvagem (SEQ ID NO: 49); concentrações de 12,5, 25, 50, 100, 200, 400 e 800 nM foram testadas quanto ao anticorpo tendo um polipeptídeo YTE de Fc de IgG-B de canino variante (SEQ ID NO: 52); concentrações de 2,5, 5, 10, 20, 40, 80 e 160 nM foram testadas quanto ao anticorpo tendo um polipeptídeo Y0Y de Fc de IgG-B de canino variante (SEQ ID NO: 51); e as concentrações de 1,5625, 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 e 100 nM foram testadas quanto ao anticorpo tendo um polipeptídeo YYY de Fc de IgG-B de canino variante (SEQ ID NO: 50). Concentrações mais altas de anticorpos tendo polipeptídeos de Fc tipo selvagem e YTE foram necessárias para detectar um sinal, uma vez que esses polipeptídeos de Fc tinham menos afinidade para FcRn/B2M do que os polipeptídeos de Fc YYY e Y0Y (veja, Exemplo 17).

[00249] A dissociação foi monitorada por 120 segundos para anticorpos tendo uma variante YTE tipo selvagem, ou um polipeptídeo Y0Y de Fc de IgG-B de canino variante ou por 300 segundos para o anticorpo tendo um polipeptídeo YYY de Fc de IgG-B de canino variante. Um tampão fluente de HEPES 10 mM, NaCl 500 mM, EDTA 3 mM, Tween-20 a 0,005%, pH 6,0 foi usado. Uma curva em branco com apenas tampão foi usada como um controle. A superfície do chip foi regenerada entre as amostras usando um tampão de HCl de Glicina 10 mM por 40 segundos a uma taxa de fluxo de 30µl/min.

[00250] As afinidades são apresentadas na Tabela 18 (abaixo). Devido à baixa afinidade de Fc de IgG-B de canino tipo selvagem e Fc de IgG B de canino variante YTE para FcRn/B2M, as constantes de taxa não foram bem observadas para esses anticorpos. Assim, as análises de ligação em estado estacionário foram realizadas de uma maneira semelhante à descrita acima para obter afinidades de ligação. Gráficos

de afinidade para anticorpos com polipeptídeos de Fc de IgG-B de canino variante e tipo selvagem YTE são apresentados nas FIG. 9 e FIG. 10, respectivamente. Os sensor-gramas para anticorpos tendo polipeptídeos de Fc de IgG-B variantes Y0Y e YYY são apresentados na FIG. 11 e FIG. 12, respectivamente.

Tabela 18

Afinidade de Anticorpos tendo Polipeptídeos de Fc Variantes para FcRn/B2M						
IgG-B Fc	SEQ ID NO:	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)	Rmax (RU)	χ^2 (RU ²)
Y0Y	51	1,68E+05	2,62E-03	1,56E-08	40,89	0,231
YYY	50	2,27E+05	8,69E-04	3,84E-09	48,91	0,137
Tipo selvagem	49	N/A	N/A	4,10E-07	157,7	5,12
YTE	52	N/A	N/A	2,31E-07	66,93	0,628

Exemplo 19

Mutação YTE em IgG de Felino Realça a Interação FcRn de Felino

[00251] A afinidade de polipeptídeos de Fc de felino variantes para FcRn foi avaliada no contexto de anticorpos quiméricos anti-TNF α D2E7. As sequências de cadeia pesada variável (VH) e leve variável (VL) anti-TNF α derivadas de D2E7 foram fundidas com sequências constantes de felino. Especificamente, a cadeia VL de D2E7 foi fundida com a cadeia leve capa de felino para produzir a SEQ ID NO: 117. Além disso, a cadeia VH de D2E7 foi fundida com o polipeptídeo de Fc de IgG1b de felino tipo selvagem (compreendendo SEQ ID NO: 13) ou polipeptídeo de Fc de IgG1b de felino variante YTE (compreendendo SEQ ID NO: 82) para produzir SEQ ID NOs: 119 e 121, respectivamente.

[00252] A análise de ligação foi realizada usando um biossensor OctetRed como segue. Em síntese, FcRn de felino biotinilado foi capturado nas pontas do sensor de estreptavidina. A associação do anticorpo em 30 μ g/mL foi medida em pH 6,0 e a dissociação foi realizada em pH 7,2. As mutações YTE em Fc de IgG de felino (FIG. 13, A) realçaram a associação com FcRN de felino em pH baixo em comparação com Fc de IgG de felino tipo selvagem (FIG. 13, B).

Exemplo 20**Mutação de Phe em IgG de Canina Realça a Interação FcRn de Canino**

[00253] A afinidade de polipeptídeos de Fc de canino variantes para FcRn foi avaliada no contexto de anticorpos anti-TNF α de D2E7 quiméricos. As sequências de cadeia pesada variável (VH) e leve variável (VL) anti-TNF α derivadas de D2E7 foram fundidas com sequências constantes de canino. Especificamente, a cadeia VL de D2E7 foi fundida com a cadeia leve capa de canino para produzir SEQ ID NO: 93. Além disso, a cadeia VH de D2E7 foi fundida com polipeptídeos de Fc de IgG-A de canino variantes compreendendo SEQ ID NO: 85 (F00; Proteína A+; C1q-; CD16 -) ou SEQ ID NO: 86 (Proteína A+; C1q+; CD16+) e para polipeptídeos de Fc de IgG-D de canino variantes compreendendo SEQ ID NO: 89 (F00; Proteína A+; C1q-; CD16-), ou SEQ ID NO: 90 (Proteína A+; C1q+; CD16+) para produzir SEQ ID NOs: 110, 107, 112 e 115, respectivamente.

[00254] A análise de ligação foi realizada usando um biossensor OctetRed como segue. Em síntese, o TNF α biotinizado foi capturado nas pontas do sensor de estreptavidina. A associação do anticorpo em 20 μ g/mL foi ligada ao TNF α . O complexo foi, então, usado para se ligar ao FcRn de canino (50 μ g/mL) em pH 6,0. A dissociação foi realizada em pH 7,2.

[00255] A mutação de Phe realçou a ligação de FcRn de canino em baixo pH (pH 6,0, NaCitrato 20 mM, NaCl 140 mM), conforme ilustrado pelos perfis de ligação do anticorpo "F00" de IgG-A de canino variante quimérico (SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 110) (FIG. 14, A) e anticorpo "F00" de IgG-D (SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 115) (FIG. 14, B) em comparação com a IgG-A de canino variante quimérica sem a mutação de Phe (SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 107) (FIG. 14, C) e IgG-D sem a mutação de Phe (SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 112) (FIG. 14, D).

Os anticorpos IgG-A e IgG-D de canino variantes quiméricos com a mutação de Phe (FIG. 14, A e B) exibiram a associação realçada com FcRn de canino em pH baixo (pH 6,0) e dissociação rápida em pH neutro (PBS pH 7,2) . Um perfil de ligação realçado similar também foi observado com anticorpo "F00" de IgG-B de canino variante quimérico (SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 105).

Exemplo 21

Farmacocinética da Mutação de Phe em IgG de Canino

[00256] A análise farmacocinética foi realizada usando ratos Sprague Dawley. Os ratos foram administrados por via subcutânea com 2 mg/kg de anticorpo IgG-A de canino variante quimérico "F00" (SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 110) e IgG-A de canino variante quimérico sem a mutação de Phe (SEQ ID NO: 93 e SEQ ID NO: 107) (dois ratos por grupo). Amostras de soro foram coletadas dos ratos na pré-injeção e em 0,5, 1, 6, 24, 48, 72, 168, 216 e 336 horas após a injeção. As concentrações de anticorpo quimérico de canino nas amostras de soro foram determinadas por ELISA, como segue.

[00257] Anticorpo anti-adalimumabe (Bio-Rad, catálogo no. HCA202) 1 µg/mL em PBS foi revestido em uma placa Maxisorp de 96 cavidades com 100 µl em cada cavidade. A placa foi incubada durante a noite a 4 °C e lavada cinco vezes com PBST (PBS contendo 0,05% de Tween-20). Cada cavidade foi bloqueada com 200 µl de BSA 5% em PBST e a placa incubada por 1 hora em temperatura ambiente. A placa foi lavada cinco vezes com PBST. O anticorpo anti-TNFα a uma concentração de 1.000 ng/mL foi preparado em BSA-PBST 5% juntamente com diluições em série para 0,1 ng/mL. As diluições em série do anti-TNFα (1.000 ng/mL para 0,1 ng/mL) foram adicionadas à placa em duplicata e juntamente com uma cavidade em branco sem anti-TNFα foram usadas para gerar uma curva padrão. As amostras de soro foram preparadas por diluições de 10 vezes, 20 vezes e 40 vezes em BSA-PBST 5% e adicio-

nadas à placa. A placa foi incubada à temperatura ambiente durante 1 hora e lavada 5 vezes com PBST. 100 µl de anticorpo conjugado com HRP (Bio-Rad, catálogo no. HCA204P) foram adicionados a cada cavidade em 0,25 µg/mL em BSA-PBST 5%. A placa foi incubada durante 1 hora à temperatura ambiente e lavada 5 vezes com PBST. 100 µl de QuantaBlu (Thermo Scientific, catálogo no. 15169) foram adicionados a cada cavidade. A fluorescência foi medida após 10-15 minutos de incubação em 325 nm/420 nm (emissão/excitação). O título de anti-TNF α nas amostras de soro foi calculado em relação à curva padrão.

[00258] A AUC_{0-336h} para IgG-A foi 150970, enquanto IgG-A "F00" foi 848924 ng/mL*hr (FIG. 15). A meia-vida terminal foi estimada em 33 horas e 152 horas, respectivamente. Assim, a única mutação de Phe melhorou significativamente o perfil farmacocinético do anticorpo anti-TNF α no rato.

Exemplo 22

Mutação de Phe em Fcs de IgG de Canino, Felino e Equino

[00259] A interação entre a mutação de Phe em caninos em Fc de IgG-A, IgG-B, IgG-C e IgG-D e FcRn foi modelada usando análise tridimensional da estrutura da proteína. A cadeia lateral aromática de Phe parece ter uma interação hidrofóbica com FcRn de canino no anel hidrofóbico Pro (π -CH) do *motif* "WPE". Além disso, a cadeia lateral hidrofóbica de Phe pode estar em contato direto com a cadeia lateral de Glu próxima ao Pro do mesmo *motif* "WPE". Esta interação pode ter penalidade de energia se a cadeia lateral de Glu for desprotonada para ter carga negativa, como em um pH neutro. Assim, algum nível de protonação do resíduo Glu pode ser necessário para minimizar os aromáticos para a interação Glu-H. Isso pode explicar por que a interação entre IgGs variantes tendo a mutação de Phe e FcRn é reduzida em pH neutro. Com base na análise da estrutura da proteína, a interação parece ser conservada entre Fc de IgG-A, IgG-B, IgG-C e IgG-D de canino.

[00260] Além disso, as interações entre uma mutação de Phe em Fc de IgG1a e IgG2 de felina foram modeladas quando complexadas com FcRn de felino. As mesmas interações observadas com os Fcs de IgG de canino pareceram ser conservadas com os Fcs de IgG de felino.

[00261] As interações entre uma mutação de Phe em Fc de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 e IgG7 em complexo com FcRn de equino também foram modeladas. As mesmas interações pareceram ser mantidas com os Fcs de IgG de equino.

Exemplo 23

Outros Fcs de IgG de Canino Variantes Exemplares Realçam a Interação FcRn de Canino

[00262] A afinidade de polipeptídeos de Fc de canino variantes adicionais para FcRn foi avaliada no contexto de anticorpos anti-TNF α D2E7 quiméricos. As sequências de cadeia pesada variável (VH) e leve variável (VL) anti-TNF α derivadas de D2E7 foram fundidas com sequências constantes de canino. Especificamente, a cadeia VL de D2E7 foi fundida com a cadeia leve capa de canina para produzir SEQ ID NO: 93. Além disso, a cadeia VH de D2E7 foi fundida com o polipeptídeo de Fc de IgG-B tipo selvagem (compreendendo SEQ ID NO: 2), polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino variante 0Y0 (compreendendo SEQ ID NO: 27), polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino variante 0YH (compreendendo SEQ ID NO: 41), polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino variante 0YY (compreendendo SEQ ID NO: 40) e polipeptídeo de Fc de IgG-B de canino variante 00Y (compreendendo SEQ ID NO: 30) para produzir SEQ ID NOs: 95, 97, 99, 101 e 103, respectivamente.

[00263] A análise de ligação foi realizada usando um biossensor OctetRed como segue. Em síntese, o TNF α biotinilado foi capturado nas pontas do sensor de estreptavidina. A associação do anticorpo em 20 μ g/mL foi ligada ao TNF α . O complexo foi, então, usado para se ligar ao FcRn de canino (50 μ g/mL) em pH 6,0. A dissociação foi reali-

zada em pH 7,2.

[00264] Cada um dos anticorpos IgG-B de canino variantes quiméricos exibiu ligação realçada a FcRn de canino em pH 6,0 em comparação com o anticorpo IgG-B canino tipo selvagem quimérico e cada um tinha uma taxa apreciável de dissociação em pH neutro (FIG. 16).

REIVINDICAÇÕES

1. Polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende um polipeptídeo de Fc de IgG variante compreendendo pelo menos uma substituição de aminoácido relativa a um polipeptídeo de Fc de IgG de tipo selvagem derivada de uma espécie de animal de companhia, em que o polipeptídeo de Fc variante é capaz de ligar-se a um receptor de Fc neonatal (FcRn) com uma afinidade aumentada relativa ao polipeptídeo de Fc de tipo selvagem.

2. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo de Fc variante liga-se a FcRn com uma afinidade maior do que o polipeptídeo de Fc de IgG de tipo selvagem, como medido por interferometria de biocamada, ressonância de plasma de superfície, ou qualquer ferramenta de interação proteína-proteína em um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5, tal como, em um pH de cerca de 5,0, um pH de cerca de 5,2, um pH de cerca de 5,5, um pH de cerca de 6,0, um pH de cerca de 6,2, ou um pH de cerca de 6,5.

3. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo de Fc de IgG variante liga-se a FcRn com uma constante de dissociação (K_d) de menos do que 5×10^{-6} M, menos do que 1×10^{-6} M, menos do que 5×10^{-7} M, menos do que 1×10^{-7} M, menos do que 5×10^{-8} M, menos do que 1×10^{-8} M, menos do que 5×10^{-9} M, menos do que 1×10^{-9} M, menos do que 5×10^{-10} M, menos do que 1×10^{-10} M, menos do que 5×10^{-11} M, menos do que 1×10^{-11} M, menos do que 5×10^{-12} M, ou menos do que 1×10^{-12} M, como medido por interferometria de biocamada, ressonância de plasma de superfície, ou qualquer ferramenta de interação proteína-proteína em um pH na faixa de cerca de 5,0 a cerca de 6,5, tal como, em um pH de cerca de 5,0, um pH de cerca de 5,5, um pH de cerca de 6,0, ou um pH de cerca de 6,5.

4. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo tem meia-vida de soro aumentada relativa a um polipeptídeo compreendendo um polipeptídeo de Fc de tipo selvagem.

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

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

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

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

c) um Fc de IgG1 ou Fc de IgG2 felino.

7. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo de Fc de IgG variante é pelo menos 90% idêntico, pelo menos 95% idêntico, pelo menos 97% idêntico, ou pelo menos 99% idêntico à sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44,

SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, ou SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, ou SEQ ID NO: 91.

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

a) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 162, 183, 203, 205, e/ou 209 de SEQ ID NO: 1;

b) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 2;

c) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, e/ou 208 de SEQ ID NO: 3;

d) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 163, 183, 203, 205, e/ou 209 de SEQ ID NO: 4;

e) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo

menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 5;

f) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 6;

g) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 7;

h) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 8;

i) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208 e/ou 213 de SEQ ID NO: 9;

j) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 10;

k) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 11;

l) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 148, 162, 182, 202, 204, 208,

e/ou 213 de SEQ ID NO: 12;

m) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 13; ou

n) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição que corresponde à posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 54.

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

a) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 162, 183, 203, 205, e/ou 209 de SEQ ID NO: 1;

b) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 2;

c) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, e/ou 208 de SEQ ID NO: 3;

d) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 60, 79, 80, 83, 132, 149, 163, 183, 203, 205, e/ou 209 de SEQ ID NO: 4;

e) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26,

27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 5;

f) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 6;

g) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 7;

h) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 8;

i) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208 e/ou 213 de SEQ ID NO: 9;

j) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 10;

k) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 11;

l) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 12; ou

m) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 13; ou

n) pelo menos uma substituição de aminoácido em pelo menos uma posição selecionada de posição 9, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 60, 79, 80, 81, 83, 132, 148, 162, 182, 202, 204, 208, e/ou 213 de SEQ ID NO: 54.

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

a) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em

uma posição que corresponde à posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 149; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 183; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 203; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1;

b) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, tirosina, metionina, arginina, ou valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma

fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 2;

c) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma arginina em uma posição que corresponde à posição 24; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma

arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 3;

d) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um

ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 149; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 163; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 183; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 203; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 4;

e) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que cor-

responde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 5;

f) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, ou uma treonina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina

ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83, uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 6;

g) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, e/ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma

histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 7;

h) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma

posição que corresponde à posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 8;

i) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosi-

na, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 9;

j) uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132;

uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 10;

k) uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma glutamina, uma arginina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posi-

ção 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 11;

l) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma valina em uma posição que corresponde à posição

148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 12;

m) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à

posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 13; ou

n) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 9; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina em uma posição que corresponde à posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina em uma posição que corresponde à posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 24; uma treonina em uma posição que corresponde à posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 28; uma metionina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 30; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 31; uma alanina em uma posição que corresponde à posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina em uma posição que corresponde à posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 80; um ácido glutâ-

mico em uma posição que corresponde à posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 83; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 132; uma valina em uma posição que corresponde à posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 162; uma isoleucina em uma posição que corresponde à posição 182; uma leucina ou triptofano em uma posição que corresponde à posição 202; uma prolina em uma posição que corresponde à posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina em uma posição que corresponde à posição 213 de SEQ ID NO: 54.

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

a) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 149; uma leucina, uma fenilalanina, ou

uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 183; uma leucina ou um triptofano na posição 203; uma prolina na posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1;

b) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, tirosina, metionina, arginina, ou valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 2;

c) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma arginina na posição 24; um triptofano, uma tirosina, uma

histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, uma treonina, ou uma serina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 3;

d) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 149; uma leucina,

uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 163; uma isoleucina na posição 183; uma leucina ou um triptofano na posição 203; uma prolina na posição 205; e/ou uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 4;

e) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79, uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 5;

f) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina,

uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, uma metionina, ou uma treonina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou uma valina na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83, uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 6;

g) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, e/ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano

na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 7;

h) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glicina, uma arginina, uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 8;

i) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma

isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 9;

j) uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 10;

k) uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma glutamina, uma arginina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma serina, uma alanina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 11;

l) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na

posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou um triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 12;

m) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18; uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 13; ou

n) uma tirosina na posição 9; uma prolina na posição 18;

uma histidina, uma isoleucina, ou uma prolina na posição 22; uma valina, uma arginina, ou uma lisina na posição 23; uma fenilalanina, uma tirosina, uma metionina, uma arginina, ou uma valina na posição 24; uma treonina na posição 25; um triptofano, uma tirosina, uma histidina, uma leucina, uma fenilalanina, uma valina, ou uma metionina na posição 26; uma leucina, uma metionina, uma prolina, uma isoleucina, uma asparagina, ou um triptofano na posição 27; uma metionina, um ácido glutâmico, uma asparagina, uma histidina, uma isoleucina, ou uma valina na posição 28; uma metionina ou uma valina na posição 30; uma isoleucina na posição 31; uma alanina na posição 60; uma glutamina, uma arginina, uma alanina, um ácido glutâmico, ou uma metionina na posição 79; uma histidina ou uma fenilalanina na posição 80; um ácido glutâmico na posição 81; uma alanina, uma tirosina, ou uma fenilalanina na posição 83; uma isoleucina na posição 132; uma valina na posição 148; uma leucina, uma fenilalanina, ou uma tirosina na posição 162; uma isoleucina na posição 182; uma leucina ou triptofano na posição 202; uma prolina na posição 204; uma alanina, uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208; e/ou uma isoleucina ou uma valina na posição 213 de SEQ ID NO: 54.

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

a) uma fenilalanina ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma treonina em uma posição que corresponde à posição 26, e/ou um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 28 de SEQ ID NO: 1;

b) uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 24, uma treonina em uma posição que corresponde à posição 26, e/ou um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posi-

ção 28 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, ou SEQ ID NO: 4; ou

c) uma fenilalanina ou uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma treonina em uma posição que corresponde à posição 26, e/ou um ácido glutâmico em uma posição que corresponde à posição 28 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

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

a) uma fenilalanina ou uma tirosina na posição 24, uma treonina na posição 26, e/ou um ácido glutâmico na posição 28 de SEQ ID NO: 1;

b) uma fenilalanina na posição 24, uma treonina na posição 26, e/ou um ácido glutâmico na posição 28 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, ou SEQ ID NO: 4; ou

c) uma fenilalanina ou uma tirosina na posição 24, uma treonina na posição 26, e/ou um ácido glutâmico na posição 28 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

14. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 24 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

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

Fc de IgG variante compreende uma fenilalanina na posição 24 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

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

a) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

b) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2 ou SEQ ID NO: 3; ou

c) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

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

a) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou

um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

b) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2 ou SEQ ID NO: 3; ou

c) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e/ou uma arginina, uma fenilalanina, uma tirosina, uma histidina, ou um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

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

a) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

b) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

c) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

d) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

e) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 209

de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

f) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

g) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

h) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

i) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

j) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

k) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

l) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

m) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

n) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

o) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

p) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

q) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

r) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

s) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

t) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83 e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6,

SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

u) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

v) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma arginina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

w) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

x) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma fenilalanina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

y) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma tirosina em uma posição que corresponde a uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

z) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7,

SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

aa) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

bb) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e uma histidina em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

cc) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4; ou

dd) uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 24, uma tirosina em uma posição que corresponde à posição 83, e um triptofano em uma posição que corresponde à posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

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

a) uma tirosina na posição 24 e uma arginina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

b) uma tirosina na posição 24 e uma arginina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID

NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

c) uma tirosina na posição 24 e uma fenilalanina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

d) uma tirosina na posição 24 e uma fenilalanina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

e) uma tirosina na posição 24 e uma tirosina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

f) uma tirosina na posição 24 e uma tirosina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

g) uma tirosina na posição 24 e uma histidina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

h) uma tirosina na posição 24 e uma histidina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

i) uma tirosina na posição 24 e um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

j) uma tirosina na posição 24 e um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

k) uma tirosina na posição 83 e uma arginina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

l) uma tirosina na posição 83 e uma arginina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID

NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

m) uma tirosina na posição 83 e uma fenilalanina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

n) uma tirosina na posição 83 e uma fenilalanina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

o) uma tirosina na posição 83 e uma tirosina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

p) uma tirosina na posição 83 e uma tirosina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

q) uma tirosina na posição 83 e uma histidina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

r) uma tirosina na posição 83 e uma histidina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

s) uma tirosina na posição 83 e um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

t) uma tirosina na posição 83 e um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

u) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma arginina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

v) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma arginina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9,

SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

w) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma fenilalanina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

x) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma fenilalanina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

y) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma tirosina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

z) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma tirosina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

aa) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma histidina na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4;

bb) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e uma histidina na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54;

cc) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e um triptofano na posição 209 de SEQ ID NO: 1 ou SEQ ID NO: 4; ou

dd) uma tirosina na posição 24, uma tirosina na posição 83, e um triptofano na posição 208 de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID

NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, ou SEQ ID NO: 54.

20. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo de Fc de IgG variante compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, ou SEQ ID NO: 91.

21. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56,

SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, ou SEQ ID NO: 129.

22. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma substituição de aminoácido compreende uma substituição de aminoácido com um derivado de aminoácido.

23. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o derivado de aminoácido é um derivado de histidina, um derivado de triptofano, um derivado de tirosina, um derivado de leucina, um derivado de fenilalanina, um derivado de valina, um derivado de metionina, um derivado de isoleucina, um derivado de arginina, um derivado de ácido glutâmico, um derivado de prolina, um derivado de lisina, um derivado de treonina, um derivado de asparagina, um derivado de glutamina, um derivado de serina, um derivado de alanina ou um derivado de ácido glutâmico.

24. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo é um anticorpo, um fragmento de anticorpo ou um polipeptídeo de fusão.

25. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo compreende pelo menos um polipeptídeo terapêutico selecionado de um polipeptídeo de proteína abundante de embriogênese tardia (LEA) (por exemplo, um polipeptídeo de LEA-3), um polipeptídeo de NGF, um receptor de um polipeptídeo de NGF (por exemplo, um ECD de um receptor de um polipeptídeo de NGF), um polipeptídeo de TrkA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TrkA), um polipeptídeo de LNGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LNGFR), um polipeptídeo de TNF α , um receptor de um polipeptídeo de TNF α , um polipeptídeo de TNFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR), um polipeptídeo de TNFR1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR1), um polipeptídeo de TNFR2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR2), um polipeptídeo de IL5, um receptor de um polipeptídeo de IL5, um polipeptídeo de IL5R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R), um polipeptídeo de IL5R α (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R α), um polipeptídeo de IL6, um receptor de um polipeptídeo de IL6, um polipeptídeo de IL6R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL6R), um polipeptídeo de IL17, um receptor de um polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17R), um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de IL17RB (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RB), um polipeptídeo de IL17RC (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RC), um polipeptídeo de IL23, um receptor de um polipeptídeo de IL23, um polipeptídeo de IL23R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL23R), um polipeptídeo de IL12R β 1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL12R β 1), um polipeptídeo de PDL1, um receptor de um polipeptídeo de PDL1, um polipeptídeo de PDL2, um receptor de um polipeptídeo

de PDL2, um polipeptídeo de PD1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de PD1), um polipeptídeo de integrina (por exemplo, polipeptídeo de ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA5, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGA9, ITGA10, ITGA11, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAV, ITGA2B, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITGB5, ITGB6, ITGB7 ou ITGB8), um receptor de um polipeptídeo de integrina, um polipeptídeo de fibronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de fibronectina), um polipeptídeo de vitronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de vitronectina), um polipeptídeo de colágeno (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de colágeno), um polipeptídeo de laminina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de laminina), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD86, um receptor de um polipeptídeo de CD86, um polipeptídeo de CTLA-4 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de B7-H3, um receptor de um polipeptídeo de B7-H3 (por exemplo, um ECD de receptor de um polipeptídeo de B7-H3), um polipeptídeo de LAG-3 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LAG-3), um polipeptídeo de IL31, um receptor de um polipeptídeo de IL31, um polipeptídeo de IL31RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL31RA), um polipeptídeo de OSMR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de OSMR), um polipeptídeo de IL4, um receptor de um polipeptídeo de IL4R, um polipeptídeo de IL4R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo de IL13, um receptor de um polipeptídeo de IL13, um polipeptídeo de IL13RA1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13RA1), um polipeptídeo de IL4R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo de IL13R α 2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13R α 2), um polipeptídeo de IL22, um receptor de um polipeptídeo de IL22 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL22), um polipeptídeo de IL22R α 1 (por exemplo, um ECD de um poli-

peptídeo de IL22R α 1), um polipeptídeo de IL10R β 2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL10R β 2), um polipeptídeo de IL33, um receptor de um polipeptídeo de IL33, um polipeptídeo de IL1RL1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de EGF, um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de TGF α , um receptor de um polipeptídeo de TGF α , um polipeptídeo de EGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EGFR), um polipeptídeo de MMP9, um polipeptídeo de FGF (por exemplo, polipeptídeo de FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF15, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF22, ou FGF23), um receptor de um polipeptídeo de FGF, um polipeptídeo de FGFR (por exemplo, polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ou FGFR4L1), um ECD de um polipeptídeo de FGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ou FGFR4L1), um polipeptídeo de EGF, um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de neuregulina (por exemplo, um polipeptídeo de neuregulina de isoforma I, II, III, IV, V, ou VI), um receptor de um polipeptídeo de neuregulina, um polipeptídeo de HER (por exemplo, polipeptídeo de HER1, HER2, HER3, ou HER4), um ECD de um polipeptídeo de HER (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de HER1, HER2, HER3 ou HER4), um polipeptídeo de EpCAM (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EpCAM), um polipeptídeo de CD20 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD20), um ligante de um polipeptídeo de CD20, um polipeptídeo de CD19 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD19), um ligante de um polipeptídeo de CD19, um polipeptídeo de CGRP (por exemplo, um polipeptídeo de α -CGRP ou um polipeptídeo de β -CGRP), um receptor de um polipeptídeo de CGRP, um receptor de um polipeptídeo de α -CGRP, um receptor de um polipeptídeo de β -CGRP, um polipeptídeo de CALCRL (por exemplo, um

ECD de um polipeptídeo de CALCRL), um polipeptídeo de RAMP (por exemplo, polipeptídeo de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um ECD de um polipeptídeo de RAMP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um polipeptídeo de IGF (por exemplo, um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um receptor de um polipeptídeo de IGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um polipeptídeo de IGFR (por exemplo, um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um ECD de um polipeptídeo de IGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um polipeptídeo de IGFBP (por exemplo, polipeptídeo de IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, ou IGFBP6), um polipeptídeo de VEGF (por exemplo, polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ou PGF), um receptor de um polipeptídeo de VEGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, ou PGF), um polipeptídeo de VEGFR (por exemplo, um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um ECD de um polipeptídeo de VEGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um polipeptídeo receptor de FLT1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo receptor de FLT1), um polipeptídeo de IL36 (por exemplo, polipeptídeo de IL36A, IL36B ou IL36G), um receptor de um polipeptídeo de IL36 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IL36A, IL36B, ou IL36G), um polipeptídeo de IL36R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL36R), um polipeptídeo de IL1R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R1), um polipeptídeo de IL1R2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R2), um polipeptídeo de IL1RL1 (um ECD de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de IL18R1 (um ECD de um polipeptídeo de IL18R1), um polipeptídeo de toxina bacteriana, um polipeptídeo de exotoxina, um polipeptídeo de endotoxina, um polipeptídeo de neurotoxina *Botulinum*, um polipeptídeo de toxina *Tetanus*, um polipeptídeo

de toxina *Staphylococcal*, um polipeptídeo de CD52 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD52), um ligante de um polipeptídeo de CD52, um polipeptídeo de SIGLEC10, um polipeptídeo de PCSK9, um receptor de um polipeptídeo de PCSK9, um polipeptídeo de LDLR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LDLR), um polipeptídeo de CEA (por exemplo, um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e ou CD66f), um ECD de um polipeptídeo de CEA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e ou CD66F), um polipeptídeo de BAFF, um receptor de um polipeptídeo de BAFF, um polipeptídeo de TRAF (por exemplo, polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, TRAF7), um receptor de um polipeptídeo de TRAF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5), um polipeptídeo de BCMA, um ECD de um polipeptídeo de BCMA, um polipeptídeo de SOST, um receptor de um polipeptídeo de SOST, um polipeptídeo de LRP (por exemplo, um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um ECD de um polipeptídeo de LRP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um polipeptídeo de DLL (por exemplo, um polipeptídeo de DLL4), um receptor de um polipeptídeo de DLL, um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, polipeptídeo de JAG1 ou JAG), um receptor de um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de JAG1 ou JAG), um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ou NOTCH4), um ligante de um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, um ligante de um polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ou NOTCH4), um polipeptídeo de VWF, um receptor de um polipeptídeo de VWF, um polipeptídeo de Fator VIII, um receptor de um polipeptídeo de Fator VIII, um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta), um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (por

exemplo, um ECD de um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$), um polipeptídeo de IL2, um receptor de um polipeptídeo de IL2, um polipeptídeo de IL2R (por exemplo, um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um ECD de um polipeptídeo de IL2R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um polipeptídeo de TGF β , um receptor de um polipeptídeo de TGF β , um polipeptídeo de Decorina, um polipeptídeo de EIF3I, um polipeptídeo de LTBP1, um polipeptídeo de TGF β R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TGF β R1), um polipeptídeo de YWHAE, um polipeptídeo de IgE, um receptor ou um polipeptídeo de IgE, um polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um polipeptídeo de Fc ϵ RI ou Fc ϵ RII), um ECD de um polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de Fc ϵ RI ou Fc ϵ RII), um polipeptídeo de KLK (por exemplo, polipeptídeo de KLK1, KLK2, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK9, KLK10, KLK11, KLK12, KLK13, KLK14 ou KLK15), um polipeptídeo de Rankl, um receptor de um polipeptídeo de Rankl, um polipeptídeo de RANK (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de RANK), um polipeptídeo de TSLP, um receptor de um polipeptídeo de TSLP, um polipeptídeo de CRLF2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CRLF2), um polipeptídeo de IL7R α (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL7R α), um polipeptídeo de S1P, um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um polipeptídeo de CD3 γ , um polipeptídeo de CD3 δ , ou um polipeptídeo de CD3 ϵ), um ECD de um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD3 γ , um polipeptídeo de CD3 δ , ou um polipeptídeo de CD3 ϵ), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD28 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD28), um polipeptídeo de CTLA-4 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de GnRH, um receptor de um polipeptídeo de GnRH, um polipeptídeo de GnRHR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de GnRHR), um

polipeptídeo de ICAM (por exemplo, polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um receptor de um polipeptídeo de ICAM (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um polipeptídeo de JAM-A, um receptor de um polipeptídeo de JAM-A, um polipeptídeo de LFA-1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LFA-1), um polipeptídeo de Na_v1.7, um polipeptídeo de C5 (por exemplo, um polipeptídeo de C5a ou C5b), um receptor de um polipeptídeo de C5 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de C5a ou C5b), um polipeptídeo de C5aR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de C5aR), um polipeptídeo de C5L2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de C5L2), um polipeptídeo de IL17, um receptor de um polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de IL17RC (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RC), um polipeptídeo de EPO, um polipeptídeo de somatoestatina, um polipeptídeo de GLP1 e um polipeptídeo de glucagon.

26. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo terapêutico é um polipeptídeo canino, um polipeptídeo felino ou um polipeptídeo equino.

27. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo compreende um anticorpo ou fragmento de anticorpo que se liga a pelo menos um polipeptídeo alvo selecionado de um polipeptídeo de proteína abundante de embriogênese tardia (LEA) (por exemplo, um polipeptídeo de LEA-3), um polipeptídeo de NGF, um receptor de um polipeptídeo de NGF (por exemplo, um ECD de um receptor de um polipeptídeo de NGF), um polipeptídeo de TrkA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TrkA), um polipeptídeo de LNGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LNGFR), um polipeptídeo de TNF α ,

um receptor de um polipeptídeo de TNF α , um polipeptídeo de TNFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR), um polipeptídeo de TNFR1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR1), um polipeptídeo de TNFR2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TNFR2), um polipeptídeo de IL5, um receptor de um polipeptídeo de IL5, um polipeptídeo de IL5R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R), um polipeptídeo de IL5R α (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL5R α), um polipeptídeo de IL6, um receptor de um polipeptídeo de IL6, um polipeptídeo de IL6R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL6R), um polipeptídeo de IL17, um receptor de um polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17R), um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de IL17RB (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RB), um polipeptídeo de IL17RC (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RC), um polipeptídeo de IL23, um receptor de um polipeptídeo de IL23, um polipeptídeo de IL23R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL23R), um polipeptídeo de IL12R β 1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL12R β 1), um polipeptídeo de PDL1, um receptor de um polipeptídeo de PDL1, um polipeptídeo de PDL2, um receptor de um polipeptídeo de PDL2, um polipeptídeo de PD1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de PD1), um polipeptídeo de integrina (por exemplo, polipeptídeo de ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA5, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGA9, ITGA10, ITGA11, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAV, ITGA2B, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITGB5, ITGB6, ITGB7, ou ITGB8), um receptor de um polipeptídeo de integrina, um polipeptídeo de fibronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de fibronectina), um polipeptídeo de vitronectina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de vitronectina), um polipeptídeo de colágeno (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo

de colágeno), um polipeptídeo de laminina (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de laminina), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD86, um receptor de um polipeptídeo de CD86, um polipeptídeo de CTLA-4 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de B7-H3, um receptor de um polipeptídeo de B7-H3 (por exemplo, um ECD de receptor de um polipeptídeo de B7-H3), um polipeptídeo de LAG-3 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LAG-3), um polipeptídeo de IL31, um receptor de um polipeptídeo de IL31, um polipeptídeo de IL31RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL31RA), um polipeptídeo de OSMR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de OSMR), um polipeptídeo de IL4, um receptor de um polipeptídeo de IL4R, um polipeptídeo de IL4R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo de IL13, um receptor de um polipeptídeo de IL13, um polipeptídeo de IL13RA1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13RA1), um polipeptídeo de IL4R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL4R), um polipeptídeo de IL13R α 2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL13R α 2), um polipeptídeo de IL22, um receptor de um polipeptídeo de IL22 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL22), um polipeptídeo de IL22R α 1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL22R α 1), um polipeptídeo de IL10R β 2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL10R β 2), um polipeptídeo de IL33, um receptor de um polipeptídeo de IL33, um polipeptídeo de IL1RL1 (por exemplo, um ED de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de EGF, um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de TGF α , um receptor de um polipeptídeo de TGF α , um polipeptídeo de EGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EGFR), um polipeptídeo de MMP9, um polipeptídeo de FGF (por exemplo, polipeptídeo de FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10, FGF11, FGF12,

FGF13, FGF14, FGF15, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF22, ou FGF23), um receptor de um polipeptídeo de FGF, um polipeptídeo de FGFR (por exemplo, polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ou FGFR4L1), um ECD de um polipeptídeo de FGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ou FGFR4L1), um polipeptídeo de EGF, um receptor de um polipeptídeo de EGF, um polipeptídeo de neuregulina (por exemplo, um polipeptídeo de neuregulina de isoforma I, II, III, IV, V, ou VI), um receptor de um polipeptídeo de neuregulina, um polipeptídeo de HER (por exemplo, polipeptídeo de HER1, HER2, HER3, ou HER4), um ECD de um polipeptídeo de HER (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de HER1, HER2, HER3 ou HER4), um polipeptídeo de EpCAM (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de EpCAM), um polipeptídeo de CD20 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD20), um ligante de um polipeptídeo de CD20, um polipeptídeo de CD19 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD19), um ligante de um polipeptídeo de CD19, um polipeptídeo de CGRP (por exemplo, um polipeptídeo de α -CGRP ou um polipeptídeo de β -CGRP), um receptor de um polipeptídeo de CGRP, um receptor de um polipeptídeo de α -CGRP, um receptor de um polipeptídeo de β -CGRP, um polipeptídeo de CALCRL (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CALCRL), um polipeptídeo de RAMP (por exemplo, polipeptídeo de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um ECD de um polipeptídeo de RAMP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de RAMP1, RAMP2 ou RAMP3), um polipeptídeo de IGF (por exemplo, um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um receptor de um polipeptídeo de IGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IGF-1 ou IGF-2), um polipeptídeo de IGFR (por exemplo, um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um ECD de um polipeptídeo de IGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IGFR1 ou IGFR2), um polipeptídeo de IGFBP

(por exemplo, polipeptídeo de IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5 ou IGFBP6), um polipeptídeo de VEGF (por exemplo, polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ou PGF), um receptor de um polipeptídeo de VEGF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, ou PGF), um polipeptídeo de VEGFR (por exemplo, um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um ECD de um polipeptídeo de VEGFR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de VEGFR1, VEGFR2 ou VEGFR3), um polipeptídeo receptor de FLT1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo receptor de FLT1), um polipeptídeo de IL36 (por exemplo, polipeptídeo de IL36A, IL36B ou IL36G), um receptor de um polipeptídeo de IL36 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de IL36A, IL36B ou IL36G), um polipeptídeo de IL36R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL36R), um polipeptídeo de IL1R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R1), um polipeptídeo de IL1R2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL1R2), um polipeptídeo de IL1RL1 (um ECD de um polipeptídeo de IL1RL1), um polipeptídeo de IL18R1 (um ECD de um polipeptídeo de IL18R1), um polipeptídeo de toxina bacteriana, um polipeptídeo de exotoxina, um polipeptídeo de endotoxina, um polipeptídeo de neurotoxina *Botulinum*, um polipeptídeo de toxina *Tetanus*, um polipeptídeo de toxina *Staphylococcal*, um polipeptídeo de CD52 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD52), um ligante de um polipeptídeo de CD52, um polipeptídeo de SIGLEC10, um polipeptídeo de PCSK9, um receptor de um polipeptídeo de PCSK9, um polipeptídeo de LDLR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LDLR), um polipeptídeo de CEA (por exemplo, um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e ou CD66f), um ECD de um polipeptídeo de CEA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e ou CD66F), um polipeptídeo de BAFF, um receptor de um poli-

peptídeo de BAFF, um polipeptídeo de TRAF (por exemplo, polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, TRAF7), um receptor de um polipeptídeo de TRAF (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5), um polipeptídeo de BCMA, um ECD de um polipeptídeo de BCMA, um polipeptídeo de SOST, um receptor de um polipeptídeo de SOST, um polipeptídeo de LRP (por exemplo, um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um ECD de um polipeptídeo de LRP (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LRP5 ou LRP6), um polipeptídeo de DLL (por exemplo, um polipeptídeo de DLL4), um receptor de um polipeptídeo de DLL, um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, polipeptídeo de JAG1 ou JAG), um receptor de um polipeptídeo de Jagged (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de JAG1 ou JAG), um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ou NOTCH4), um ligante de um polipeptídeo de NOTCH (por exemplo, um ligante de um polipeptídeo de NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 ou NOTCH4), um polipeptídeo de VWF, um receptor de um polipeptídeo de VWF, um polipeptídeo de Fator VIII, um receptor de um polipeptídeo de Fator VIII, um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de receptor GP1b de plaqueta), um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$), um polipeptídeo de IL2, um receptor de um polipeptídeo de IL2, um polipeptídeo de IL2R (por exemplo, um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um ECD de um polipeptídeo de IL2R (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL2R α , IL2R β ou IL2R γ), um polipeptídeo de TGF β , um receptor de um polipeptídeo de TGF β , um polipeptídeo de Decorina, um polipeptídeo de EIF3I, um polipeptídeo de LTBP1, um polipeptídeo de TGF β R1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de TGF β R1), um polipeptídeo de YWHAE, um polipeptídeo de IgE, um receptor ou um polipeptídeo de IgE, um

polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um polipeptídeo de FcεRI ou FcεRII), um ECD de um polipeptídeo de receptor de Fc (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de FcεRI ou FcεRII), um polipeptídeo de KLK (por exemplo, polipeptídeo de KLK1, KLK2, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK7, KLK8, KLK9, KLK10, KLK11, KLK12, KLK13, KLK14, ou KLK15), um polipeptídeo de Rankl, um receptor de um polipeptídeo de Rankl, um polipeptídeo de RANK (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de RANK), um polipeptídeo de TSLP, um receptor de um polipeptídeo de TSLP, um polipeptídeo de CRLF2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CRLF2), um polipeptídeo de IL7Rα (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL7Rα), um polipeptídeo de S1P, um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um polipeptídeo de CD3γ, um polipeptídeo de CD3δ, ou um polipeptídeo de CD3ε), um ECD de um polipeptídeo de CD3 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD3γ, um polipeptídeo de CD3δ, ou um polipeptídeo de CD3ε), um polipeptídeo de CD80, um receptor de um polipeptídeo de CD80, um polipeptídeo de CD28 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CD28), um polipeptídeo de CTLA-4 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de CTLA-4), um polipeptídeo de GnRH, um receptor de um polipeptídeo de GnRH, um polipeptídeo de GnRHR (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de GnRHR), um polipeptídeo de ICAM (por exemplo, polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um receptor de um polipeptídeo de ICAM (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4 ou ICAM-5), um polipeptídeo de JAM-A, um receptor de um polipeptídeo de JAM-A, um polipeptídeo de LFA-1 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de LFA-1), um polipeptídeo de Nav1.7, um polipeptídeo de C5 (por exemplo, um polipeptídeo de C5a ou C5b), um receptor de um polipeptídeo de C5 (por exemplo, um receptor de um polipeptídeo de C5a ou C5b), um polipeptídeo de C5aR (por exemplo,

um ECD de um polipeptídeo de C5aR), um polipeptídeo de C5L2 (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de C5L2), um polipeptídeo de IL17, um receptor de um polipeptídeo de IL17, um polipeptídeo de IL17RA (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RA), um polipeptídeo de IL17RC (por exemplo, um ECD de um polipeptídeo de IL17RC), um polipeptídeo de EPO, um polipeptídeo de somatoestatina, um polipeptídeo de GLP1 e um polipeptídeo de glucagon.

28. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo alvo é um polipeptídeo canino, um polipeptídeo felino ou um polipeptídeo equino.

29. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo compreende um anticorpo ou fragmento de anticorpo que se liga a IL31 canina e/ou felina.

30. Polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polipeptídeo de Fc de IgG variante tem afinidade de ligação alterada à proteína A, C1q, CD16, CD32, ou CD64 relativa ao polipeptídeo de Fc de IgG de tipo selvagem.

31. Polipeptídeo caracterizado pelo fato de compreender a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65,

SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, ou SEQ ID NO: 129.

32. Ácido nucleico isolado, caracterizado pelo fato de que codifica o polipeptídeo como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes.

33. Célula hospedeira, caracterizada pelo fato de que compreende o ácido nucleico como definido na reivindicação 32.

34. Célula hospedeira, caracterizada pelo fato de que expressa o polipeptídeo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33.

35. Método de produzir um polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que compreende cultivar a célula hospedeira como definida na reivindicação 33 ou 34 e isolar o polipeptídeo.

36. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o polipeptídeo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 31 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

37. Método de liberar um polipeptídeo a uma espécie de animal de companhia, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o polipeptídeo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou a composição farmacêutica como definida na reivin-

dicação 36 parenteralmente.

38. Método de liberar um polipeptídeo a uma espécie de animal de companhia, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o polipeptídeo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou a composição farmacêutica como definida na reivindicação 36 por uma rotina intramuscular, uma rotina intraperitoneal, uma rotina intracerebrospinal, uma rotina subcutânea, uma rotina intra-arterial, uma rotina intrassinovial, uma rotina intratecal ou uma rotina de inalação.

39. Método de acordo com a reivindicação 37 ou 38, caracterizado pelo fato de que a espécie de animal de companhia é canina, equina ou felina.

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
WT	K	D	T	L	L	A	R	T	E	V	T	C
AH05885	V	V	V	D	L	D	P	E	V	C	I	S
AH05887	M	F	V	D	K	M	T	A	K	C	P	R
AH05888	E	E	E	C	E	N	G	T	V	S	V	I
AH05890	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
AH05891	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
AH05892	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AH05893	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
AH05894	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
AH05896	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AH05895	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
AH05903	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
AH05904	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
AH05908	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
AH05909	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
AH05910	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
AH05911	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
AH05913	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
AH05914	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AH05915	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AH05916	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
WT	P	K	P	K	D	L	L	A	R	T	E	V
AH05927	T	C	V	V	D	L	D	P	E	V	C	I
AH05921	S	M	F	V	D	K	M	T	A	K	C	P
AH05928	R	E	E	C	E	N	G	T	V	S	V	I
AH05933	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
AH05935	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
AH05936	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AH05937	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
AH05926	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
AH05934	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AH05931	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
AH05942	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
AH05939	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
AH05938	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
AH05941	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L

FIG 1A

SASA+FC	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
AH06434	PSVEIFPPKDKD	LLIARTPEVTCVV	VVDLDPEDPEVQ	ISMFVDSKQKCTA	KTCPREECENGT	YRVVSIPIGHCD	MLKGCFTCKVNN	KALPSPERTISK	RGCQAHQPSVY	VLLPSPREELS		
AH06435												
AH06436												
AH06437												
AH06438												
AH06440												
AH06449												
AH06450												
AH06451												
AH06452												
AH06453												
AH06454												
AH06455												
AH06456												
AH06457												
AH06459												
AH06460												
AH06462												
AH06463												
AH06464												
AH06465												
AH06466												

FIG 1B

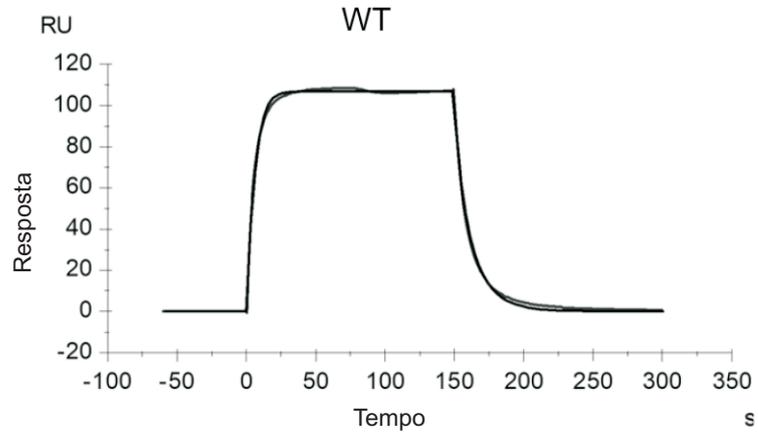


FIG 2A

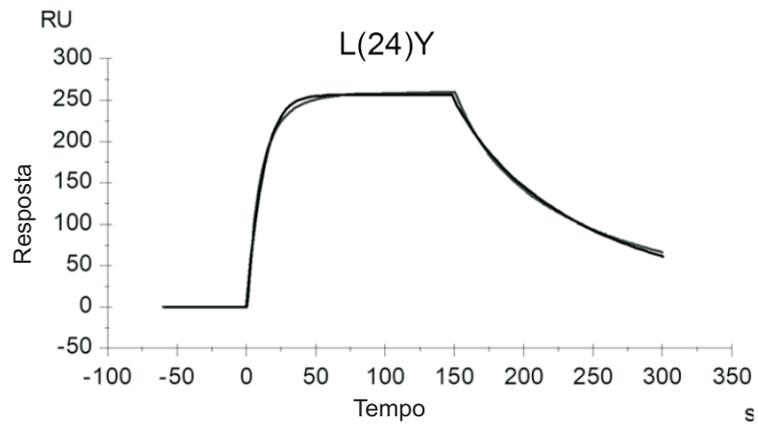


FIG 2B

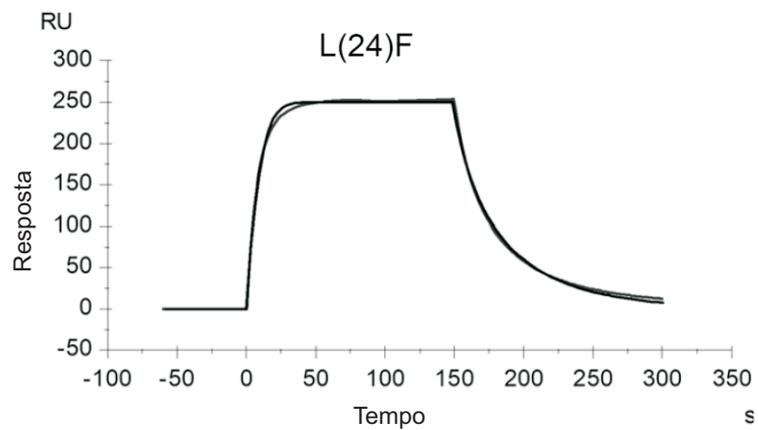


FIG 2C

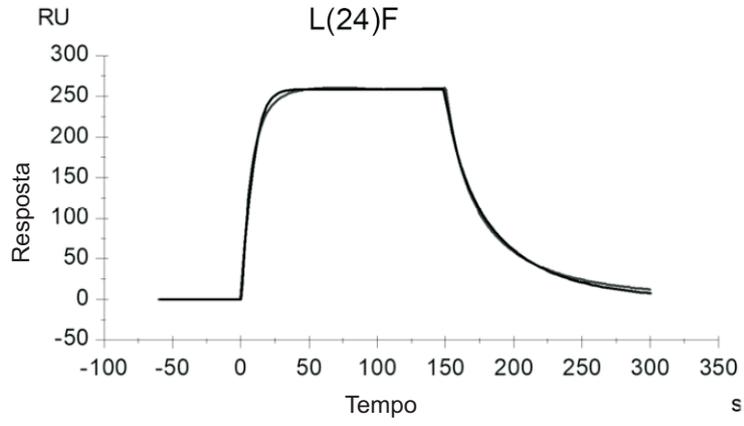


FIG 2D

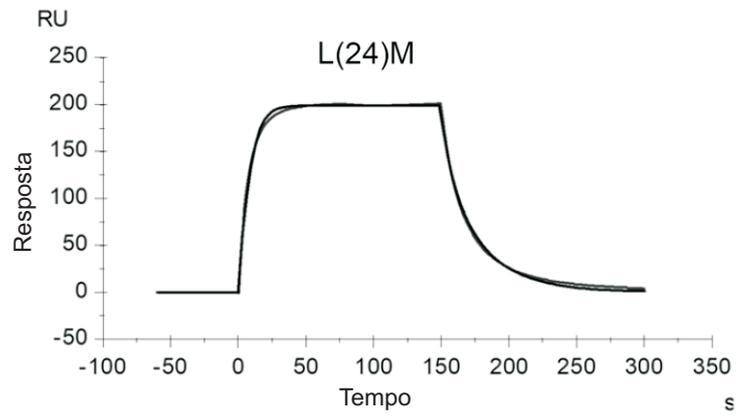


FIG 2E

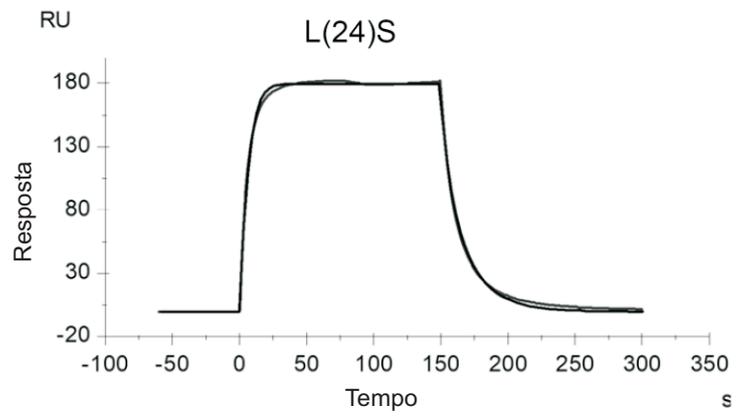
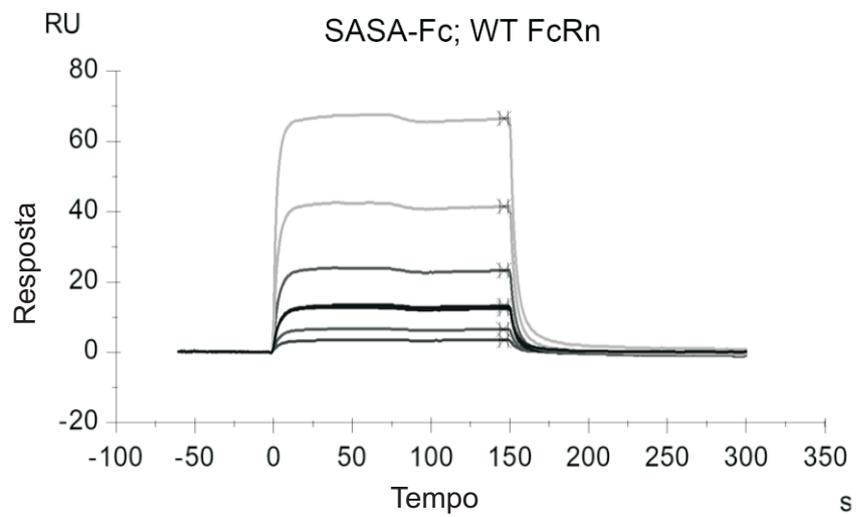
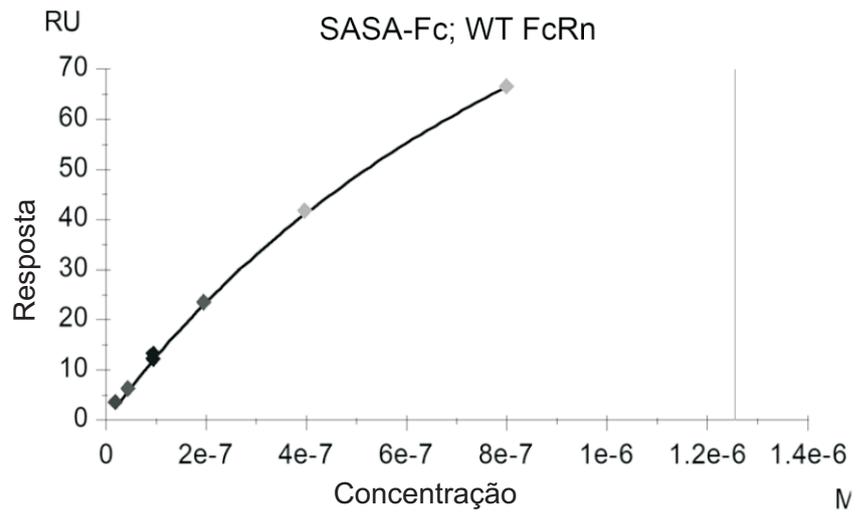
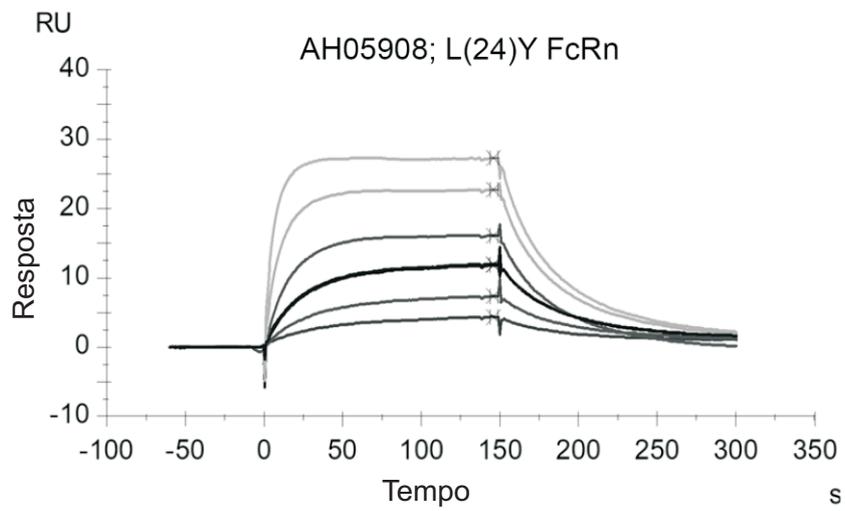
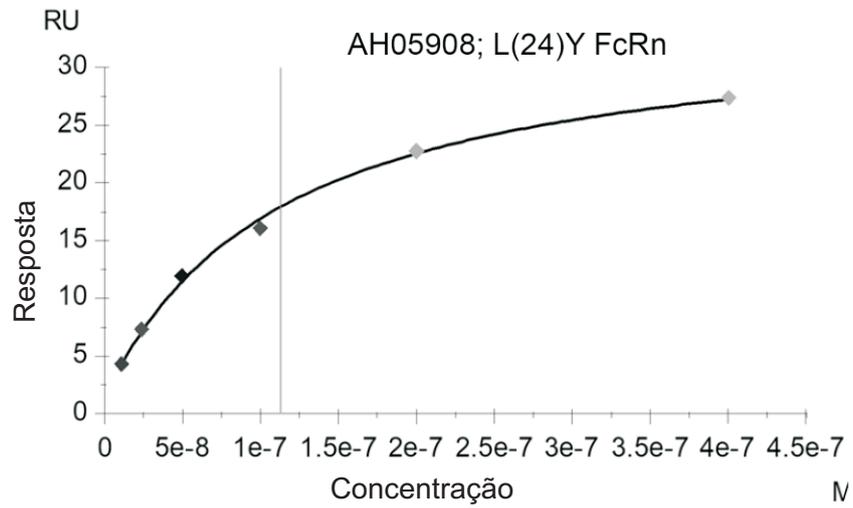


FIG 2F



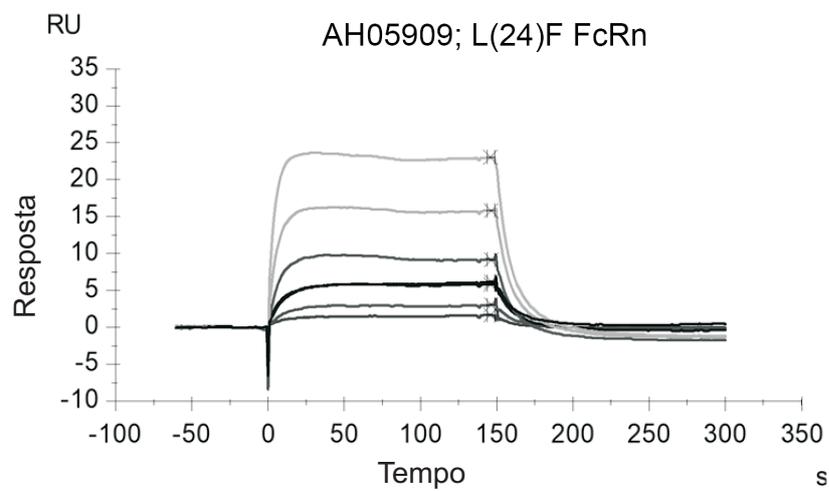
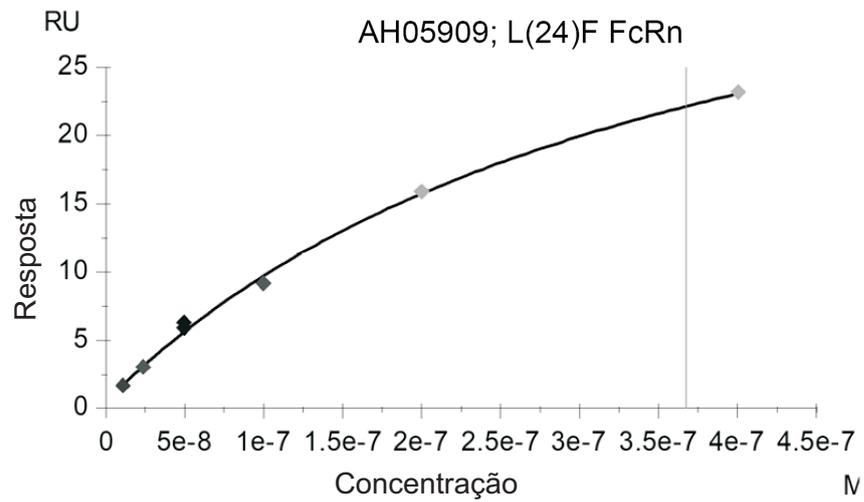
Ligante	Analito	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
SASA-Fc	FcRn	1.25E-06	170.9	0.122

FIG 3



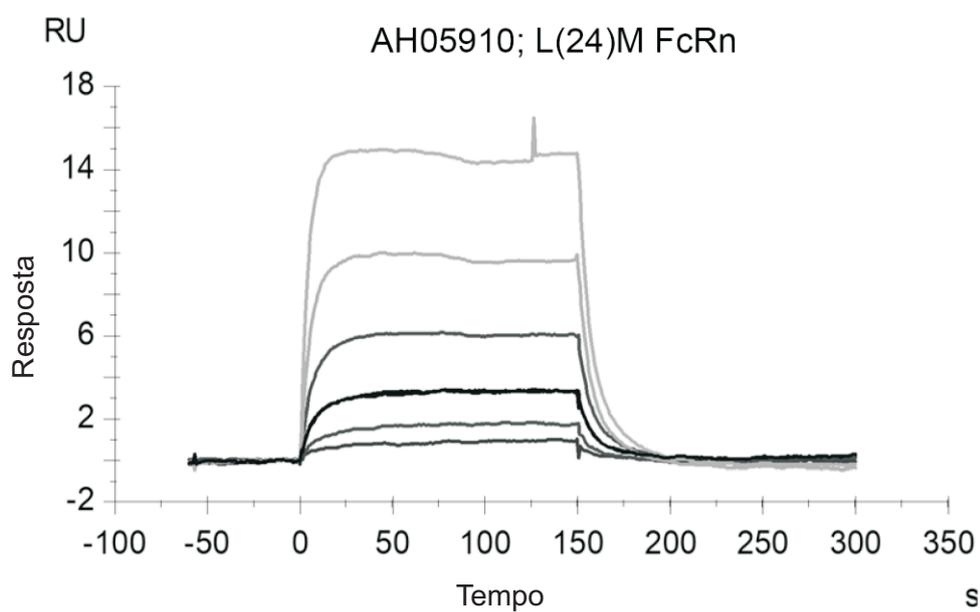
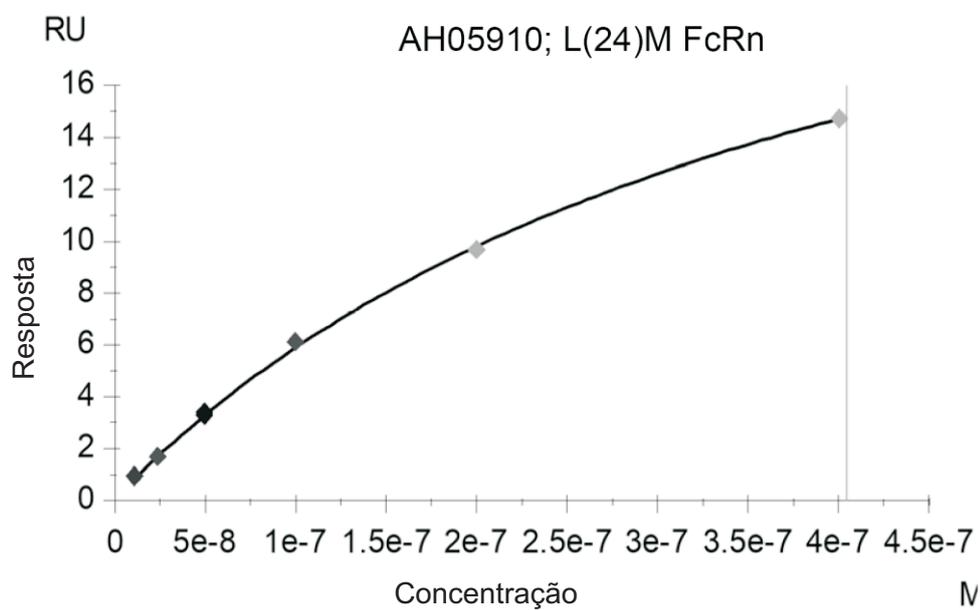
Ligante	Analito	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
AH05908	FcRn	1.13E-07	33.25	0.273

FIG 4



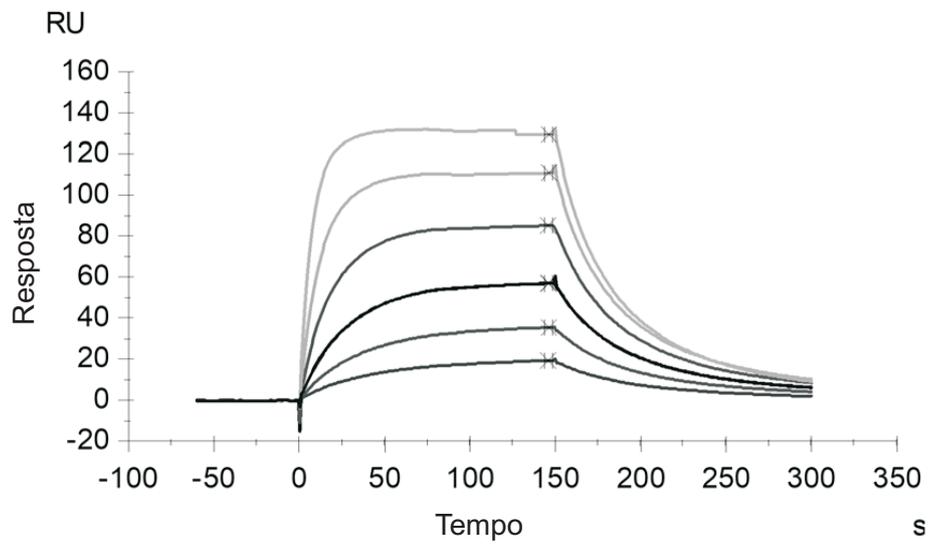
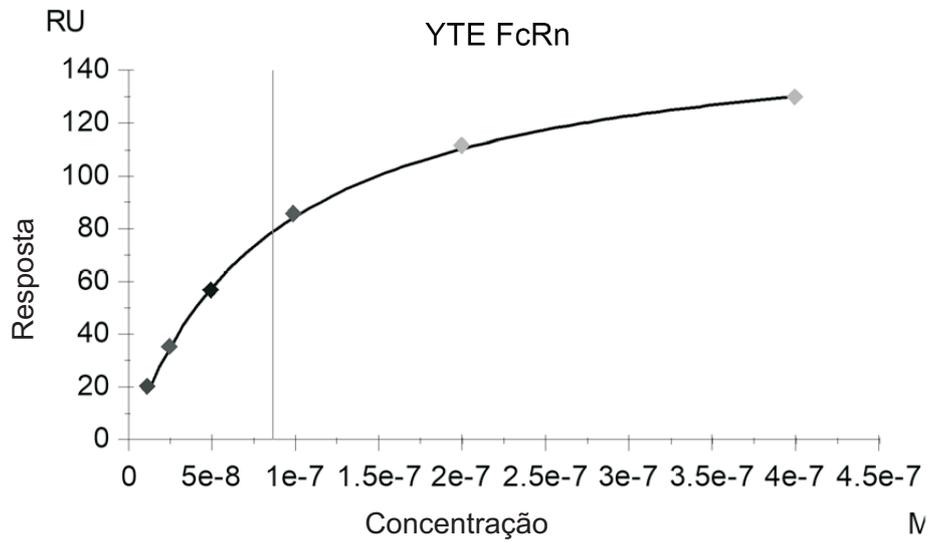
Ligante	Analito	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
AH05909	FcRn	3.67E-07	43.43	0.17

FIG 5



Ligante	Analito	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
AH05910	FcRn	4.06E-07	29.53	0.0215

FIG 6



Ligante	Analito	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
YTE	FcRn	8.62E-08	159	0.492

FIG 7

	40	50	60	70	80	90	100
SEQ ID NO: 33	PKPKD	TLIIART	PEVTCVV	VDLDP	EDPEV	QISW	FVDG
SEQ ID NO: 34	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 35	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 36	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 37	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 38	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 39	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 40	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 41	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 42	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 43	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 44	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 45	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 46	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 47	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SEQ ID NO: 33	170	180	190	200	210	220	230
SEQ ID NO: 34	IDVEW	QNGC	PEP	SKYRT	TFP	QLED	EGSY
SEQ ID NO: 35	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 36	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 37	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 38	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 39	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 40	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 41	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 42	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 43	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 44	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 45	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 46	F	F	F	F	F	F	F
SEQ ID NO: 47	F	F	F	F	F	F	F

SASA-Fc
 SEQ ID NO: 33 1 YOR
 SEQ ID NO: 34 2 YOF
 SEQ ID NO: 35 3 YOY
 SEQ ID NO: 36 4 YOH
 SEQ ID NO: 37 5 YOW
 SEQ ID NO: 38 6 OYR
 SEQ ID NO: 39 7 OYF
 SEQ ID NO: 40 8 OYY
 SEQ ID NO: 41 9 OYH
 SEQ ID NO: 42 10 OYW
 SEQ ID NO: 43 11 YYR
 SEQ ID NO: 44 12 YYF
 SEQ ID NO: 45 13 YYY
 SEQ ID NO: 46 14 YYH
 SEQ ID NO: 47 15 YYW

FIG 8

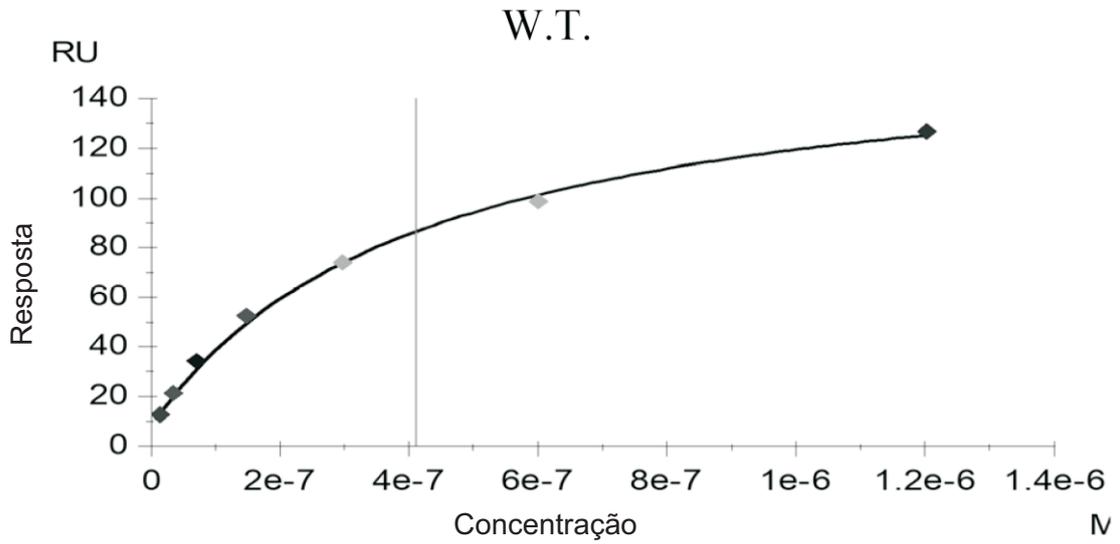


FIG 9

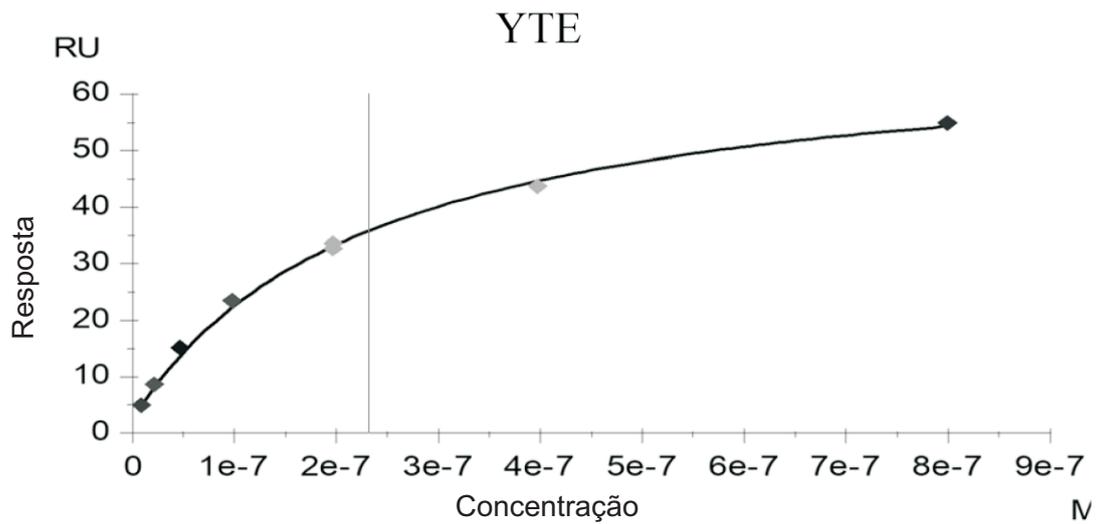


FIG 10

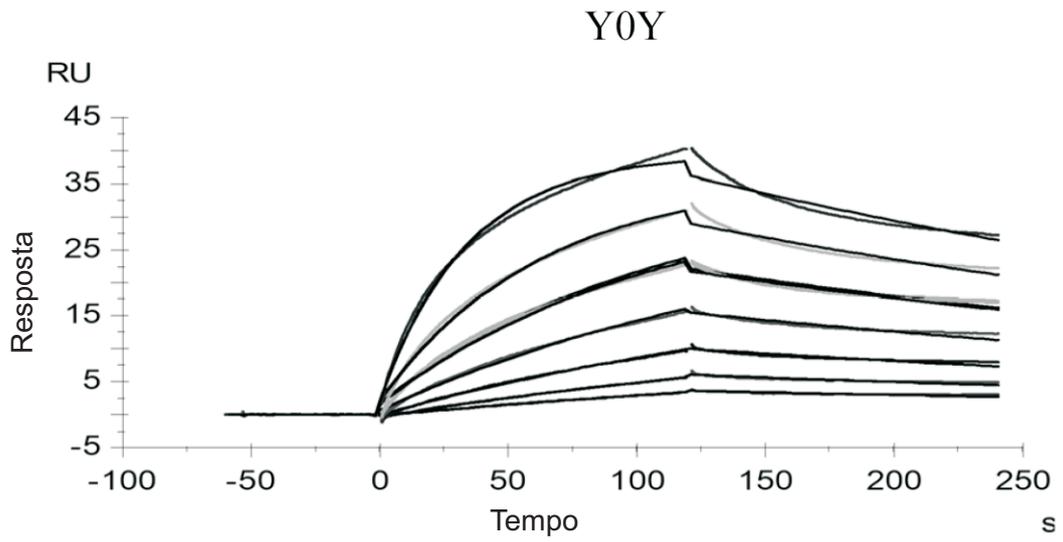


FIG 11

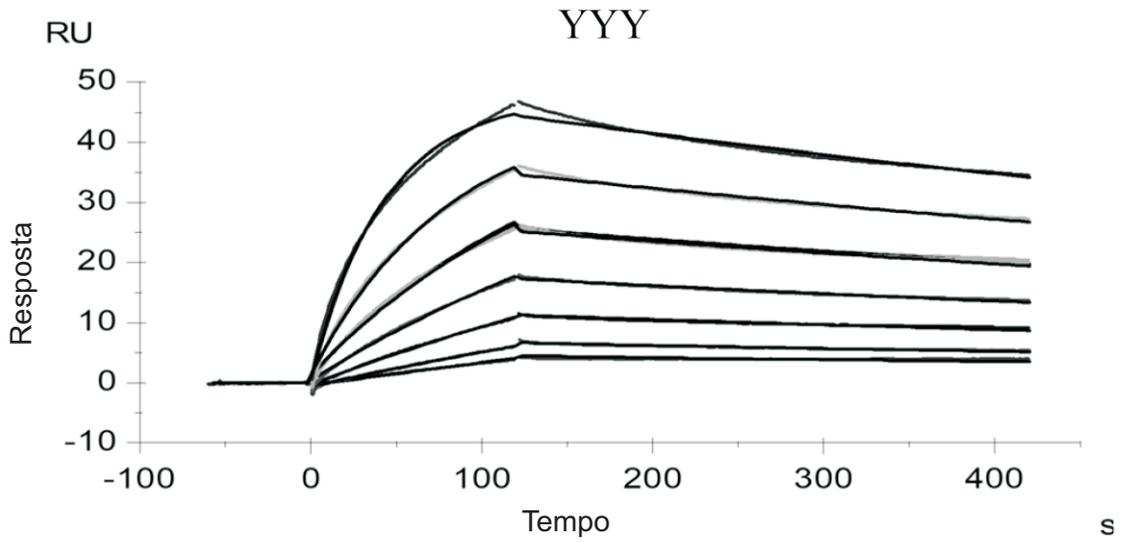


FIG 12

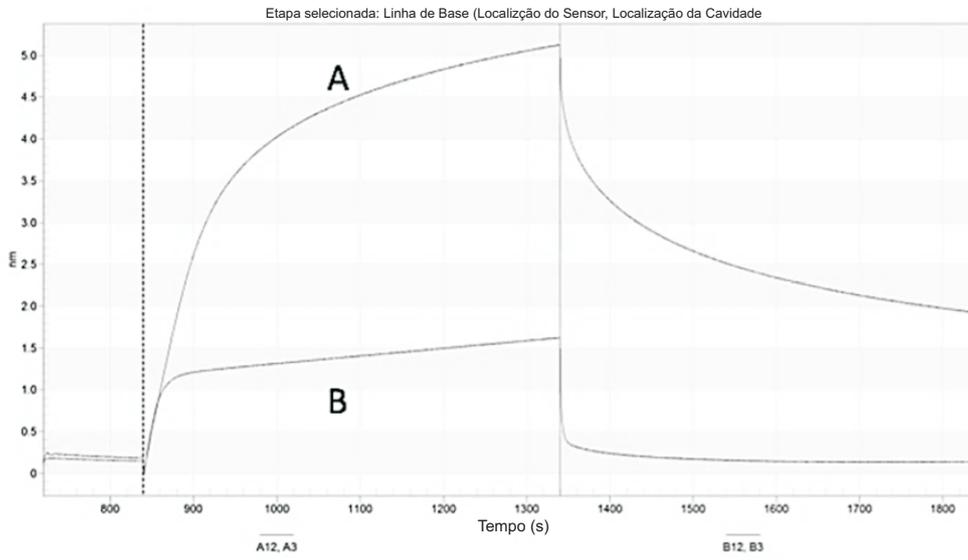


FIG 13

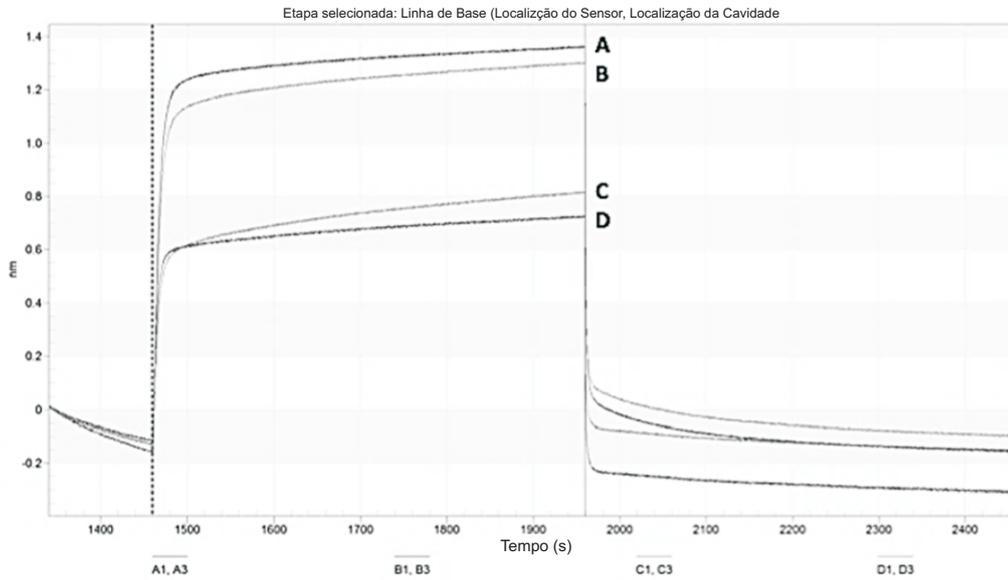


FIG 14

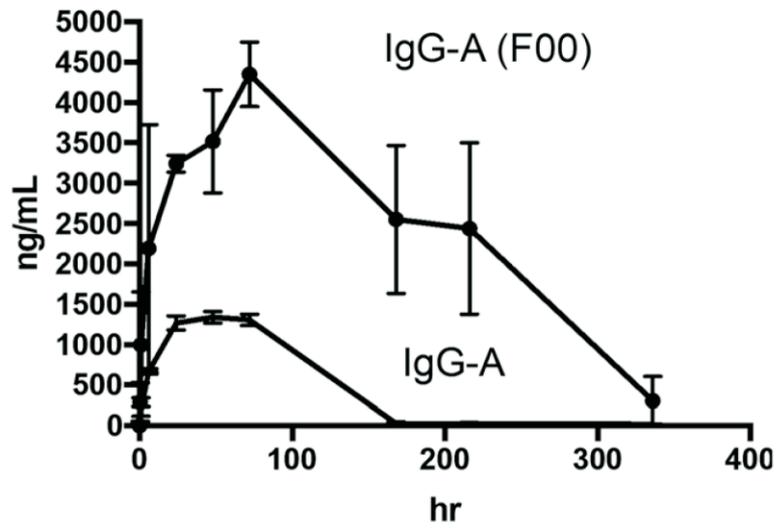


FIG 15

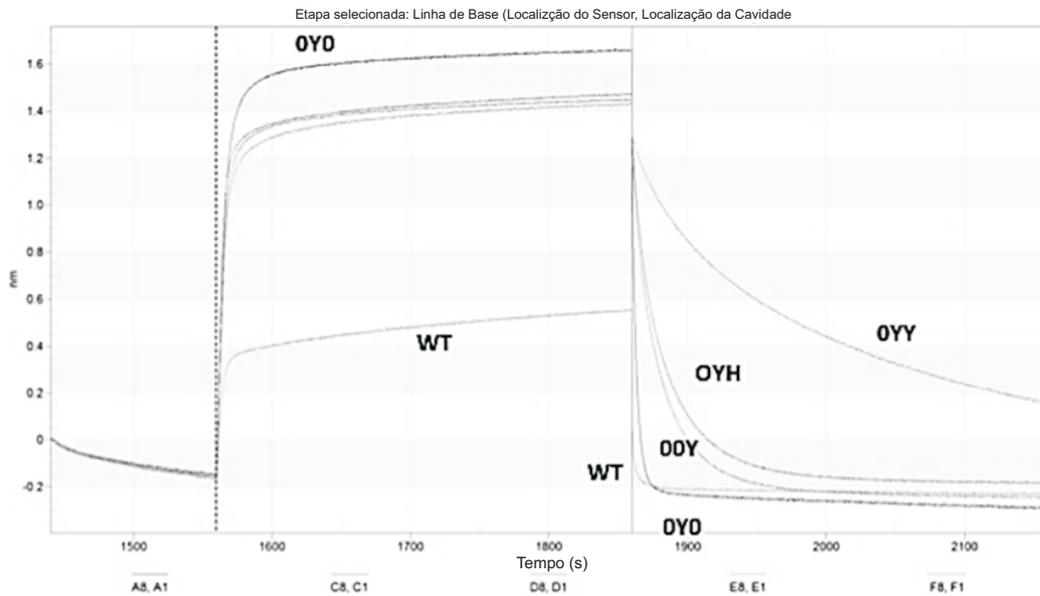


FIG 16

RESUMO

Patente de Invenção: **"VARIANTES FC COM LIGAÇÃO ALTERADA A RECEPTOR FC NEONATAL (FCRN) PARA USO VETERINÁRIO"**.

São fornecidas várias modalidades com relação a polipeptídeos de Fc de IgG variante com atividade de ligação de FcRn alterada. São também fornecidos polipeptídeos e composições farmacêuticas compreendendo os polipeptídeos Fc de IgG variante descritos neste documento. Polipeptídeos compreendendo polipeptídeos de Fc de IgG variante da presente invenção podem ter meia-vida estendida *in vivo*. Tais produtos podem ser usados em métodos para tratar a doença em animais de companhia, tais como caninos, felinos e equinos.

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

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA P252860.txt
- Data de Geração do Código: 12/04/2021
- Hora de Geração do Código: 17:17:03
- Código de Controle:
 - Campo 1: 1C7A5CFAEC255481
 - Campo 2: 700BCE126E71B4B3