SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-136450- -00000-0000
Fecha: 2013-06-05 16:42:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 191

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

21. **EXPEDIENTE No.** 13-136450.

54. **TÍTULO** Una nueva Variante del factor VIII ANTIHEMOFILICO. Con actividad especifica aumentada

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** Baxter International INC. Y. Baxter HEALTHCARE S.A.

DOMICILIO DEERFIELD, ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Y GLATTPARK (OPFIKON), SUIZA, respectivamente.

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ C.C 35.456.344 de Oscaquer.

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

126543-Imprenta Nacional de Colombia-2013

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-136450- -00000-0000
Fecha: 2013-06-05 16:42:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~190~~ 191

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2011/059297	Fecha	2011/11/04
Publicación Internacional No.	WO 2012/061689 A3	Fecha	2012/05/10

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN

UNA NUEVA VARIANTE DEL FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO CON ACTIVIDAD ESPECÍFICA AUMENTADA

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

A61K 038/037

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. BAXTER INTERNATIONAL INC.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois 60015, Estados Unidos de América	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	Deerfield	CORREO ELECTRÓNICO	clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	Illinois	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. LAI	Chee Kong	Malasio
2. STAFFORD	Roddy Kevin	Estadounidense

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	Massachusetts	Littleton	1 Silver Birch Lane, Littleton, Massachusetts 01460, Estados Unidos de América
2. Estados Unidos de América	Massachusetts	Shrewsbury	234 Spring Street, Shrewsbury, Massachusetts 01545, Estados Unidos de América

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555

DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
U.S.A.		US	61/410,437	2010/11/05

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	**No.** 13-0051589 **No.** 13-0053436	**Fecha:** 2013/05/28 **Fecha:** 2013/06/04

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Nombre del Firmante **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia De Páez TP# 23555
C.C 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

SCT\SCT\SDC\ID-AF243439\WPC13936

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios: 25
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 23
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 7
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación correspondiente a la inscripción del cambio del solicitante **IPSEN PHARMA S.A.S.** por **BAXTER INTERNATIONAL INC.**

☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación correspondiente a la inscripción de **BAXTER HEALTHCARE S.A.** como solicitante.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes de **BAXTER INTERNATIONAL INC. y BAXTER HEALTHCARE S.A.**
10. ☒ Tres (3) documentos que legalmente prueban la cesión de los inventores al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☒ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $500.000.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales a 10 por $390.000.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
[X] Patente de invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2. BAXTER HEALTHCARE S.A.			

5	DATOS DEL SOLICITANTE		
PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2. Suiza		Glattpark (Opfikon)	Thurgauerstrasse 130 8152, Glattpark (Opfikon), Suiza
TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD

6	(72) INVENTOR (ES)		
APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD	

7	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA

9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD		
PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 May 2012 (10.05.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/061689 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 38/37 (2006.01) *A61K 35/14* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/059297

(22) International Filing Date:
4 November 2011 (04.11.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/410,437 5 November 2010 (05.11.2010) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **IPSEN PHARMA S.A.S.** [FR/FR]; 65, Quai Georges Gorse, F-92100 Boulogne-billancourt (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LAI, Chee Kong** [MY/US]; 1 Silver Birch Lane, Littleton, MA 01460 (US). **STAFFORD, Roddy, Kevin** [US/US]; 234 Spring Street, Shrewsbury, MA 01545 (US).

(74) Agents: **FEENEY, Alan, F.** et al.; Biomeasure, Incorporated, 27 Maple Street, Milford, Massachusetts 01757-3650 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

(88) Date of publication of the international search report:
4 October 2012

WO 2012/061689 A3

(54) Title: A NEW VARIANT OF ANTIHEMOPHILIC FACTOR VIII HAVING INCREASED SPECIFIC ACTIVITY

(57) Abstract: The present invention is in the field of hemophilia therapy. It relates to a new variant of antihemophilic factor VIII having increased specific activity in comparison to known factor VIII products.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 May 2012 (10.05.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/061689 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 38/37 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/059297

(22) International Filing Date:
4 November 2011 (04.11.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/410,437 5 November 2010 (05.11.2010) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **IPSEN PHARMA S.A.S.** [FR/FR]; 65, Quai Georges Gorse, F-92100 Boulogne-billancourt (FR).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LAI, Chee Kong** [MY/US]; 1 Silver Birch Lane, Littleton, MA 01460 (US). **STAFFORD, Roddy, Kevin** [US/US]; 234 Spring Street, Shrewsbury, MA 01545 (US).

(74) Agents: **FEENEY, Alan, F.** et al.; Biomeasure, Incorporated, 27 Maple Street, Milford, Massachusetts 01757-3650 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

WO 2012/061689 A2

(54) **Title**: A NEW VARIANT OF ANTIHEMOPHILIC FACTOR VIII HAVING INCREASED SPECIFIC ACTIVITY

(57) **Abstract**: The present invention is in the field of hemophilia therapy. It relates to a new variant of antihemophilic factor VIII having increased specific activity in comparison to known factor VIII products.

UNA NUEVA VARIANTE DEL FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO CON ACTIVIDAD ESPECÍFICA AUMENTADA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se encuentra en el campo de los factores de coagulación de la sangre y la hemofilia. Se refiere a nueva variante del factor antihemofílico VIII (FVIII), denominado en la presente descripción rFVIIIv3, que tiene una actividad específica aumentada en comparación con los productos conocidos del factor VIII.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La coagulación de la sangre comienza cuando las plaquetas se adhieren a la pared cortada de un vaso sanguíneo lesionado en un sitio de la lesión. Posteriormente, en una cascada de reacciones reguladas enzimáticamente, las moléculas de fibrinógeno soluble se convierten por la enzima trombina en cadenas insolubles de fibrina que mantienen las plaquetas juntas en un trombo. En cada etapa de la cascada, una variante de precursor se convierte en una proteasa que escinde la siguiente variante de precursor en la serie. Se requieren cofactores en la mayoría de las etapas.

El factor VIII (denominado además factor antihemofílico VIII o FVIII) circula como un precursor inactivo en sangre, unido estrechamente y de forma no covalente al factor de von Willebrand. El factor VIII se activa proteolíticamente por la trombina o factor Xa, que se disocia del factor de von Willebrand y activa su función procoagulante en la cascada. En su forma activa, la variante del factor VIIIa es un cofactor que aumenta la eficiencia catalítica del factor IXa hacia la activación del factor X en diversas órdenes de magnitud.

La clonación de FVIII humano reveló que la variante contiene 2332 aminoácidos organizados dentro de un número de dominios con la secuencia de A1-A2-B-A3-C1-C2 (Vehar y otros, 1984, Nature 312, 337-342; Toole y otros, 1984, Nature 312, 342-347 y Wood y otros, 1984, Nature 312, 330-337). La mayoría de FVIII es heterodimérica en el plasma, y contiene una cadena ligera y varios derivados de la cadena pesada. La estructura heterodimérica es debida a la escisión proteolítica del precursor en la arginina^{1648}, que resulta en cadenas pesadas y ligeras que comprenden A_1-A_2-B y A_3-C_1-C_2, respectivamente. La heterogeneidad dentro la cadena pesada se explica mediante la proteólisis limitada dentro de su dominio B carboxi-terminal.

Para funcionar como un co-factor en la activación del factor X, FVIII requiere proteólisis limitada por el factor Xa o trombina. Esta activación implica la escisión de la arginina en las posiciones

372 y 740 en la cadena pesada y en la posición 1689 en la cadena ligera. Se estableció que, en comparación con el precursor inactivo, el cofactor FVIII activo carece de un fragmento de la cadena ligera de 1649-1689 y del dominio B completo (Mertens *y otros,* 1993).

Las personas con deficiencias en el factor VIII o anticuerpos contra el factor VIII que no se tratan con el factor VIII sufren de sangramiento interno descontrolado que puede causar una variedad de síntomas graves, desde reacciones inflamatorias en las articulaciones hasta una muerte temprana. Los hemofílicos graves, cuyo número es aproximadamente 10,000 en los Estados Unidos, se pueden tratar con la infusión de factor VIII humano, que restaurará la capacidad de coagulación normal de la sangre si se administra con frecuencia y concentración suficiente. La definición clásica del factor VIII, de hecho, es la sustancia presente en el plasma sanguíneo normal que corrige el defecto de la coagulación en el plasma derivado de individuos con hemofilia A.

Diversas preparaciones del factor VIII derivadas de plasma humano de diversos grados de pureza están disponibles en el comercio para el tratamiento de la hemofilia A. Estas incluyen un factor VIII parcialmente purificado derivado de la mezcla de sangre de muchos donantes que se trata con calor y detergente para virus pero que contienen un nivel significativo de variantes antigénicas; un anticuerpo monoclonal purificado del factor VIII que tiene niveles inferiores de impurezas antigénicas y contaminación viral; y factor VIII humano recombinante.

El desarrollo de anticuerpos ("inhibidores" o "anticuerpos de inhibición") que inhiben la actividad del factor VIII es una complicación grave en el manejo de pacientes con hemofilia.

Los aloanticuerpos se desarrollan en aproximadamente el 20% de los pacientes con hemofilia A en respuesta a las infusiones terapéuticas de factor VIII. En pacientes con hemofilia A previamente no tratados que desarrollan inhibidores, el inhibidor generalmente se desarrolla en el primer año de tratamiento. Además, ocasionalmente se desarrollan los anticuerpos (autoanticuerpos) que inactivan el factor VIII en individuos con niveles previamente normales de factor VIII. Si el título de inhibición es suficientemente bajo, se pueden manejar los pacientes aumentando la dosis del factor VIII. Sin embargo, frecuentemente el título de inhibición es tan alto que no se puede sobrecoger por el factor VIII. Una estrategia alternativa es evitar la necesidad por el factor VIII durante la hemostasis normal usando preparaciones concentrados de complejo activado de protrombina (por ejemplo, KONYNE (Cutter Laboratories), FEIBA (Baxter Healthcare), PROPLEX (Baxter Healthcare)) o factor VIIa humano recombinante. Además, debido a que el factor VIII porcino generalmente tiene sustancialmente menos reactividad con inhibidores que el factor VIII humano, se usó una preparación del factor VIII

porcino parcialmente purificada (HYATE: C (IPSEN Pharma)). Muchos pacientes que desarrollaron anticuerpos de inhibición para el factor VIII humano se trataron con éxito con el factor VIII porcino y toleraron dicho tratamiento por largos períodos de tiempo.

Sin embargo, las preocupaciones de salud pública con respecto al riesgo de virus u otros contaminantes transmitidos por la sangre limitaron la utilidad del factor VIII porcino purificado a partir de la sangre porcina. Una variante recombinante del factor VIII porcino por lo tanto se desarrolló, que se denomina "OBI-1" y describe por ejemplo, en WO 01/68109. OBI-1 es un factor FVIII porcino con dominio B parcialmente eliminado. Esta molécula se encuentra actualmente en desarrollo clínico.

Las variantes del factor VIII con dominio B eliminado se conocen por mantener la actividad del procoagulante y cofactor del factor VIII. Además de esto, Mertens y otros (British Journal of Haematology 1993, 85, 133-142) describen variantes recombinantes del factor VIII humano que carecen del dominio B y la secuencia de la cadena pesada que se extiende desde lisina 713 a arginina 740.

Muchos hemofílicos requieren reemplazo diario del factor VIII para prevenir el sangramiento y la artropatía hemofílica deformante resultante. En vista de esto, existe una necesidad de una molécula de factor VIII más potente.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la invención se refiere a una variante del factor VIII (FVIII) aislada, recombinante, con dominio B completa o parcialmente eliminado, la variante de FVIII que está desprovista de una secuencia de hasta 27 aminoácidos correspondientes con los aminoácidos 716 a 742 del factor VIII porcino como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 714 a 740 de sec. con núm. de ident.: 7. Esta secuencia de 27 aminoácidos, NTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPR (sec. con núm. de ident.:10), puede ser parcialmente o completamente eliminado.

En una modalidad, la invención se refiere a una variante de FVIII aislada, recombinante, con dominio B completamente o parcialmente eliminado, la variante de FVIII que está desprovista de una secuencia de hasta 27 aminoácidos correspondientes con los aminoácidos 716 a 742 del factor VIII porcino como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 714 a 740 de sec. con núm. de ident.: 7, donde se pueden eliminar 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos. En otra modalidad se eliminan 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 o 20 aminoácidos. En otra modalidad se eliminan 27, 26, o 25 aminoácidos. En otra

modalidad se eliminan los 27 aminoácidos correspondientes a DIGDYYDNTYEDIPGFLLSGKNVIEPR (sec. con núm. de ident.:10).

En una modalidad, la invención se refiere a una variante de FVIII aislada, recombinante, con dominio B completamente o parcialmente eliminado, la variante de FVIII que está desprovista de una secuencia de hasta 27 aminoácidos correspondientes con los aminoácidos 716 a 742 del factor VIII humano como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 714 a 740 de sec. con núm. de ident.: 8, donde se pueden eliminar 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos. En otra modalidad se eliminan 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 o 20 aminoácidos. En otra modalidad se eliminan 27, 26, o 25 aminoácidos. En otra modalidad se eliminan los 27 aminoácidos correspondientes a NTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPR (sec. con núm. de ident.:11).

En otra modalidad, la invención se refiere a una variante de FVIII porcina aislada, recombinante, con dominio B completamente o parcialmente eliminado, que está desprovista de los 27 aminoácidos correspondientes con DIGDYYDNTYEDIPGFLLSGKNVIEPR (sec. con núm. de ident.:10).

En otra modalidad, la invención se refiere a una variante de FVIII humana aislada, recombinante, con dominio B completamente o parcialmente eliminado, que está desprovista de los 27 aminoácidos correspondientes con NTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPR (sec. con núm. de ident.:11).

En otra modalidad, la invención se refiere a una variante de FVIII canina aislada, recombinante, con dominio B completamente o parcialmente eliminado, que está desprovista de los 27 aminoácidos correspondientes con NIDDYYEDTYEDIPTPLLNENNVIKPR (sec. con núm. de ident.:12).

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un polinucleótido que codifica un polipéptido como se definió en el primer aspecto y las modalidades descritas.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un vector de expresión que comprende un polinucleótido como se definió en el segundo aspecto.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a una célula de mamífero que comprende un vector de expresión como se definió en el tercer aspecto.

En un quinto aspecto, la invención se refiere a un método para producir un FVIII como se definió en el primer aspecto, que comprende las etapas de:

a. Cultivar una célula de mamífero de acuerdo con el cuarto aspecto; y

b. Aislar de la célula de mamífero la variante de FVIII.

Un sexto aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una variante de FVIII como se definió en el primer aspecto.

En un séptimo aspecto, la invención se refiere a un método para tratar un paciente que sufre de hemofilia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la variante de FVIII de acuerdo con el primer aspecto de la invención a un paciente que lo necesita, tratando de ese modo la hemofilia en dicho paciente.

En un octavo aspecto, la invención se refiere a una variante de FVIII de acuerdo con el primer aspecto para usar en el tratamiento de la hemofilia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la cantidad de proteína en µg por dosis requerida de 5 productos de FVIII conocidos (columnas en blanco) y el nuevo rpFVIIIv3 (columna marcada). BDD=dominio B eliminado; FL=longitud completa; u=µ;

Las Figuras 2 a-e son continuaciones de la misma secuencia. La Figura 2a-e muestra una alineación de secuencia entre las secuencias del factor VIII de humano (homo sapiens), cerdo (sus scrofa), ratón (mus musculus) y perro (canis familiaris). Esta alineación de secuencia se toma de HADB (aka HAMSTeRS) 2010, página principal de la Base de datos de mutación en Hemofilia A y un sitio de recursos para el trabajo en el factor VIII (hadb.org.uk). La numeración sigue la secuencia humana y no es idéntica a los números de aminoácidos de las secuencias en el Listado de Secuencias. La secuencia en negrita subrayada doble representa la secuencia que falta en las variantes FVIIIv3 recombinantes de la invención. La secuencia subrayada es la secuencia del dominio B. La secuencia resaltada en gris es la porción del dominio B que se puede retener en las secuencias de FIIIv3 con el dominio B parcialmente eliminado de la invención; y

La Figura 3 muestra el ejemplo típico del perfil de SEC de los estándares de calibración y la regresión lineal de la curva de calibración como se describe en el Ejemplo 5.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS SECUENCIAS

La sec. con núm. de ident.: 1 muestra la secuencia de FVIIIv3 porcino con dominio B parcialmente eliminado;

La sec. con núm. de ident.: 2 muestra la secuencia de un FVIIIv3 humano con dominio B eliminado;

La sec. con núm. de ident.: 3 muestra la secuencia de un FVIIIv3 canino con dominio B eliminado;

La sec. con núm. de ident.: 4 muestra la secuencia del dominio B de FVIII porcino que se puede presentar en una molécula de FVIII con dominio B parcialmente eliminado de la invención (también denominado el "enlazador del dominio B");

La sec. con núm. de ident.: 5 muestra una secuencia de enlace del dominio B del dominio B de FVIII humano que se puede presentar en una molécula de FVIII con dominio B parcialmente eliminado de la invención;

La sec. con núm. de ident.: 6 muestra una secuencia de enlace del dominio B del dominio B de FVIII canino que se puede presentar en una molécula de FVIII con dominio B parcialmente eliminado de la invención;

La sec. con núm. de ident.: 7 muestra la secuencia de aminoácidos del FVIII porcino de longitud completa;

La sec. con núm. de ident.: 8 muestra la secuencia de aminoácidos del FVIII humano de longitud completa;

La sec. con núm. de ident.: 9 muestra la secuencia de aminoácidos del FVIII canino de longitud completa;

La sec. con núm. de ident.:10 muestra la secuencia peptídica 27 correspondiente con los aminoácidos 716 a 742 del factor VIII porcino como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 714 a 740 de la sec. con núm. de ident.: 7;

La sec. con núm. de ident.:11 muestra la secuencia peptídica 27 correspondiente con los aminoácidos 714 a 740 del factor VIII humano como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 714 a 740 de la sec. con núm. de ident.: 8; y

La sec. con núm. de ident.:12 muestra la secuencia peptídica 27 correspondiente con los aminoácidos 714 a 740 del factor VIII canino como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 708 a 734 de la sec. con núm. de ident.: 9.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención se basa en el hallazgo de una variante de una proteína recombinante del factor VIII porcino con el dominio B parcialmente eliminado que contiene una eliminación en particular 27 aminoácidos. Esta variante, que se designa en la presente descripción rpFVIIIv3, demostró que tiene una actividad específica aumentada, en comparación con una proteína similar que contiene la extensión de 27 aminoácidos, a saber, un FVIII porcino recombinante con dominio B parcialmente eliminado que se denomina "OBI-1". OBI-1, su secuencia de aminoácidos y polinucleótidos que codifican OBI-1 se conocen por ejemplo, de US 6,458,563.

La invención se refiere a una variante del factor VIII (FVIII) aislada, recombinante, con dominio B totalmente o parcialmente eliminado, en donde la variante de FVIII está desprovista de una secuencia de aminoácidos correspondientes con aminoácidos 716 a 742 del factor VIII porcino como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 714 a 740 de la sec. con núm. de ident.: 7.

Además, la invención se refiere a una variante del factor FVIII aislada, recombinante, con dominio B totalmente o parcialmente eliminado, la variante de FVIII que está desprovista de una secuencia de 27 aminoácidos correspondiente con los aminoácidos 716 a 742 del factor VIII porcino como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 714 a 740 de la sec. con núm. de ident.: 7, donde se pueden eliminar 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos. En una variante se eliminan 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 o 20 aminoácidos. En otra variante se eliminan 27, 26, o 25 aminoácidos. En la variante rpFVIIIv3, se eliminan los 27 aminoácidos correspondientes con DIGDYYDNTYEDIPGFLLSGKNVIEPR (sec. con núm. de ident.:10).

Además, la invención se refiere a una variante del factor FVIII aislada, recombinante, con dominio B totalmente o parcialmente eliminado, la variante de FVIII que está desprovista de una secuencia de 27 aminoácidos correspondientes con los aminoácidos 714 a 740 del factor VIII humano como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 714 a 740 de la sec. con núm. de ident.: 8, donde se pueden eliminar 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos. En una variante se eliminan 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 o 20 aminoácidos. En otra variante se eliminan 27, 26, o 25 aminoácidos. En una variante FVIIIv3 (rhFVIIIv3) humana, los 27 aminoácidos correspondientes con NTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPR (sec. con núm. de ident.:11) se eliminan.

Además, la invención se refiere a una variante de FVIII aislada, recombinante, con dominio B total o parcialmente eliminado, la variante de FVIII que está desprovista de una secuencia de 27 aminoácidos correspondientes con los aminoácidos 714 a 740 del factor VIII canino como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 708 a 734 de la sec. con núm. de ident.: 9, donde se

pueden eliminar 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos. En una variante se eliminan 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 o 20 aminoácidos. En otra variante se eliminan 27, 26, o 25 aminoácidos. En una variante de FVIIIv3 (rcFVIIIv3), los 27 aminoácidos correspondientes con NIDDYYEDTYEDIPTPLLNENNVIKPR (sec. con núm. de ident.:12) se eliminan

Dichas variantes tienen una actividad específica elevada en comparación con las variantes similares que contienen la secuencia intacta de 27 aminoácidos. Preferentemente, la actividad específica está aumentada en más de 25 % o 30 % o 35 % o 40 % o 45 % o 50 % o 55 % o 60 %.

El término "actividad específica," como se usa en la presente descripción, se refiere a la actividad que corregirá el defecto de la coagulación del plasma deficiente del factor VIII humano. La actividad específica se mide en unidades de actividad de coagulación por miligramo total de la variante del factor VIII en un ensayo estándar en el que el tiempo de coagulación de plasma deficiente de factor VIII humano se compara con el de plasma humano normal. Un ensayo estándar adecuado para medir la potencia de los productos de FVIII, que es aceptado por la FDA para los concentrados de FVIII de alta pureza, se denomina el ensayo de coagulación de una etapa (OSCA; ver Ejemplo 5; Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM., Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests: a presumptive test for hemofilia and a simple one-stage antihemophilic assay procedure, J Lab Clin Med, 1953; 41:637–47; Brand JT, Measurement of factor VIII: a potential risk factor for vascular disease, Arch Pathol Lab Med, 1993; 117:48–51; Preston FE, Kitchen S, Quality control and factor VIII assays, Haemophilia, 1998; 4:651–3; Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico (NCCLS Estados Unidos). Determinación de las actividades coagulantes del factor; directriz aprobada, Documento de NCCLS H-48-A 1997; 17:1–36.). La cantidad de FVIII proteína presente en una muestra se puede medir *por ejemplo* por SEC HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento de exclusión por tamaño).

Una unidad de actividad de factor VIII es la actividad presente en un mililitro de plasma humano normal. En el ensayo, cuanto más corto el tiempo de formación del coágulo, mayor la actividad del factor VIII que se ensaya. El factor VIII porcino tiene actividad de coagulación en un ensayo de factor VIII humano.

En línea con la presente invención, los términos "proteína" y "polipéptido" se están usando indistintamente.

Estar "desprovisto de una secuencia de aminoácidos correspondientes con los aminoácidos 716 a 742 como se representa en la Figura 2" significa que los aminoácidos 716 y 742, así como los aminoácidos entre estas posiciones, se eliminan, *es decir* no se incluyen, en la variante de FVIII de la invención. Esta extensión de aminoácidos consta así de 27 aminoácidos, de la cual están desprovistas las variantes de FVIII de la invención.

Las variantes del factor VIII de la invención se designan globalmente en la presente descripción "variante(s) de FVIII" o "FVIIIv3" o "rFVIIIv3". Pueden ser de porcino, humano, canino, murino o de cualquier otro origen, que sea adecuado para la terapia humana o animal. La Figura 2 representa una alineación de secuencias de VIII de origen humano, porcino, murino y canino.

La secuencia eliminada en las variantes de FVIII de la invención se resalta en negrita y subrayado doble. Esta extensión de aminoácidos se puede identificar para las variantes de FVIII de otras especies por aquel con experiencia en la materia mediante la alineación de las secuencias de FVIII de especies adicionales con, *por ejemplo,* la secuencia porcina o humana y tomando los aminoácidos que se corresponden con los aminoácidos 716 a 742 como en la Figura 2 de la presente solicitud de patente.

Las modalidades de la invención se refieren a las variantes de FVIII de origen porcino, humano o canino.

En una modalidad, la variante de FVIII de acuerdo con la invención comprende la secuencia de sec. con núm. de ident.:1, o una variante de ella que comprende una secuencia siendo al menos 90% idéntica a la sec. con núm. de ident.: 1. Se entiende que la variabilidad del 10% se refiere a las secuencias fuera de la extensión de aminoácidos eliminada, *es decir,* que la variante está completamente desprovista de DIGDYYDNTYEDIPGFLLSGKNVIEPR (sec. con núm. de ident.:10), una secuencia de aminoácidos correspondientes con los aminoácidos 716 a 742 del factor VIII porcino como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 714 a 740 de la sec. con núm. de ident.: 7.

En una modalidad adicional, la variante de FVIII de la invención comprende la secuencia de sec. con núm. de ident.:2, o una variante de ella que comprende una secuencia siendo al menos 90% idéntica a la sec. con núm. de ident.: 2. Otra vez, se entiende que la variante está completamente desprovista de una secuencia de aminoácidos NTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPR (sec. con núm. de ident.:11), correspondientes con los aminoácidos 714 a 740 del factor VIII humano como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 714 a 740 de sec. con núm. de ident.: 8.

En aún una modalidad adicional, la variante de FVIII de la invención comprende la secuencia sec. con núm. de ident.:3, o una variante de ella que comprende una secuencia siendo al menos 90% idéntica con la sec. con núm. de ident.: 3. Otra vez, la variante se entiende que está completamente desprovista de una secuencia de aminoácidos NIDDYYEDTYEDIPTPLLNENNVIKPR (sec. con núm. de ident.:12) correspondiente con los aminoácidos 714 a 740 del factor VIII canino como se representa en la Figura 2 o aminoácidos 708 a 734 de la sec. con núm. de ident.: 9.

Las variantes de FVIII de la invención pueden comprender además las secuencias que son al menos 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8 o 99.9% idénticas a las secuencias de las sec. con núms. de ident.: 7, 8 o 9.

Para determinar el por ciento de identidad de dos polipéptidos/proteínas, las secuencias de aminoácidos se alinean para propósitos de comparación óptima (por ejemplo, pueden introducirse interrupciones en la secuencia de una primera secuencia de aminoácidos para la alineación óptima con una segunda secuencia de aminoácidos). Los residuos de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos correspondientes se comparan después. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo residuo de aminoácido que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El por ciento de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (*es decir,* % de identidad=# de posiciones idénticas/# total de posiciones (*por ejemplo,* (posiciones superpuestas)×100).

La determinación del por ciento de identidad entre dos secuencias se puede lograr usando un algoritmo matemático. Un ejemplo preferido, no limitativo de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de dos secuencias es el algoritmo de Karlin y Altschul (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 87:2264–2268, modificado como en Karlin y Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 90:5873–5877. Dicho algoritmo se incorpora en los programas NBLAST y XBLAST de Altschul, *y otros* (1990) J. Mol. Biol. 215:403–410. Las búsquedas de nucleótidos en BLAST se pueden realizar con el programa NBLAST, puntuación=100, longitud de palabra=12 para obtener las secuencias de nucleótidos homólogas a unas moléculas de ácido nucleico de la invención. Las búsquedas de variantes en BLAST se pueden realizar con el programa XBLAST, puntuación=50, longitud de palabra=3 para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a una variante de moléculas de la invención. Para obtener las alineaciones de interrupción para propósitos de comparación, se puede utilizar Gapped BLAST como se describe en Altschul *y otros* (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389–3402. Como

alternativa, PSI-Blast se puede usar para realizar una búsqueda interactiva que detecta las relaciones de distancia entre las moléculas. Cuando se utilizan los programas BLAST, Gapped BLAST, y PSI-Blast, pueden usarse los parámetros predeterminados de los respectivos programas (*por ejemplo,* XBLAST y NBLAST). Otro ejemplo preferido, ejemplo no limitativo de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de secuencias es el algoritmo de Myers y Miller, (1988) CABIOS 4:11–17. Dicho algoritmo se incorpora en el programa ALIGN (versión 2.0) que es parte del paquete de programa de alineación de secuencias GCG. Cuando se utiliza el programa ALIGN para comparar secuencias de aminoácidos, una tabla de residuo de peso PAM120, una penalización de longitud de interrupción de 12, y una penalización por interrupción de 4 se pueden usar Aún, otro algoritmo útil para identificar regiones de similitud y alineación de secuencia local es el algoritmo FASTA como se describe en Pearson y Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 85:2444–2448. Al utilizar el algoritmo FASTA para la comparación de secuencias de nucleótidos o aminoácidos, una tabla de residuos de peso PAM120 puede, por ejemplo, usarse con un valor de k-tupla de 2.

El por ciento de identidad entre dos secuencias puede determinarse usando técnicas similares a las descritas anteriormente, con o sin permitir interrupciones. En el cálculo del por ciento de identidad, sólo se cuentan las coincidencias exactas.

La variante de FVIII de la invención puede ser con el dominio B parcial o totalmente eliminado. Esto significa que, o bien se elimina el dominio B completo, o se retiene una parte del dominio B en la variante de FVIII. La parte del dominio B que permanece (retenida), por ejemplo, se selecciona de los 20, 15, 12, 10 o 5 aminoácidos N-terminales y los 20, 15, 12, 10 o 5 aminoácidos C-terminales del dominio B, fusionados entre sí en el marco.

Por tanto, preferentemente, en las variantes de FVIII con dominio B parcialmente eliminado de la invención, están siendo eliminadas porciones significativas del dominio B de aproximadamente 900 aminoácidos. En modalidades de la invención, menos de 5% o menos de 4% o menos de 3% o menos de 2% o menos de 1% del dominio B permanece presente en las variantes de FVIII.

En modalidades de la invención, la porción que permanece del dominio B se selecciona de una secuencia que consiste en la sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.:5 o sec. con núm. de ident.: 6.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un polinucleótido que codifica una proteína/polipéptido como se describió anteriormente. Un polinucleótido puede ser una molécula de ARN o ADN cuya secuencia de nucleótidos encarna codificar la información a una célula

huésped de la secuencia de aminoácidos de la variante de la invención, de acuerdo con las relaciones conocidas del código genético.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un vector de expresión que comprende un polinucleótido como se describió anteriormente.

Un "vector de expresión" es un elemento de ADN, frecuentemente de estructura circular, que tiene la capacidad de replicarse de forma autónoma en una célula huésped deseada, o de integrarse en un genoma de la célula huésped y que posee además ciertas características bien conocidas que permiten la expresión de un ADN de codificación insertado en la secuencia del vector en el sitio adecuado y en la orientación adecuada. Dichas características pueden incluir, pero no se limitan a, una o más secuencias del promotor para dirigir la iniciación de la transcripción del ADN de codificación u otros elementos de ADN tales como potenciadores, sitios de poliadenilación y similares, todo según se conoce en la materia. El término "vector de expresión" se usa para designar tanto un vector que tiene una secuencia de codificación de ADN que se expresa insertado dentro de su secuencia, como un vector que tiene elementos de requisito para el control de la expresión dispuestos de tal modo con respecto a un sitio de inserción que puede servir para expresar cualquier ADN de codificación insertado en el sitio, todo según se conoce en la materia. Así, por ejemplo, un vector que carece de un promotor puede convertirse en un vector de expresión mediante la inserción de un promotor combinado con un ADN de codificación. Un vector de expresión, como se usa en la presente descripción, puede ser además un vector viral.

La expresión de las variantes recombinantes de FVIII de la invención se lleva a cabo preferentemente en cultivos celulares de mamíferos.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere a una célula de mamífero que comprende un vector de expresión como se describió anteriormente. Por ejemplo, las células CHO (ovario de hámster chino) y células BHK (células de riñón de hámster recién nacido) son células de mamífero que son células huésped adecuadas en el contexto de la presente invención.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, un método para producir una variante de FVIII de la invención comprende las etapas de:

a. Cultivar una célula de mamífero como se describió anteriormente; y

b. Aislar de la célula de mamífero la variante de FVIII.

En una modalidad, el método comprende además la etapa de

c. Formular la variante del factor VIII junto con excipientes adecuados en una composición farmacéutica.

Los excipientes adecuados para la administración humana o animal son, por ejemplo, los compuestos farmacéuticos de estabilización, conservantes, vehículos de entrega, y/o vehículos de transporte. Una formulación adecuada para los productos del factor VIII es por ejemplo, descrito en el documento WO 03/080108, que se incorpora como referencia en la presente descripción.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una variante de FVIII de la invención.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para tratar un paciente que sufre de deficiencia del factor VIII que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la variante de FVIII de la invención a un paciente que lo necesita, tratando de este modo la deficiencia del factor VIII en dicho paciente.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente descripción, significa el nivel de FVIII en el plasma de un paciente que tiene deficiencia del factor VIII, que recibió una composición farmacéutica de la variante de FVIII, que es suficiente para exhibir una mejoría medible o efecto protector en el paciente (por ejemplo, para detener el sangramiento). Los pacientes que tienen deficiencia de FVIII son típicamente pacientes con hemofilia A congénita pero incluyen además aquellos individuos diagnosticados con "hemofilia adquirida", una afección en la que los que no son hemofílicos congénitos espontáneamente desarrollan anticuerpos de inhibición a su FVIII, creando una grave deficiencia de FVIII.

La invención se refiere además a una variante de FVIII de la invención para uso en el tratamiento de la deficiencia de factor VIII.

El tratamiento puede tomar la forma de una única administración intravenosa de la composición o la administración periódica o continua durante un período prolongado de tiempo, según se requiera. Preferentemente, la administración de la variante de FVIII es por vía intravenosa.

La "deficiencia del factor VIII," como se usa en la presente descripción, incluye la deficiencia en la actividad de coagulación causada por la producción del factor VIII defectuoso, por inadecuada o ninguna producción del factor VIII, o por la inhibición parcial o total del factor VIII por los inhibidores. La hemofilia A es un tipo de deficiencia del factor VIII que resulta de un defecto en un gen ligado al cromosoma X y se codifica la ausencia o deficiencia de la variante del factor VIII.

Las variantes de FVIII de la invención se usan para tratar el sangramiento descontrolado debido a deficiencia del factor VIII (*por ejemplo,* hemorragia intraarticular, intracranial, o gastrointestinal) en los hemofílicos.

En una modalidad de la invención, la deficiencia de factor VIII es la hemofilia A.

En otra modalidad, la deficiencia de factor VIII es la hemofilia adquirida.

En una modalidad, la deficiencia de factor VIII se trata en pacientes que tienen anticuerpos desarrollados contra FVIII humano.

Como se mencionó anteriormente, las variantes de FVIII de la invención tienen la actividad específica aumentada. Por lo tanto, es posible administrar cantidades reducidas de la variante de FVIII para tratar la deficiencia de VIII de acuerdo con la presente invención. Las cantidades de la variante de FVIII se pueden reducir en al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% en comparación con la terapia con un producto de FVIII que no contiene la eliminación de hasta 27 aminoácidos de la invención.

Reducir la cantidad de la terapia de la variante de FVIII tiene la ventaja de la inmunogenicidad reducida esperada, *es decir,* se espera que la probabilidad de generación de anticuerpos de inhibición contra la terapia de reemplazo de FVIII en el paciente se reduzca significativamente.

En una forma de modalidad, una variante del factor VIII de la invención se administra en una cantidad de no más que 200 µg/dosis o 150 µg/dosis o 145 µg/dosis o 140 µg/dosis o 136 µg/dosis o 130 µg/dosis.

Habiendo descrito ahora completamente esta invención, se apreciará por aquellos con experiencia en la materia que la misma se puede realizar dentro de una amplia variedad de parámetros equivalentes, concentraciones y condiciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención y sin experimentación indebida.

Aunque esta invención se ha descrito en relación con modalidades específicas, se entenderá que es capaz de modificaciones adicionales. Esta solicitud pretende cubrir cualquier variación, usos o adaptaciones de la invención que siguen, en general, los principios de la invención y se incluyen tales desviaciones de la presente descripción que están dentro de la práctica conocida o habitual en la materia a la que pertenece la invención y que pueden aplicarse a las características esenciales anteriormente expuestas como sigue el alcance de las reivindicaciones anexas.

Todas las referencias citadas en la presente descripción, incluyendo artículos de revistas o resúmenes, solicitud de patente de Estados Unidos o extranjera publicadas o inéditas, patentes de Estados Unidos o extranjeras concedidas o cualquier otra referencia, se incorporan en su totalidad como referencia en la presente descripción, incluyendo todos los datos, tablas, figuras y textos presentados en las bibliografía citada. Además, el contenido completo de las referencias citadas dentro de las referencias citadas en la presente descripción se incorpora también en su totalidad como referencia.

La referencia a etapas de métodos conocidos, etapas de métodos convencionales, métodos conocidos o métodos convencionales no es de ningún modo una admisión de que cualquier aspecto, descripción o modalidad de la presente descripción se describe, enseña o sugiere en la materia relevante.

La descripción anterior de las modalidades específicas revelará así totalmente la naturaleza general de la invención que otros pueden, aplicando el conocimiento dentro de la experiencia de la materia (incluyendo los contenidos de las referencias citadas en la presente descripción), modificar fácilmente y/o adaptar para diversas solicitudes tales modalidades específicas, sin experimentación indebida, sin apartarse del concepto general de la presente descripción. Por lo tanto, tales adaptaciones y modificaciones pretenden que estén dentro del significado de una variedad de equivalentes de las modalidades descritas, basadas en la enseñanza y la orientación presentada en la presente descripción. Se debe entender que la fraseología o terminología en la presente descripción es para el propósito de descripción y no de limitación, tal que la terminología o fraseología de la presente especificación se debe interpretar por el técnico con experiencia a la luz de las enseñanzas y orientaciones presentadas en la presente descripción, en combinación con el conocimiento de un experto en la materia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Expresión de FVIII porcino recombinante con dominio B eliminado parcialmente (OBI-1) y aislamiento de tres variantes de proteínas (rpVIIIv1, v2 y v3)

La expresión de OBI-1 en células BHK se llevó a cabo prácticamente como se describe en US 6,458,563. Se detectaron tres variantes en el material producido (rpVIIIv1, v2 y v3). Las variantes se aislaron y purificaron por cromatografía de intercambio de iones con >95% de pureza. Para la purificación, se usó un sistema AKTA Explorer (AKTA Explorer 10, GE Healthcare Lifesciences # 17-5167-01) usando una columna de intercambio de iones semi-preparativa MonoQ HR10/10 (ahora Mono Q 10/100 GL ,GE Healthcare Lifesciences # 17-5167-01). La elución se llevó a cabo en un gradiente con los dos tampones siguientes:

Tampón A: 10 mM TRIS, pH 7.0, 0.01% polisorbato 80

Tampón B: Tampón A y 1 M cloruro sódico.

Las características del método de purificación se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Método de Purificación de la Variante rpFVIII

Método AKTA:	LoopMQ1010	
Flujo:	4 ml/min	
Equilibrio de la Columna	8 CV	
Flujo de carga	4ml/min	
Volumen de la Muestra	40 - 1000 ml	
Lavado de la Columna	10CV	
Gradiente	Volumen de la columna (CV)	%B
	7	45
	4	50
	4	50
	6	52
	4	52
	2	55
	7	60
	1	65
	5	65
	1	70
	5	70
	1	100
	7	100
	1	10
	4	10
Corrida Total	59 CV	
Temp. de la columna	No controlada	

Ejemplo 2: La variante 3 (rpVIIIv3) tiene una actividad específica significativamente superior que las variantes 1 y 2

La actividad específica de cada variante se evaluó dividiendo la potencia evaluada por un ensayo de coagulación de una etapa (OSCA) por la concentración de proteína tal medida por la SEC HPLC según el método. Los métodos OSCA y SEC HPLC se llevaron a cabo como se describe en "Materiales y Métodos" Ejemplo 5.

RESULTADOS

Los resultados para las actividades específicas se indican en la Tabla 2.

Tabla 2: Actividades específicas (método OSCA) para las Variantes Purificadas 1, 2 y 3 obtenidas a partir de dos lotes diferentes de rpFVIII

Muestra basada en SEC	OSCA unidades/ml	%RSD*	Actividad específica unidades/ml	%RSD*
V1 – lote 1	1060	1.5	11956	1.7
V2 – lote 1	715	2.7	17267	3.3
V3 – lote 1	216	1.2	25926	2.8
OBI-1	513	1	18150	1.3
V1 – lote 2	980	1.2	12532	1.5
V2 – lote 2	613	0.6	16089	1.3
V3 – lote 2	280	2.9	19718	4.1
OBI-1	565	4.0	14427	4.4

*desviación estándar relativa

La observación de la actividad específica significativamente superior para la variante 3 en el ensayo de OSCA es distinta y consistente. Dado que el método OSCA es predictivo y representativo para el proceso de coagulación en los seres humanos, se espera que la variante 3 sea un producto de valor significativo. Se espera que el aumento de 1.5-2.0 veces en la potencia reduzca la cantidad de FVIII administrado a los pacientes y por lo tanto podría reducir indirectamente la ocurrencia de efectos secundarios inmunológicos.

Ejemplo 3: Determinación de la secuencia de rpFVIIIv3

La secuencia de v3 purificado se determinó por mapa de péptidos seguido por LCMS (cromatografía líquida espectrometría de masas) y LCMS/MS (cromatografía líquida espectrometría de masas/espectrometría de masas) en un espectrómetro de masas Q-TOF Ultima, corriendo MassLynx 4.0 (Waters Corporation, Milford, Massachusetts).

Aproximadamente 250 µg de la Variante 3 se concentró usando un concentrador Amicon, Centricon YM-10 con un filtro MWCO de 10,000 (Millipore Corporation, Billerica, Massachusetts) hasta un volumen de < 100 µl. Las muestras se mezclaron con 450 µl de tampón 6 M guanidina HCl /0.002 M EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) /0.02 M Tris pH 8 y se transfirieron a tubos de polipropileno de 2.0 ml. 1 M DTT (ditiotreitol) se adicionó a cada muestra a una concentración final de 10 mM y se incubó durante 1 hora a 37 °C. Después de la reducción, se adicionó 2 M yodoacetamida a cada tubo a una concentración final de 20 mM y se incubó durante una hora adicional a temperatura ambiente. Las muestras reducidas y alquiladas se transfirieron a casetes de diálisis y se dializaron durante 1 hora contra 1 l de tampón de diálisis

50 mM bicarbonato de amonio que contiene 1.0 M urea, pH 8. Las muestras se dializaron después contra 1 l de tampón de diálisis durante toda la noche a temperatura ambiente mientras se mantenía la agitación constante. Después de la diálisis los volúmenes finales fueron aproximadamente 0.5 ml cada uno. Las muestras se dividieron en dos alícuotas de 125 µg.

Después de la diálisis, la muestra de proteína se contuvo en una matriz que es óptima para la digestión proteolítica con tripsina. La tripsina se adicionó a cada muestra en una relación de enzima a sustrato de 1:20 (p:p), y se incubó durante 8 horas a 37 °C. Todas las muestras se transfirieron a viales de HPLC y analizaron por HPLC-MS.

La proteína reducida y alquilada se inyectó en una columna de fase reversa Vydac C18 (Grace, Deerfield, Illinois). Antes de la inyección de la muestra, una muestra blanco (Fase Móvil A; agua desionizada que contenía 0.2% (v:v) ácido fórmico) se analizó para equilibrar la columna y demostrar la ausencia de picos de interferencia.

La información de la espectrometría de masas se recogió en un espectrómetro de masas Q-TOF API-US o un espectrómetro de masas Q-TOF Ultima (Waters Corporation, Milford, Massachusetts) usando ionización por electrospray (ESI) en el modo de iones positivos. Antes del análisis de la muestra, el espectrómetro de masas se calibró usando un ajuste de 5to orden en los iones fragmento de péptido Glu-fibrinógeno que cubren un intervalo de 175 a 1285 m/z. Para la calibración para aprobar las especificaciones, se requirió un error RMS (media cuadrática) para la masa de los fragmentos de péptidos menos de 5 ppm. Los paquetes de software Masslynx 4.0™ SP2 y SP4 (Waters Corporation, Milford, Massachusetts) se usaron para la adquisición y análisis de los datos.

Tanto los datos de MS como MS/MS se recogieron usando una corrida de cromatografía líquida única (LC). Los escaneos completos de los estudios del espectrómetro de masas (MS) se recogieron a partir de 200-1950 m/z..

Se determinó que la secuencia de rpFVIII corresponde a la sec. con núm. de ident:1. Esta secuencia contiene una eliminación de 27 aminoácidos en comparación con la secuencia de OBI-1.

Ejemplo 4: rpFVIIIv3 tiene una actividad específica superior que otros productos FVIII conocidos.

La actividad específica de rpFVIIIv3 se comparó con tres productos FVIII disponibles en el comercio, es decir, Xynthia® (un FVIII humano recombinante con dominio B eliminado de Wyeth Pharmaceuticals (Filadelfia, Pensilvania), Kogenate FS® (un FVIII humano completo de Bayer Healthcare (Tarrytown, Nueva York)) y Advate® (un FVIII humano completo de Baxter (Westlake

Village, California)), así como con OBI-1 (un FVIII porcino recombinante con dominio B parcialmente eliminado), que está actualmente en desarrollo clínico, y un factor VIII canino con dominio B eliminado (Denise E. Sabatino *y otros,* Recombinant canine B-domain–deleted FVIII exhibits high specific activity and is safe in the canine hemophilia A model, Blood, 12 de noviembre de 2009, Vol. 114, Núm. 20, págs. 4562-4565).

La actividad específica del OBI-1 y rpFVIIIv3 se determinó por los métodos como se describe en el Ejemplo 5.

Los resultados se representan en la Tabla 3 y la Figura 1. Debido a sus actividades específicas aumentadas, se pueden administrar cantidades inferiores de prVIIIv3 por dosis a un paciente. Se espera que esta disminución en la dosis conduzca a una inmunogenicidad reducida, *es decir,* resulta en una probabilidad inferior que los pacientes desarrollen anticuerpos de inhibición.

Tabla 3: Actividades específicas de productos de FVIII en comparación con rpVIIIv3

	Actividad Específica en UI/mg de Proteína	proteína Amt µg/dosis^
Xynthia	7500	400
Kogenate FS	4000	750
Advate	4000	750
OBI-1	11000	273
rpVIIIv3	22000	136
FVIII canino BDD*	34000	88

^proteína Amt= xxxx µg/dosis. Los números que se muestran en la columna para rpVIII3 significan que se requerirá una cantidad de 136 µg por dosis. Una dosis es la cantidad requerida para elevar el nivel de factor VIII sanguíneo de 0% a 100%, es decir, mientras más alta la actividad específica (XXX unidades/mg), se requiere menos cantidad (en términos de µg). Tenga en cuenta que 1 mg = 1000µg. Teniendo en cuenta que una dosis típica es de 3000 unidades por paciente, la cantidad de proteína real requerida= 3000/22000 = 0.136 mg = 136 µg.

*Soportes BDD para el dominio-B y soportes FL para el completo

En conclusión, estos resultados muestran que rpVIIIv3 tiene una actividad específica significativamente superior que los productos probados que se comercializan actualmente, o en desarrollo clínico, para la terapia de reemplazo con FVIII.

Particularmente, es muy sorprendente una eliminación de 27 aminoácidos, presente en rpVIIIv3 pero no en OBI-1, que conduce a un aumento del 50% en la actividad específica (tal como se mide por el ensayo de OSCA).

Ejemplo 5: Materiales y métodos

MÉTODO- OSCA -ENSAYO DE COAGULACIÓN DE UNA ETAPA

1. Diluir el estándar de referencia en el Tampón de Ensayo (10% de plasma deficiente en Factor VIII + tampón Veronal de Owren, por litro, 28 mmol de barbital de sodio y 125 mmol de NaCl, pH 7.35) para la potencia objetivo de 1.0 unidades/ml.
2. Diluir los estándares de verificación, controles de actividad y muestras en Tampón de Ensayo para la potencia objetivo.
3. Cargar el estándar de calibración (referencia) y los reactivos en los pocillos apropiados dentro de un instrumento Symex. (Sysmex CA-1500, Analizador de Coagulación, Dade Behring # B4260-1500 (Siemans Corporation, Deerfield, Illinois)).
4. Cargar el estándar de verificación, controles y muestras en soportes fuera del instrumento Sysmex.
5. La secuencia de ensayo ocurre de forma automática dentro del instrumento como sigue:
    a. 5 ul de la muestra se diluyen en 45 ul de tampón de ensayo dentro del tubo de reacción
    b. 50 ul de plasma deficiente en factor VIII se adicionan al tubo de reacción
    c. 50ul del reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activado Dade Actin FS (fosfátidos de soja purificados en 1.0 X 10^{-4}M activador de ácido elágico, Dade Behring, Liederbach, Alemania) se adicionan al tubo de reacción y se incuba durante 60 segundos.
    d. 50 ul de Cloruro Cálcico (0.025 M, Dade Behring, Liederbach, Alemania) se adicionan al tubo de reacción y se incuba durante 240 segundos.
    e. El tiempo de coagulación se mide hasta un tiempo máximo de 300 segundos.

6. El tiempo de coagulación se correlaciona después con la potencia generada por la curva de calibración del estándar de referencia.

MÉTODO HPLC DE EXCLUSIÓN POR TAMAÑO (SEC)

Un sistema Agilent 1100 (Agilent Technologies, Santa Clara, California) o un sistema de HPLC Bioalliance Waters (Waters Corporation, Milford, Massachusetts) se usó y se usa típicamente para el método de exclusión por tamaño para la determinación de la concentración de proteína. La columna de exclusión por tamaño típica usada fue un Superdex 200 de GE (Superdex 200 10.300 GL, 10 X 300 mm, Catálogo # 17-5175-01 (GE Healthcare Lifesciences, Piscataway, NJ)). Un protocolo general del ensayo es como sigue:

1. Se preparó una fase móvil típica que contenía 400 mM NaCl con 20 mM Tris, pH 7.4 y 0.01% polisorbato 80.
2. La fase móvil se corrió a través del sistema HPLC y la columna se observó hasta el equilibrio de la línea de base.
3. Los estándares se corrieron para establecer la conveniencia del sistema con un tiempo de corrida típico de 30 minutos para cada muestra.
4. Las muestras se cargaron típicamente en un muestreador automático con una temperatura de control de la cámara de 4 °C.
5. Un estándar de calibración de concentraciones conocidas que contienen diversas cantidades de muestras estándares, típicamente de 1, 3, 5, 10 y 25 µg de proteína se cargaron en la columna en volúmenes de entre 10 a 50 µl.
6. Las muestras de concentraciones desconocidas se cargaron además en las columnas típicamente en volúmenes entre 30 a 50 µl
7. El sistema HPLC se programó para correr las muestras de forma automática de acuerdo con el establecimiento de la secuencia.
8. El área del pico de los estándares de calibración y las muestras desconocidas se determinaron basado en la detección de fluorescencia con excitación y emisión a 280nm y 340nm, respectivamente.
9. Una regresión lineal de los estándares de calibración se generó y la concentración de la muestra desconocida se determinó contra esta curva de calibración.

Un ejemplo típico del perfil de la SEC de los estándares de calibración y la regresión lineal de la curva de calibración se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 6: Unión al Factor von Willebrand

El factor von Willebrand (vWF) es una glicoproteína multifuncional que circula en el plasma como una forma multimérica unida con el Factor VIII (complejo FVIII/vWF). El complejo FVIII/FvW sirve para proteger el FVIII unido de la proteólisis temprana en la circulación *in vivo*.

La cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) se usa para caracterizar la unión en los complejos FIII/vWF. Una columna de Superose 6 (Superose 6 10/300GL, GE Healthcare #17-5172-01, velocidad de flujo = 0.5 ml/min) se seleccionó por su biocompatibilidad conocida y límite de exclusión alto de 40 millones de Daltons (tampón de formulación de la Fase Móvil: 2 mM CaCl2, 10 mM Tris, pH 7.0, 300 mM NaCl, 0.01% PSB-80, 11 mM sacarosa, 10 mM citrato trisódico). Las diferencias en el peso molecular entre el factor von Willebrand (dimérica @ ~ 500KD, Fitzgerald Cat# 30C-CP4003U, Lote # A09121050, Monómero Peso Mol. = ~260kD, Conc. = 77 µg/ml) y rpFVIII (~ 160 KD) es suficiente para resolver las dos especies.

La estequiometría de la unión se determinó por titulación de la cantidad constante de vWF con cantidades crecientes de rpFVIII. El perfil de la formación de complejos entre rpFVIII y vWF se determinó a partir del cromatograma de la SEC y la integración de los picos adecuados. La forma soluble de las mezclas resultantes en el sobrenadante se usó para determinar el punto final de la formación de complejos a partir de la titulación con cantidades crecientes de rpFVIII. Los complejos más grandes, estables formados entre rpFVIII y vWF migran a partir del tiempo de retención normal al límite de exclusión de la columna. Cuando ocurre la saturación, se podrán observar cantidades crecientes de rpFVIII no unido en el cromatograma de la SEC. Este método se usa para distinguir las diferencias y similitudes en las propiedades de las variantes.

Ejemplo 7: Cinética de Digestión de Trombina

SDS-PAGE

Las moléculas de Factor VIII porcino recombinante (rpFVIII) son heterodímeros de aproximadamente 160kD compuestos de una cadena ligera de peso molecular 78.5kD (A3-C1-C2, 765-1448) y una cadena pesada con intervalo en el peso molecular de 86.7kD (A1-A2). La cadena pesada de rpFVIII es heterogénea y compuesta de tres variantes principales que se forman después de la secreción de la célula y se pueden escindir por proteasas unidas a membrana de la familia subtilisina designadas PACE (enzima de escisión de aminoácidos básicos pareados).

Similar al factor VIII humano, rpFVIII se transforma en una forma activa por proteólisis limitada a partir de trombina. La activación de trombina de rpFVIII es específica para el sitio de escisión de la cadena pesada en Arg (372)-Ser (373). La región de escisión para la Cadena Ligera en Arg (805)-Ser (806) libera una fracción de péptido pequeña de 40 aminoácidos con intervalo de 765-804 (~4.4kD). La combinación de estas escisiones iniciales por la trombina forma el factor VIII porcino recombinante activado como un heterodímero de subunidades designadas como A1 (~50kD), A2 (~40kD), y A3-C1-C2 (~70kD). Las subunidades escindidas rpFVIII A1 y A3-C1-C2 conservan la unión dependiente de iones de metal divalente, mientras que la subunidad A2 se asocia débilmente con el dímero A1-A3-C1-C2 principalmente por interacciones electrostáticas. En el SDS-PAGE, estas subunidades se muestran como tres bandas distintas. La eficiencia en la conversión del rpFVIII (2 unidades de péptidos) a tres unidades de péptidos es característico de la activación de trombina del producto. Este método distingue la similitud y las diferencias entre las variantes individuales.

Otros dos métodos ortogonales pueden ser y se usaron para mapear la cinética de la digestión de trombina de FVIII. El HPLC de fase reversa desnaturalizante se puede usar; se esperan que sean similares los perfiles de los picos a los del SDS-PAGE. La cromatografía de intercambio aniónico, que conserva la forma nativa de los péptidos se puede usar también.

HPLC de Fase Reversa

Equipo:

1. Serie HPLC 1100: Agilent Technologies, Santa Clara, California, Estados Unidos; Núm. de Modelo 61312A, Núm. de Serie 10907753.
2. Poroshell 5um columna 2.1X75mm: Agilent Technologies, Santa Clara, California, Estados Unidos, Núm. de Parte 660750-909, Núm. de Serie USVV001988

Reactivos:

1. Tampón A: 0.1% TFA (B JT Baker, Phillisburg, NJ, Núm. de Catálogo 94700-00, Núm. de Lote J23J00) en agua
2. Tampón B: 0.1% TFA en Acetonitrilo (JT Baker, Phillisburg, NJ, Núm. de Catálogo 9017-03, Núm. de Lote J38807).

Procedimiento:

1. Equilibrar la columna durante 60 minutos usando 99% de A y 1% de B a 1ml/min.
2. Las inyecciones de la muestra fueron 50 µl en volumen; se usó como control 25 µl del estándar de referencia.
3. Un ejemplo del método usado para correr las muestras se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4:

Inyección	Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
1	0.00	2	99	1
2	2.00	2	99	1
3	3.00	2	64	36
4	3.50	2	64	36
5	4.00	2	61	39
6	5.00	2	61	39
7	5.10	2	58	42
8	6.50	2	58	42
9	6.51	2	56	44
10	7.20	2	56	44
11	7.21	2	40	60
12	8.50	2	40	60
13	8.51	2	10	90
14	9.00	2	10	90
15	9.10	2	99	1
16	10.00	2	99	1

Cromatografía de Intercambio Aniónico

Equipo:

1. HPLC AllianceBio, Waters Corporation, Milford, MA, Estados Unidos; Núm. de Modelo 2796, Núm. de Serie M08BA1199M
2. Columna para proteína Pak Hi Res Q 5um 4.6X100mm: Waters Corporation, Milford, MA, Estados Unidos, Núm. de Parte 186004931, Núm. de Serie 502N112561VE04

Reactivos:

Tampón A:

10mM Tris base (1.211g/l)

2mM Cloruro cálcico (0.588g/l)

0.01% polisorbato 80 (1ml de 10% PS-80/l)

Agua filtrada hasta 1l, pH 7.0

Tampón B:

10mM Tris base (1.211g/l)

2mM Cloruro cálcico (0.588g/l)

0.01% polisorbato 80 (1ml de 10% PS-80/l)

1M Cloruro sódico (58.44g/l)

Agua filtrada hasta 1l, pH 7.0

Procedimiento:

1. Equilibrar la columna durante 60 minutos usando 70% de A y 30% de B a 0.5ml/min
2. Las inyecciones de la muestra fueron 50 µl en volumen; se usó como control 10 µl del estándar de referencia.
3. Un ejemplo del método usado para correr las muestras se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5:

Inyección	Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
1	0.01	0.5	70	30
2	0.50	0.5	70	30
3	3.50	0.5	60	40
4	5.00	0.5	60	40
5	10.00	0.5	30	70
6	10.10	0.5	1	99
7	12.00	0.5	1	99
8	12.10	0.5	70	30
9	17.00	0.5	70	30

El experto en la técnica podría conocer y apreciar que estos y otros métodos se pueden usar para llegar a la comprensión de las proteínas recombinantes del Factor VIII como se describe en la presente descripción.

REIVINDICACIONES

1. Una variante del factor VIII (FVIII) recombinante, aislado, con el dominio B total o parcialmente eliminado, la variante del FVIII está desprovista de una secuencia de aminoácidos correspondiente a los aminoácidos 716 a 742 del factor VIII porcino como se representa en la Figura 2 o los aminoácidos 714 a 740 de la sec. con núm. de ident.: 7

2. La variante del FVIII acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una secuencia que es al menos 90% idéntica a la sec. con núm. de ident.: 1, que está desprovista de la variante de la secuencia de aminoácidos que corresponde a los aminoácidos 716 a 742 del factor VIII porcino como se representa en la Figura 2 o los aminoácidos 714 a 740 de sec. con núm. de ident.: 7.

3. La variante del FVIII acuerdo con la reivindicación 2, en donde dichas variantes comparten al menos 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8 o 99.9% de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1.

4. La variante de FVIII de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dichas variantes comparten 99.5, 99.6, 99.7, 99.8 o 99.9% de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1.

5. La variante de FVIII de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha variante es la sec. con núm. de ident.: 1.

6. Una variante del factor VIII (FVIII) recombinante, aislado, con el dominio B total o parcialmente eliminado, la variante de FVIII está desprovista de una secuencia de aminoácidos correspondiente a los aminoácidos 716 a 742 del factor VIII humano como se representa en la Figura 2 o los aminoácidos 714 a 740 de la sec. con núm. de ident.: 8.

7. La variante del factor VIII de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende una secuencia que es al menos 90% idéntica a la sec. con núm. de ident.: 1, la variante está desprovista de la secuencia de aminoácidos correspondiente a los aminoácidos 716 a 742 del factor VIII porcino como se representa en la Figura 2 o los aminoácidos 714 a 740 de la sec. con núm. de ident.: 8

8. La variante del FVIII de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha variante comparte al menos 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8 o 99.9% de identidad con la sec. con núm. de ident.: 2.

9. La variante del FVIII de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha variante comparte 99.5, 99.6, 99.7, 99.8 o 99.9% de identidad con la sec. con núm. de ident.: 2.

10. La variante del FVIII de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha variante es la sec. con núm. de ident.: 2.

11. La variante del FVIII de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se elimina parcialmente el dominio B de la variante del FVIII y la porción restante del dominio B se selecciona de una secuencia que consiste de sec. con núm. de ident.: 4 o sec. con núm. de ident.: 5.

12. Un polinucleótido que codifica un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

13. Un vector de expresión que comprende un polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 12.

14. Una célula de mamífero que comprende un vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 13.

15. Un método para producir una variante del FVIII de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende las etapas de:

a. Cultivar una célula de mamífero de acuerdo con la reivindicación 14; y

b. Aislar la variante FVIII de la célula de mamífero.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además la etapa de

c. Formular la variante del factor VIII junto con excipientes adecuados en una composición farmacéutica.

17. Una composición farmacéutica que comprende una variante del factor VIII de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

18. Un método para tratar un paciente que sufre de hemofilia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la variante del FVIII de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a un paciente que lo necesita, tratando de ese modo la hemofilia en dicho paciente.

19. Una variante del FVIII de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el uso en el tratamiento de la hemofilia.

20. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, en donde dicha hemofilia es la hemofilia A.

21. El método o uso de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, en donde dicha hemofilia es hemofilia adquirida.

22. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde dicha hemofilia se trata en pacientes que han desarrollados anticuerpos FVIII humanos.

23. El método o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, en donde el factor VIII se administra en una cantidad de no más de 200 µg/dosis o 150 µg/dosis o 140 µg/dosis.

RESUMEN

La presente descripción se encuentra en el campo de la terapia de la hemofilia. Se refiere a una variante nueva del factor VIII antihemofílico que tiene actividad específica aumentada en comparación con productos conocidos del factor VIII.

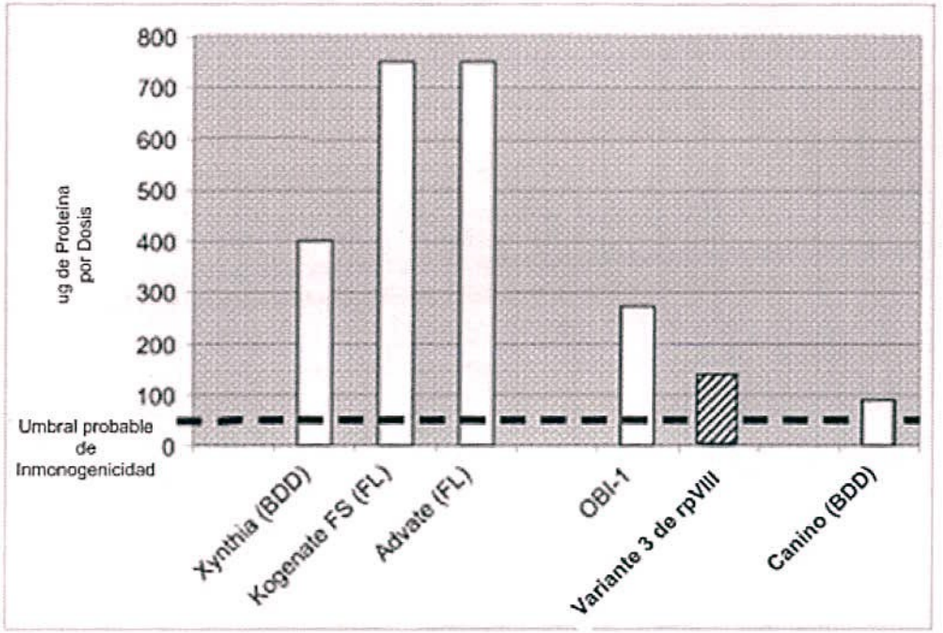

800
700
600
500
400
300
200
100
0
ug de Proteína por Dosis
Umbral probable de Inmonogenicidad
Xynthia (BDD)
Kogenate FS (FL)
Advate (FL)
OBI-1
Variante 3 de rpVIII
Canino (BDD)

Figura 1

```
          1                                                   50
HUMFVIII  ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD .LGELPVDAR FPPRVPKSFP FNTSVVYKKT
PIGFVIII  AIRRYYLGAV ELSWDYRQSE LLRELHVDTR FPATAPGALP LGPSVLYKKT
MURFVIII  AIRRYYLGAV ELSWNYIQSD LLSVLHTDSR FLPRMSTSFP FNTSIMYKKT
CANFVIII  ATRKYYLGAV ELSWDYMQSD LLSALHADTS FSSRVPGSLP LTTSVTYRKT

          51                                                  100
HUMFVIII  LFVEFTDHLF NIAKPRPPWM GLLGPTIQAE VYDTVVITLK NMASHPVSLH
PIGFVIII  VFVEFTDQLF SVARPRPPWM GLLGPTIQAE VYDTVVVTLK NMASHPVSLH
MURFVIII  VFVEYKDQLF NIAKPRPPWM GLLGPTIWTE VHDTVVITLK NMASHPVSLH
CANFVIII  VFVEFTDDLF NIAKPRPPWM GLLGPTIQAE VYDTVVIVLK NMASHPVSLH

          101                                                 150
HUMFVIII  AVGVSYWKAS EGAEYDDQTS QREKEDDKVF PGGSHTYVWQ VLKENGPMAS
PIGFVIII  AVGVSFWKSS EGAEYEDHTS QREKEDDKVL PGKSQTYVWQ VLKENGPTAS
MURFVIII  AVGVSYWKAS EGDEYEDQTS QMEKEDDKVF PGESHTYVWQ VLKENGPMAS
CANFVIII  AVGVSYWKAS EGAEYEDQTS QKEKEDDNVI PGESHTYVWQ VLKENGPMAS

          151                                                 200
HUMFVIII  DPLCLTYSYL SHVDLVKDLN SGLIGALLVC REGSLAKEKT QTLHKFILLF
PIGFVIII  DPPCLTYSYL SHVDLVKDLN SGLIGALLVC REGSLTRERT QNLHEFVLLF
MURFVIII  DPPCLTYSYM SHVDLVKDLN SGLIGALLVC KEGSLSKERT QMLYQFVLLF
CANFVIII  DPPCLTYSYF SHVDLVKDLN SGLIGALLVC KEGSLAKERT QTLQEFVLLF

          201                                                 250
HUMFVIII  AVFDEGKSWH SETKNSLMQD RDAASARAWP KMHTVNGYVN RSLPGLIGCH
PIGFVIII  AVFDEGKSWH SARNDSWTRA MDPAPARAQP AMHTVNGYVN RSLPGLIGCH
MURFVIII  AVFDEGKSWH SETNDSYTQS MDSASARDWP KMHTVNGYVN RSLPGLIGCH
CANFVIII  AVFDEGKSWH SETNASLTQ. .....AEAQH ELHTINGYVN RSLPGLTVCH

          251                                                 300
HUMFVIII  RKSVYWHVIG MGTTPEVHSI FLEGHTFLVR NHRQASLEIS PITFLTAQTL
PIGFVIII  KKSVYWHVIG MGTSPEVHSI FLEGHTFLVR HHRQASLEIS PLTFLTAQTF
MURFVIII  RKSVYWHVIG MGTTPEIHSI FLEGHTFFVR NHRQASLEIS PITFLTAQTL
CANFVIII  KRSVYWHVIG MGTTPEVHSI FLEGHTFLVR NHRQASLEIS PITFLTAQTF

          301                                                 350
HUMFVIII  LMDLGQFLLF CHISSHQHDG MEAYVKVDSC PEEPQLRMK. NNEEAEDYDD
PIGFVIII  LMDLGQFLLF CHISSHHHGG MEAHVRVESC AEEPQLRRK. ADEE.EDYDD
MURFVIII  LIDLGQFLLF CHISSHKHDG MEAYVKVDSC PEESQWQKKN NNEEMEDYDD
CANFVIII  LMDLGQFLLF CHIPSHQHDG MEAYVKVDSC PEEPQLRMK. NNED.KDYDD

          351                                                 400
HUMFVIII  DLTDSEMDVV RFDDDNSPSF IQIRSVAKKH PKTWVHYIAA EEEDWDYAPL
PIGFVIII  NLYDSDMDVV RLDGDDVSPF IQIRSVAKKH PKTWVHYISA EEEDWDYAPA
MURFVIII  DLY.SEMDMF TLDYD.SSPF IQIRSVAKKY PKTWIHYISA EEEDWDYAPS
CANFVIII  GLYDSDMDVV SFDDDSSSPF IQIRSVAKKH PKTWVHYIAA EEEDWDYAPS

          401                                                 450
HUMFVIII  VLAPDDRSYK SQYLNNGPQR IGRKYKKVRF MAYTDETFKT REAIQHESGI
PIGFVIII  VPSPSDRSYK SLYLNSGPQR IGRKYKKARF VAYTDVTFKT RKAIPYESGI
MURFVIII  VPTSDNGSYK SQYLSNGPHR IGRKYKKVRF IAYTDETFKT RETIQHESGL
CANFVIII  GPTPNDRSHK NLYLNNGPQR IGKKYKKVRF VAYTDETFKT REAIQYESGI

          451                                                 500
HUMFVIII  LGPLLYGEVG DTLLIIFKNQ ASRPYNIYPH GITDVRPLYS RRLPKGVKHL
PIGFVIII  LGPLLYGEVG DTLLIIFKNK ASRPYNIYPH GITDVSALHP GRLLKGWKHL
MURFVIII  LGPLLYGEVG DTLLIIFKNQ ASRPYNIYPH GITDVSPLHA RRLPRGIKHV
CANFVIII  LGPLLYGEVG DTLLIIFKNQ ASRPYNIYPH GINYVTPLHT GRLPKGVKHL

          501                                                 550
```

Fig. 2a

```
HUMFVIII  KDFPILPGEI FKYKWTVTVE DGPTKSDPRC LTRYYSSFVN MERDLASGLI
PIGFVIII  KDMPILPGET FKYKWTVTVE DGPTKSDPRC LTRYYSSSIN LEKDLASGLI
MURFVIII  KDLPIHPGEI FKYKWTVTVE DGPTKSDPRC LTRYYSSFIN PERDLASGLI
CANFVIII  KDMPILPGEI FKYKWTVTVE DGPTKSDPRC LTRYYSSFIN LERDLASGLI

          551                                                  600
HUMFVIII  GPLLICYKES VDQRGNQIMS DKRNVILFSV FDENRSWYLT ENIQRFLPNP
PIGFVIII  GPLLICYKES VDQRGNQMMS DKRNVILFSV FDENQSWYLA ENIQRFLPNP
MURFVIII  GPLLICYKES VDQRGNQMMS DKRNVILFSI FDENQSWYIT ENMQRFLPNA
CANFVIII  GPLLICYKES VDQRGNQMMS DKRNVILFSV FDENRSWYLT ENMQRFLPNA

          601                                                  650
HUMFVIII  AGVQLEDPEF QASNIMHSIN GYVFDSLQLS VCLHEVAYWY ILSIGAQTDF
PIGFVIII  DGLQPQDPEF QASNIMHSIN GYVFDSLQLS VCLHEVAYWY ILSVGAQTDF
MURFVIII  AKTQPQDPGF QASNIMHSIN GYVFDSLELT VCLHEVAYWH ILSVGAQTDF
CANFVIII  DVVQPHDPEF QLSNIMHSIN GYVFDNLQLS VCLHEVAYWY ILSVGAQTDF

          651                                                  700
HUMFVIII  LSVFFSGYTF KHKMVYEDTL TLFPFSGETV FMSMENPGLW ILGCHNSDFR
PIGFVIII  LSVFFSGYTF KHKMVYEDTL TLFPFSGETV FMSMENPGLW VLGCHNSDLR
MURFVIII  LSIFFSGYTF KHKMVYEDTL TLFPFSGETV FMSMENPGLW VLGCHNSDFR
CANFVIII  LSVFFSGYTF KHKMVYEDTL TLFPFSGETV FMSMENPGLW VLGCHNSDFR

          701                                                  750
HUMFVIII  NRGMTALLKV SSCDKNTGDY YEDSYEDISA YLLSKNNAIE PRSFSQNSRH
PIGFVIII  NRGMTALLKV YSCDRDIGDY YDNTYEDIPG FLLSGKNVIE PRSFAQNSRP
MURFVIII  KRGMTALLKV SSCDKSTSDY YEEIYEDIPT QLVNENNVID PRSFFQNTNH
CANFVIII  NRGMTALLKV SSCNRNIDDY YEDTYEDIPT PLLNENNVIK PRSFSQNSRH

          751                                                  800
HUMFVIII  PSTRQKQFNA TTIPENDIEK TDPWFAHRTP MPKIQNVSSS DLLMLLRQS.
PIGFVIII  PSASQKQFQT ITSPEDDVE. LDPQSGERTQ ALEELSVPSG DGSMLLGQN.
MURFVIII  PNTRKKKFKD STIPKNDMEK IEPQFEEIAE MLKVQSVSVS DMLMLLGQSH
CANFVIII  PSTKEKQLKA TTTPENDIEK IDLQSGERTQ LIKAQSVSSS DLLMLLGQN.

          801                                                  850
HUMFVIII  PTPHGLSLSD LQEAKYETFS DDPSPGAIDS NNSLSEMTHF RPQLHHSGDM
PIGFVIII  PAPHGSSSSD LQEARNE..A DDYLPGARER NTAPSAAARL RPELHHSAER
MURFVIII  PTPHGLFLSD GQEAIYEAIH DDHSPNAIDS NEGPSKVTQL RPESHHSEKI
CANFVIII  PTPRGLFLSD LREA..TDRA DDHSRGAIER NKGPPEVASL RPELRHSEDR

          851                                                  900
HUMFVIII  VFTPESGLQL RLNEKLGTTA ATELKKLDFK VSSTSNNLI. .STIPSDNLA
PIGFVIII  VLTPEPE... .......... .KELKKLDSK MSSSSDLLKT SPTIPSDTLS
MURFVIII  VFTPQPGLQL RSNKSLETTI EVKWKKLGLQ VSSLPSNLMT .TTILSDNLK
CANFVIII  EFTPEPELQL RLNENLGTNT TVELKKLDLK ISSSSDSLMI SPTIPSDKLA

          901                                                  950
HUMFVIII  AGTDNTSSLG PPSMPVHYDS QLDTTLFGKK SSPLTESGGP LSLSEENNDS
PIGFVIII  AETERTHSLG PPHPQVNFRS QLGAIVLGKN SSHPIGAGVP LGSTEED...
MURFVIII  ATFEKTDSSG PPDMPVHSSS KLSTTAFGKK AYSLVGSHVP LNASEENSDS
CANFVIII  AATEKTGSLG PPNMSVHFNS HLGTIVFGNN SSHLIQSGVP LELSEEDNDS

          951                                                 1000
HUMFVIII  KLLESGLMNS QESSWGKNVS STESGRLFKG KRAHGPALLT KDNALFKVSI
PIGFVIII  .......... HESSLGENVS PVESDGIFEK ERAHGPASLT KDDVLFKVNI
MURFVIII  NILDSTLMYS QESLPRDNIL SIENDRLLRE KRFHGIALLT KDNTLFKDNV
CANFVIII  KLLEAPLMNI QESSLRENVL SMESNRLFKE ERIRGPASLI KDNALFKVNI
```

Fig. 2b

```
          1001                                                1050
HUMFVIII  SLLKTNKTSN NSATNRKTHI DGPSLLIENS PSVWQNI.LE SDTEFKKVTP
PIGFVIII  SLVKTNKARV YLKTNRKIHI DDAALLTENR ASA..... ..........
MURFVIII  SLMKTNKTYN HSTTNEKLHT ESPT.SIENS TTDLQDAILK VNSEIQEVTA
CANFVIII  SSVKTNRAPV NLTTNRKTRV AIPTLLIENS TSVWQDIMLE RNTEFKEVTS

          1051                                                1100
HUMFVIII  LIHDRMLMDK NATALRLNHM SNKTTSSKNM EMVQQKKEGP IPPDAQNPDM
PIGFVIII  .....TFMDK NTTASGLNHV SN..... ..........  ..........
MURFVIII  LIHDGTLLGK NSTYLRLNHM LNRTTSTKNK DIFHRKDEDP IPQDEENTIM
CANFVIII  LIHNETFMDR NTTALGLNHV SNKTTLSKNV EMAHQKKEDP VPLRAENPDL

          1101                                                1150
HUMFVIII  SFFKMLFLPE SARWIQRTHG KNSLNSGQGP SPKQLVSLGP EKSVEGQNFL
PIGFVIII  .......... ...WIKGPLG KNPLSSERGP SPELLTSSGS GKSVKGQSSG
MURFVIII  PFSKMLFLSE SSNWFKKTNG NNSLNSEQEH SPKQLVYLMF KKYVKNQSFL
CANFVIII  SSSKIPFLPD WI....KTHG KNSLSSEQRP SPKQLTSLGS EKSVKDQNFL

          1151                                                1200
HUMFVIII  SEKNKVVVGK GEFTKDVGLK EMVFPSSRNL FLTNLDNLHE NNTHNQEKKI
PIGFVIII  QGRIRVAVEE EELSKG...K EMMLPNSELT FLTNSADVQG NDTHSQGKKS
MURFVIII  SEKNKVTVEQ DGFTKNIGLK DMAFPHNMSI FLTTLSNVHE NGRHNQEKNI
CANFVIII  SE.EKVVVGE DEFTKDTELQ E.IFPNNKSI FFANLANVQE NDTYNQEKKS

          1201                                                1250
HUMFVIII  QEEIEKKETL IQENVVLPQI HTVTGTKNFM KNLFLLSTRQ NVEGSYDGAY
PIGFVIII  REEMERREKL VQEKVDLPQV YTATGTKNFL RNIFHQSTEP SVEGFDGGSH
MURFVIII  QEEIE.KEAL IEEKVVLPQV HEATGSKNFL KDILILGTRQ NISLYE..VH
CANFVIII  PEEIERKEKL TQENVALPQA HTMIGTKNFL KNLFLLSTKQ NVAGLEEQPY

          1251                                                1300
HUMFVIII  APVLQDFRSL NDSTNRTKKH TAHFSKKG.. EEENLEGLGN QTKQIVEKYA
PIGFVIII  APVPQDSRSL NDSAERAETH IAHFSAIR.. EEAPLEAPGN RT.....
MURFVIII  VPVLQNITSI NNSTNTVQIH MEHFFKRRKD KETNSEGLVN KTREMVKNY.
CANFVIII  TPILQDTRSL NDSPHSEGIH MANFSKIR.. EEANLEGLGN QTNQMVERFP

          1301                                                1350
HUMFVIII  CTTRISPNTS QQNFVTQRSK RALKQFRLPL EETELEKRII VDDTSTQWSK
PIGFVIII  .......GPG PRSAVPRRVK QSLKQIRLPL EEIKPERGVV LNATSTRWS.
MURFVIII  ........PS QKNITTQRSK RALGQFRL.. .......... ....STQWLK
CANFVIII  STTRMSSNAS QH.VITQRGK RSLKQFRLSQ GEIKFERKVI ANDTSTQWSK

          1351                                                1400
HUMFVIII  NMKHLTPSTL TQIDYNEKEK GAITQSPLSD CLTRSHSIPQ ANRSPLPIAK
PIGFVIII  .......... .......... .......... .......... ..........
MURFVIII  TINCSTQCII KQIDHSKEMK KFITKSSLSD SSVIK.STTQ TNSSDSHIVK
CANFVIII  NMNYLAQGTL TQIEYNEKEK RAITQSPLSD CSMRNHVTIQ MNDSALPVAK

          1401                                                1450
HUMFVIII  VSSFPSIRPI YLTRVLFQDN SSHLPAAS.. ..YRKKDSGV QESSHFLQGA
PIGFVIII  .......... .......... .......... .ESSPILQGA
MURFVIII  TSAFP...PI DLKRSPFQNK FSHVQASSYI YDFKTKSSRI QESNNFLKET
CANFVIII  ESASPSVRHT DLTKIPSQHN SSHLPASACN YTFRERTSGV QEGSHFLQEA

          1451                                                1500
HUMFVIII  KKNNLSLAIL TLEMTGDQRE VGSLGTSATN SVTYKKVENT VLPKPDLPKT
PIGFVIII  KRNNLSLPFL TLEMAGGQGK ISALGKSAAG PLASGKLEKA VLSSAGLSEA
MURFVIII  KINNPSLAIL PWNMFIDQGK FTSPGKSNTN SVTYKKRENI IFLKPTLPEE
CANFVIII  KRNNLSLAFV TLGITEGQGK FSSLGKSATN QPMYKKLENT VLLQPGLSET

          1501                                                1550
```

Fig. 2c

```
HUMFVIII  SGKVELLPKV HIYQKDLFPT ETSNGSPGHL DLVEGSLLQG TEGAIKWNEA
PIGFVIII  SGKAEFLPKV RVHREDLLPQ KTSNVSCAHG DLGQEIFLQK TRGPVNLNKV
MURFVIII  SGKIELLPQV SIQEEEILPT ETSHGSPGHL NLMKEVFLQK IQGPTKWNKA
CANFVIII  SDKVELLSQV HVDQEDSFPT KTSNDSPGHL DLMGKIFLQK TQGPVKMNKT

          1551                                                1600
HUMFVIII  NRPGKVPFLR VATESSAKTP SKLLDPLAWD NHYGTQIPKE EWKSQEKSPE
PIGFVIII  NRPG..... .......RTP SKLLGPPM.. ........PK EWESLEKSPK
MURFVIII  KRHGES..IK GKTESSKNTR SKLLNHHAWD YHYAAQIPKD MWKSKEKSPE
CANFVIII  NSPGKVPFLK WATESSEKIP SKLLGVLAWD NHYDTQIPSE EWKSQKKSQT

          1601                                                1650
HUMFVIII  KTAFKKKDTI .LSLNACESN HAIAAINEGQ NKPEIEVTWA KQGRTERLCS
PIGFVIII  STALRTKDII SLPLDRHESN HSIAAKNEGQ AETQREAAWT KQGGPGRLCA
MURFVIII  IISIKQEDTI .LSLRPHGNS HSIGA.NEKQ NWPQRETTWV KQGQTQRTCS
CANFVIII  NTAFKRKDTI .LPLGPCENN DSTAAINEGQ DKPQREAMWA KQGEPGRLCS

          1651                                                1700
HUMFVIII  QNPPVLKRHQ REITRTTLQS DQEEIDYDDT ISVEMKKEDF DIYDEDENQS
PIGFVIII  PKPPVLKRHQ RDISLPTFQP EEDKMDYDDI FSTETKGEDF DIYGEDENQD
MURFVIII  QIPPVLKRHQ RELS..AFQS EQEATDYDDA ITIETI.EDF DIYSEDIKQG
CANFVIII  QNPPVSKHHQ REITVTTLQP EEDKFEYDDT FSIEMKREDF DIYGDYENQG

          1701                                                1750
HUMFVIII  PRSFQKKTRH YFIAAVERLW DYGMSSSPHV LRNRAQSGSV PQFKKVVFQE
PIGFVIII  PRSFQKRTRH YFIAAVEQLW DYGMSESPRA LRNRAQNGEV PRFKKVVFRE
MURFVIII  PRSFQQKTRH YFIAAVERLW DYGMSTS.HV LRNRYQSDNV PQFKKVVFQE
CANFVIII  LRSFQKKTRH YFIAAVERLW DYGMSRSPHI LRNRAQSGDV QQFKKVVFQE

          1751                                                1800
HUMFVIII  FTDGSFTQPL YRGELNEHLG LLGPYIRAEV EDNIMVTFRN QASRPYSFYS
PIGFVIII  FADGSFTQPS YRGELNKHLG LLGPYIRAEV EDNIMVTFKN QASRPYSFYS
MURFVIII  FTDGSFSQPL YRGELNEHLG LLGPYIRAEV EDNIMVTFKN QASRPYSFYS
CANFVIII  FTDGSFTQPL YRGELNEHLG LLGPYIRAEV EDNIVVTFKN QASRPYSFYS

          1801                                                1850
HUMFVIII  SLISYEEDQR QGAEPRKNFV KPNETKTYFW KVQHHMAPTK DEFDCKAWAY
PIGFVIII  SLISYFDDQE QGAEPRHNFV QPNETRTYFW KVQHHMAPTE DEFDCKAWAY
MURFVIII  SLISYKEDQ. RGEEPRRNFV KPNETKIYFW KVQHHMAPTE DEFDCKAWAY
CANFVIII  SLISYDEDEG QGAEPRRKFV NPNETKIYFW KVQHHMAPTK DEFDCKAWAY

          1851                                                1900
HUMFVIII  FSDVDLEKDV HSGLIGPLLV CHTNTLNPAH GRQVTVQEFA LFFTIFDETK
PIGFVIII  FSDVDLEKDV HSGLIGPLLI CRANTLNAAH GRQVTVQEFA LFFTIFDETK
MURFVIII  FSDVDLERDM HSGLIGPLLI CHANTLNPAH GRQVSVQEFA LLFTIFDETK
CANFVIII  FSDVDLEKDV HSGLIGPLLI CRSNTLNPAH GRQVTVQEFA LVFTIFDETK

          1901                                                1950
HUMFVIII  SWYFTENMER NCRAPCNIQM EDPTFKENYR FHAINGYIMD TLPGLVMAQD
PIGFVIII  SWYFTENVER NCRAPCHLQM EDPTLKENYR FHAINGYVMD TLPGLVMAQN
MURFVIII  SWYFTENVKR NCKTPCNFQM EDPTLKENYR FHAINGYVMD TLPGLVMAQD
CANFVIII  SWYFTENLER NCRAPCNVQK EDPTLKENFR FHAINGYVKD TLPGLVMAQD

          1951                                                2000
HUMFVIII  QRIRWYLLSM GSNENIHSIH FSGHVFTVRK KEEYKMALYN LYPGVFETVE
PIGFVIII  QRIRWYLLSM GSNENIHSIH FSGHVFSVRK KEEYKMAVYN LYPGVFETVE
MURFVIII  QRIRWYLLSM GNNENIQSIH FSGHVFTVRK KEEYKMAVYN LYPGVFETLE
CANFVIII  QKVRWYLLSM GSNENIHSIH FSGHVFTVRK KEEYKMAVYN LYPGVFETVE

          2001                                                2050
HUMFVIII  MLPSKAGIWR VECLIGEHLH AGMSTLFLVY SNKCQTPLGM ASGHIRDFQI
```

Fig. 2d

```
PIGFVIII   MLPSKVGIWR IECLIGEHLQ AGMSTTFLVY SKECQAPLGM ASGRIRDFQI
MUREVIII   MIPSRAGIWR VECLIGEHLQ AGMSTLFLVY SKQCQIPLGM ASGSIRDFQI
CANFVIII   MLPSQVGIWR IECLIGEHLQ AGMSTLFLVY SKKCQTPLGM ASGHIRDFQI

           2051                                                2100
HUMFVIII   TASGQYGQWA PKLARLHYSG SINAWSTKEP FSWIKVDLLA PMIIHGIKTQ
PIGFVIII   TASGQYGQWA PKLARLHYSG SINAWSTKDP HSWIKVDLLA PMIIHGIMTQ
MUREVIII   TASGHYGQWA PNLARLHYSG SINAWSTKEP FSWIKVDLLA PMIVHGIKTQ
CANFVIII   TASGQYGQWA PKLARLHYSG SINAWSTKDP FSWIKVDLLA PMIIHGIMTQ

           2101                                                2150
HUMFVIII   GARQKFSSLY ISQFIIMYSL DGKKWQTYRG NSTGTLMVFF GNVDSSGIKH
PIGFVIII   GARQKFSSLY ISQFIIMYSL DGRNWQSYRG NSTGTLMVFF GNVDASGIKH
MUREVIII   GARQKFSSLY ISQFIIMYSL DGKKWLSYQG NSTGTLMVFF GNVDSSGIKH
CANFVIII   GARQKFSSLY VSQFIIMYSL DGNKWHSYRG NSTGTLMVFF GNVDSSGIKH

           2151                                                2200
HUMFVIII   NIFNPPIIAR YIRLHPTHYS IRSTLRMELM GCDLNSCSMP LGMESKAISD
PIGFVIII   NIFNPPIVAR YIRLHPTHYS IRSTLRMELM GCDLNSCSMP LGMQNKAISD
MUREVIII   NSFNPPIIAR YIRLHPTHSS IRSTLRMELM GCDLNSCSIP LGMESKVISD
CANFVIII   NIFNPPIIAQ YIRLHPTHYS IRSTLRMELL GCDFNSCSMP LGMESKAISD

           2201                                                2250
HUMFVIII   AQITASSYFT NMFATWSPSK ARLHLQGRSN AWRPQVNNPK EWLQVDFQKT
PIGFVIII   SQITASSHLS NIFATWSPSQ ARLHLQGRTN AWRPRVSSAE EWLQVDLQKT
MUREVIII   TQITASSYFT NMFATWSPSQ ARLHLQGRTN AWRPQVNDPK QWLQVDLQKT
CANFVIII   AQITASSYLS SMLATWSPSQ ARLHLQGRTN AWRPQANNPK EWLQVDFRKT

           2251                                                2300
HUMFVIII   MKVTGVTTQG VKSLLTSMYV KEFLISSSQD GHQWTLFFQN GKVKVFQGNQ
PIGFVIII   VKVTGITTQG VKSLLSSMYV KEFLVSSSQD GRRWTLFLQD GHTKVFQGNQ
MUREVIII   MKVTGIITQG VKSLFTSMFV KEFLISSSQD GHHWTQILYN GKVKVFQGNQ
CANFVIII   MKVTGITTQG VKSLLISMYV KEFLISSSQD GHNWTLFLQN GKVKVFQGNR

           2301                                          2345
HUMFVIII   DSFTPVVNSL DPPLLTRYLR IHPQSWVHQI ALRMEVLGCE AQDLY
PIGFVIII   DSSTPVVNAL DPPLFTRYLR IHPTSWAQHI ALRLEVLGCE AQDLY
MUREVIII   DSSTPMMNSL DPPLLTRYLR IHPQIWEHQI ALRLEILGCE AQQQY
CANFVIII   DSSTPVRNRL EPPLVARYVR LHPQSWAHHI ALRLEVLGCD TQQPA
```

Fig. 2e

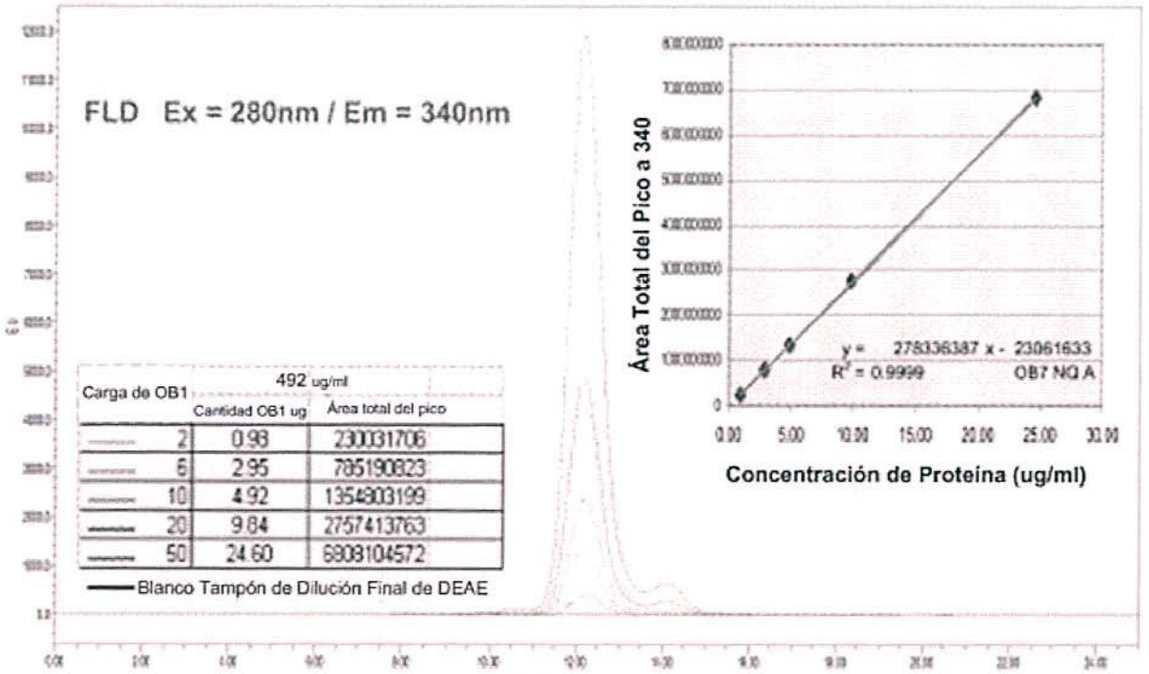

FLD Ex = 280nm / Em = 340nm
492 ug/ml
Carga de OB1
Cantidad OB1 ug
Área total del pico
2 0.98 230031706
6 2.95 785190823
10 4.92 1354903199
20 9.84 2757413763
50 24.60 6808104572
Blanco Tampón de Dilución Final de DEAE
Área Total del Pico a 340
y = 278336387 x - 23061633
R² = 0.9999
OB7 NQA
Concentración de Proteína (ug/ml)
Minutos

Figura 3

Listado de Secuencia

<110> Ipsen Pharma S.A.S.

<120> Una nueva variante del factor VIII antihemofílico con actividad específica aumentada

<130> IPH 021

<160> 12

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 1421
<212> PRT
<213> sus scrofa

<400> 1

Ala Ile Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Arg Gln Ser Glu Leu Leu Arg Glu Leu His Val Asp Thr Arg Phe Pro
20 25 30

Ala Thr Ala Pro Gly Ala Leu Pro Leu Gly Pro Ser Val Leu Tyr Lys
35 40 45

Lys Thr Val Phe Val Glu Phe Thr Asp Gln Leu Phe Ser Val Ala Arg

50 55 60

Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu
65 70 75 80

Val Tyr Asp Thr Val Val Val Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
85 90 95

Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Phe Trp Lys Ser Ser Glu Gly
100 105 110

Ala Glu Tyr Glu Asp His Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys
115 120 125

Val Leu Pro Gly Lys Ser Gln Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu
130 135 140

Asn Gly Pro Thr Ala Ser Asp Pro Pro Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu
145 150 155 160

Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala
165 170 175

Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Thr Arg Glu Arg Thr Gln Asn
180 185 190

Leu His Glu Phe Val Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser
195 200 205

Trp His Ser Ala Arg Asn Asp Ser Trp Thr Arg Ala Met Asp Pro Ala
210 215 220

Pro Ala Arg Ala Gln Pro Ala Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn
225 230 235 240

Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Lys Lys Ser Val Tyr Trp
245 250 255

His Val Ile Gly Met Gly Thr Ser Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu
260 265 270

Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg His His Arg Gln Ala Ser Leu Glu
275 280 285

Ile Ser Pro Leu Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Phe Leu Met Asp Leu
290 295 300

Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His His His Gly Gly
305 310 315 320

Met Glu Ala His Val Arg Val Glu Ser Cys Ala Glu Glu Pro Gln Leu
325 330 335

Arg Arg Lys Ala Asp Glu Glu Glu Asp Tyr Asp Asp Asn Leu Tyr Asp
340 345 350

Ser Asp Met Asp Val Val Arg Leu Asp Gly Asp Asp Val Ser Pro Phe
355 360 365

Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
370 375 380

Tyr Ile Ser Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Ala Val Pro
385 390 395 400

Ser Pro Ser Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Leu Tyr Leu Asn Ser Gly Pro
405 410 415

Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Ala Arg Phe Val Ala Tyr Thr
420 425 430

Asp Val Thr Phe Lys Thr Arg Lys Ala Ile Pro Tyr Glu Ser Gly Ile
435 440 445

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
450 455 460

Phe Lys Asn Lys Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
465 470 475 480

Thr Asp Val Ser Ala Leu His Pro Gly Arg Leu Leu Lys Gly Trp Lys
485 490 495

His Leu Lys Asp Met Pro Ile Leu Pro Gly Glu Thr Phe Lys Tyr Lys
500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ile Asn Leu Glu Lys Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
545 550 555 560

Gln Arg Gly Asn Gln Met Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Gln Ser Trp Tyr Leu Ala Glu Asn Ile Gln

580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Asp Gly Leu Gln Pro Gln Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

Ser Val Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655

Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
660 665 670

Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
675 680 685

Val Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Leu Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Tyr Ser Cys Asp Arg Ser Phe Ala Gln Asn Ser Arg
705 710 715 720

Pro Pro Ser Ala Ser Ala Pro Lys Pro Pro Val Leu Arg Arg His Gln
725 730 735

Arg Asp Ile Ser Leu Pro Thr Phe Gln Pro Glu Glu Asp Lys Met Asp
740 745 750

Tyr Asp Asp Ile Phe Ser Thr Glu Thr Lys Gly Glu Asp Phe Asp Ile
755 760 765

Tyr Gly Glu Asp Glu Asn Gln Asp Pro Arg Ser Phe Gln Lys Arg Thr
770 775 780

Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Gln Leu Trp Asp Tyr Gly Met
785 790 795 800

Ser Glu Ser Pro Arg Ala Leu Arg Asn Arg Ala Gln Asn Gly Glu Val
805 810 815

Pro Arg Phe Lys Lys Val Val Phe Arg Glu Phe Ala Asp Gly Ser Phe
820 825 830

Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Lys His Leu Gly Leu Leu
835 840 845

Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe
850 855 860

Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser
865 870 875 880

Tyr Pro Asp Asp Gln Glu Gln Gly Ala Glu Pro Arg His Asn Phe Val
885 890 895

Gln Pro Asn Glu Thr Arg Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met
900 905 910

Ala Pro Thr Glu Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser
915 920 925

Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu
930 935 940

Leu Ile Cys Arg Ala Asn Thr Leu Asn Ala Ala His Gly Arg Gln Val
945 950 955 960

Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys
965 970 975

Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Val Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys
980 985 990

His Leu Gln Met Glu Asp Pro Thr Leu Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His
995 1000 1005

Ala Ile Asn Gly Tyr Val Met Asp Thr Leu Pro Gly Leu Val Met
1010 1015 1020

Ala Gln Asn Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser
1025 1030 1035

Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His Val Phe Ser
1040 1045 1050

Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Val Tyr Asn Leu Tyr
1055 1060 1065

Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser Lys Val Gly
1070 1075 1080

Ile Trp Arg Ile Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu Gln Ala Gly
1085 1090 1095

Met Ser Thr Thr Phe Leu Val Tyr Ser Lys Glu Cys Gln Ala Pro

1100 1105 1110

Leu Gly Met Ala Ser Gly Arg Ile Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala
1115 1120 1125

Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala Arg Leu His
1130 1135 1140

Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Asp Pro His Ser
1145 1150 1155

Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile His Gly Ile
1160 1165 1170

Met Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser
1175 1180 1185

Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Arg Asn Trp Gln Ser
1190 1195 1200

Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe Gly Asn
1205 1210 1215

Val Asp Ala Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile
1220 1225 1230

Val Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1235 1240 1245

Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys

1250 1255 1260

Ser Met Pro Leu Gly Met Gln Asn Lys Ala Ile Ser Asp Ser Gln

1265 1270 1275

Ile Thr Ala Ser Ser His Leu Ser Asn Ile Phe Ala Thr Trp Ser

1280 1285 1290

Pro Ser Gln Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Thr Asn Ala Trp

1295 1300 1305

Arg Pro Arg Val Ser Ser Ala Glu Glu Trp Leu Gln Val Asp Leu

1310 1315 1320

Gln Lys Thr Val Lys Val Thr Gly Ile Thr Thr Gln Gly Val Lys

1325 1330 1335

Ser Leu Leu Ser Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu Val Ser Ser

1340 1345 1350

Ser Gln Asp Gly Arg Arg Trp Thr Leu Phe Leu Gln Asp Gly His
1355 1360 1365

Thr Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp Ser Ser Thr Pro Val Val
1370 1375 1380

Asn Ala Leu Asp Pro Pro Leu Phe Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His
1385 1390 1395

Pro Thr Ser Trp Ala Gln His Ile Ala Leu Arg Leu Glu Val Leu
1400 1405 1410

Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
1415 1420

<210> 2
<211> 1397
<212> PRT
<213> homo sapiens

<400> 2

Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro

20 25 30

Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys
35 40 45

Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro
50 55 60

Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val
65 70 75 80

Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
85 90 95

Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala
100 105 110

Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val
115 120 125

Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn
130 135 140

Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser
145 150 155 160

His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu
165 170 175

Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu
180 185 190

His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp
195 200 205

His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser
210 215 220

Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
225 230 235 240

Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His
245 250 255

Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu
260 265 270

Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile
275 280 285

Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly
290 295 300

Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met
305 310 315 320

Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg
325 330 335

Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp
340 345 350

Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe
355 360 365

Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
370 375 380

Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu
385 390 395 400

Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro
405 410 415

Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
420 425 430

Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
435 440 445

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
450 455 460

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
465 470 475 480

Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
485 490 495

His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp

545 550 555 560

Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655

Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
660 665 670

Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
675 680 685

Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu
705 710 715 720

Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu
725 730 735

Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser
740 745 750

Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val
755 760 765

Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg
770 775 780

Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe
785 790 795 800

Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu
805 810 815

Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val
820 825 830

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
835 840 845

Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly
850 855 860

Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr
865 870 875 880

Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp
885 890 895

Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val
900 905 910

His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu
915 920 925

Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe
930 935 940

Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met
945 950 955 960

Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr
965 970 975

Phe Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp
980 985 990

Thr Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr
995 1000 1005

Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe
1010 1015 1020

Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met
1025 1030 1035

Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met
1040 1045 1050

Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly
1055 1060 1065

Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser

1070 1075 1080

Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg
1085 1090 1095

Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro
1100 1105 1110

Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser
1115 1120 1125

Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro
1130 1135 1140

Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe
1145 1150 1155

Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp
1160 1165 1170

Gly Lys Lys Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu
1175 1180 1185

Met Val Phe Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn
1190 1195 1200

Ile Phe Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro
1205 1210 1215

Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly
1220 1225 1230

Cys Asp Leu Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys
1235 1240 1245

Ala Ile Ser Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn
1250 1255 1260

Met Phe Ala Thr Trp Ser Pro Ser Lys Ala Arg Leu His Leu Gln
1265 1270 1275

Gly Arg Ser Asn Ala Trp Arg Pro Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu
1280 1285 1290

Trp Leu Gln Val Asp Phe Gln Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Val
1295 1300 1305

Thr Thr Gln Gly Val Lys Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr Val Lys
1310 1315 1320

Glu Phe Leu Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Gln Trp Thr Leu
1325 1330 1335

Phe Phe Gln Asn Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp
1340 1345 1350

Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr
1355 1360 1365

Arg Tyr Leu Arg Ile His Pro Gln Ser Trp Val His Gln Ile Ala
1370 1375 1380

Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
1385 1390 1395

<210> 3
<211> 1397
<212> PRT
<213> Canis familiaris

<400> 3

Ala Thr Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Leu Ser Ala Leu His Ala Asp Thr Ser Phe Ser

20 25 30

Ser Arg Val Pro Gly Ser Leu Pro Leu Thr Thr Ser Val Thr Tyr Arg
35 40 45

Lys Thr Val Phe Val Glu Phe Thr Asp Asp Leu Phe Asn Ile Ala Lys
50 55 60

Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu
65 70 75 80

Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Val Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
85 90 95

Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly
100 105 110

Ala Glu Tyr Glu Asp Gln Thr Ser Gln Lys Glu Lys Glu Asp Asp Asn
115 120 125

Val Ile Pro Gly Glu Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu
130 135 140

Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Pro Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Phe
145 150 155 160

Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala
165 170 175

Leu Leu Val Cys Lys Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Arg Thr Gln Thr
180 185 190

Leu Gln Glu Phe Val Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser
195 200 205

Trp His Ser Glu Thr Asn Ala Ser Leu Thr Gln Ala Glu Ala Gln His
210 215 220

Glu Leu His Thr Ile Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
225 230 235 240

Thr Val Cys His Lys Arg Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly
245 250 255

Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu
260 265 270

Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe
275 280 285

Leu Thr Ala Gln Thr Phe Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe
290 295 300

Cys His Ile Pro Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys
305 310 315 320

Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu
325 330 335

Asp Lys Asp Tyr Asp Asp Gly Leu Tyr Asp Ser Asp Met Asp Val Val
340 345 350

Ser Phe Asp Asp Asp Ser Ser Ser Pro Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val
355 360 365

Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu
370 375 380

Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Ser Gly Pro Thr Pro Asn Asp Arg Ser
385 390 395 400

His Lys Asn Leu Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Lys Lys
405 410 415

Tyr Lys Lys Val Arg Phe Val Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr
420 425 430

Arg Glu Ala Ile Gln Tyr Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr
435 440 445

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
450 455 460

Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Asn Tyr Val Thr Pro Leu
465 470 475 480

His Thr Gly Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys Asp Met Pro
485 490 495

Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu
500 505 510

Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
515 520 525

Ser Phe Ile Asn Leu Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro
530 535 540

Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Met

545 550 555 560

Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn
565 570 575

Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Met Gln Arg Phe Leu Pro Asn Ala
580 585 590

Asp Val Val Gln Pro His Asp Pro Glu Phe Gln Leu Ser Asn Ile Met
595 600 605

His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Asn Leu Gln Leu Ser Val Cys
610 615 620

Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Val Gly Ala Gln Thr
625 630 635 640

Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met
645 650 655

Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val
660 665 670

Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Val Leu Gly Cys His Asn
675 680 685

Ser Asp Phe Arg Asn Phe Val Ile Ile Ile Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asn Arg Glu Ile Thr Val Thr Thr Leu
705 710 715 720

Gln Pro Glu Glu Asp Lys Phe Glu Tyr Asp Asp Thr Phe Ser Ile Glu
725 730 735

Met Lys Arg Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Gly Asp Tyr Glu Asn Gln Gly
740 745 750

Leu Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val
755 760 765

Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Arg Ser Pro His Ile Leu Arg
770 775 780

Asn Arg Ala Gln Ser Gly Asp Val Gln Gln Phe Lys Lys Val Val Phe
785 790 795 800

Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu
805 810 815

Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val
820 825 830

Glu Asp Asn Ile Val Val Thr Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
835 840 845

Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Asp Glu Asp Glu Gly Gln Gly
850 855 860

Ala Glu Pro Arg Arg Lys Phe Val Asn Pro Asn Glu Thr Lys Ile Tyr
865 870 875 880

Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp
885 890 895

Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val
900 905 910

His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Arg Ser Asn Thr Leu
915 920 925

Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Val
930 935 940

Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Leu
945 950 955 960

Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn Val Gln Lys Glu Asp Pro Thr
965 970 975

Leu Lys Glu Asn Phe Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Val Lys Asp
980 985 990

Thr Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Lys Val Arg Trp Tyr
995 1000 1005

Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe
1010 1015 1020

Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met
1025 1030 1035

Ala Val Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met
1040 1045 1050

Leu Pro Ser Gln Val Gly Ile Trp Arg Ile Glu Cys Leu Ile Gly
1055 1060 1065

Glu His Leu Gln Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser

1070 1075 1080

Lys Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg
1085 1090 1095

Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro
1100 1105 1110

Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser
1115 1120 1125

Thr Lys Asp Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro
1130 1135 1140

Met Ile Ile His Gly Ile Met Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe
1145 1150 1155

Ser Ser Leu Tyr Val Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp
1160 1165 1170

Gly Asn Lys Trp His Ser Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu
1175 1180 1185

Met Val Phe Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn
1190 1195 1200

Ile Phe Asn Pro Pro Ile Ile Ala Gln Tyr Ile Arg Leu His Pro
1205 1210 1215

Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Leu Gly
1220 1225 1230

Cys Asp Phe Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys
1235 1240 1245

Ala Ile Ser Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Ser
1250 1255 1260

Met Leu Ala Thr Trp Ser Pro Ser Gln Ala Arg Leu His Leu Gln
1265 1270 1275

Gly Arg Thr Asn Ala Trp Arg Pro Gln Ala Asn Asn Pro Lys Glu
1280 1285 1290

Trp Leu Gln Val Asp Phe Arg Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Ile
1295 1300 1305

Thr Thr Gln Gly Val Lys Ser Leu Leu Ile Ser Met Tyr Val Lys
1310 1315 1320

Glu Phe Leu Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Asn Trp Thr Leu
1325 1330 1335

Phe Leu Gln Asn Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Arg Asp
1340 1345 1350

Ser Ser Thr Pro Val Arg Asn Arg Leu Glu Pro Pro Leu Val Ala
1355 1360 1365

Arg Tyr Val Arg Leu His Pro Gln Ser Trp Ala His His Ile Ala
1370 1375 1380

Leu Arg Leu Glu Val Leu Gly Cys Asp Thr Gln Gln Pro Ala
1385 1390 1395

<210> 4
<211> 24
<212> PRT
<213> sus scrofa

<400> 4

Ser Phe Ala Gln Asn Ser Arg Pro Pro Ser Ala Ser Ala Pro Lys Pro
1 5 10 15

Pro Val Leu Arg Arg His Gln Arg

20

<210> 5

<211> 24

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 5

Ser Phe Ser Gln Asn Ser Arg His Pro Ser Thr Arg Ser Gln Asn Pro
1 5 10 15

Pro Val Leu Lys Arg His Gln Arg
20

<210> 6

<211> 24

<212> PRT

<213> Canis familiaris

<400> 6

Ser Phe Ser Gln Asn Ser Arg His Pro Ser Thr Lys Ser Gln Asn Pro
1 5 10 15

Pro Val Ser Lys His His Gln Arg
20

<210> 7

<211> 2114

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 7

Ala Ile Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Arg Gln Ser Glu Leu Leu Arg Glu Leu His Val Asp Thr Arg Phe Pro
20 25 30

Ala Thr Ala Pro Gly Ala Leu Pro Leu Gly Pro Ser Val Leu Tyr Lys
35 40 45

Lys Thr Val Phe Val Glu Phe Thr Asp Gln Leu Phe Ser Val Ala Arg
50 55 60

Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu
65 70 75 80

Val Tyr Asp Thr Val Val Val Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
85 90 95

Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Phe Trp Lys Ser Ser Glu Gly
100 105 110

Ala Glu Tyr Glu Asp His Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys
115 120 125

Val Leu Pro Gly Lys Ser Gln Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu
130 135 140

Asn Gly Pro Thr Ala Ser Asp Pro Pro Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu
145 150 155 160

Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala
165 170 175

Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Thr Arg Glu Arg Thr Gln Asn
180 185 190

Leu His Glu Phe Val Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser
195 200 205

Trp His Ser Ala Arg Asn Asp Ser Trp Thr Arg Ala Met Asp Pro Ala
210 215 220

Pro Ala Arg Ala Gln Pro Ala Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn
225 230 235 240

Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Lys Lys Ser Val Tyr Trp
245 250 255

His Val Ile Gly Met Gly Thr Ser Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu
260 265 270

Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg His His Arg Gln Ala Ser Leu Glu
275 280 285

Ile Ser Pro Leu Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Phe Leu Met Asp Leu
290 295 300

Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His His His Gly Gly
305 310 315 320

Met Glu Ala His Val Arg Val Glu Ser Cys Ala Glu Glu Pro Gln Leu
325 330 335

Arg Arg Lys Ala Asp Glu Glu Glu Asp Tyr Asp Asp Asn Leu Tyr Asp
340 345 350

Ser Asp Met Asp Val Val Arg Leu Asp Gly Asp Asp Val Ser Pro Phe
355 360 365

Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
370 375 380

Tyr Ile Ser Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Ala Val Pro
385 390 395 400

Ser Pro Ser Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Leu Tyr Leu Asn Ser Gly Pro
405 410 415

Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Ala Arg Phe Val Ala Tyr Thr
420 425 430

Asp Val Thr Phe Lys Thr Arg Lys Ala Ile Pro Tyr Glu Ser Gly Ile
435 440 445

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
450 455 460

Phe Lys Asn Lys Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
465 470 475 480

Thr Asp Val Ser Ala Leu His Pro Gly Arg Leu Leu Lys Gly Trp Lys
485 490 495

His Leu Lys Asp Met Pro Ile Leu Pro Gly Glu Thr Phe Lys Tyr Lys

500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ile Asn Leu Glu Lys Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
545 550 555 560

Gln Arg Gly Asn Gln Met Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Gln Ser Trp Tyr Leu Ala Glu Asn Ile Gln
580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Asp Gly Leu Gln Pro Gln Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

Ser Val Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655

Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
660 665 670

Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
675 680 685

Val Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Leu Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Tyr Ser Cys Asp Arg Asp Ile Gly Asp Tyr Tyr Asp
705 710 715 720

Asn Thr Tyr Glu Asp Ile Pro Gly Phe Leu Leu Ser Gly Lys Asn Val
725 730 735

Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ala Gln Asn Ser Arg Pro Pro Ser Ala Ser
740 745 750

Gln Lys Gln Phe Gln Thr Ile Thr Ser Pro Glu Asp Asp Val Glu Leu
755 760 765

Asp Pro Gln Ser Gly Glu Arg Thr Gln Ala Leu Glu Glu Leu Ser Val
770 775 780

Pro Ser Gly Asp Gly Ser Met Leu Leu Gly Gln Asn Pro Ala Pro His
785 790 795 800

Gly Ser Ser Ser Ser Asp Leu Gln Glu Ala Arg Asn Glu Ala Asp Asp
805 810 815

Tyr Leu Pro Gly Ala Arg Glu Arg Asn Thr Ala Pro Ser Ala Ala Ala
820 825 830

Arg Leu Arg Pro Glu Leu His His Ser Ala Glu Arg Val Leu Thr Pro
835 840 845

Glu Pro Glu Lys Glu Leu Lys Lys Leu Asp Ser Lys Met Ser Ser Ser
850 855 860

Ser Asp Leu Leu Lys Thr Ser Pro Thr Ile Pro Ser Asp Thr Leu Ser
865 870 875 880

Ala Glu Thr Glu Arg Thr His Ser Leu Gly Pro Pro His Pro Gln Val
885 890 895

Asn Phe Arg Ser Gln Leu Gly Ala Ile Val Leu Gly Lys Asn Ser Ser
900 905 910

His Phe Ile Gly Ala Gly Val Pro Leu Gly Ser Thr Glu Glu Asp His
915 920 925

Glu Ser Ser Leu Gly Glu Asn Val Ser Pro Val Glu Ser Asp Gly Ile
930 935 940

Phe Glu Lys Glu Arg Ala His Gly Pro Ala Ser Leu Thr Lys Asp Asp
945 950 955 960

Val Leu Phe Lys Val Asn Ile Ser Leu Val Lys Thr Asn Lys Ala Arg
965 970 975

Val Tyr Leu Lys Thr Asn Arg Lys Ile His Ile Asp Asp Ala Ala Leu
980 985 990

Leu Thr Glu Asn Arg Ala Ser Ala Thr Phe Met Asp Lys Asn Thr Thr
995 1000 1005

Ala Ser Gly Leu Asn His Val Ser Asn Trp Ile Lys Gly Pro Leu
1010 1015 1020

Gly Lys Asn Pro Leu Ser Ser Glu Arg Gly Pro Ser Pro Glu Leu

1025 1030 1035

Leu Thr Ser Ser Gly Ser Gly Lys Ser Val Lys Gly Gln Ser Ser
1040 1045 1050

Gly Gln Gly Arg Ile Arg Val Ala Val Glu Glu Glu Glu Leu Ser
1055 1060 1065

Lys Gly Lys Glu Met Met Leu Pro Asn Ser Glu Leu Thr Phe Leu
1070 1075 1080

Thr Asn Ser Ala Asp Val Gln Gly Asn Asp Thr His Ser Gln Gly
1085 1090 1095

Lys Lys Ser Arg Glu Glu Met Glu Arg Arg Glu Lys Leu Val Gln
1100 1105 1110

Glu Lys Val Asp Leu Pro Gln Val Tyr Thr Ala Thr Gly Thr Lys
1115 1120 1125

Asn Phe Leu Arg Asn Ile Phe His Gln Ser Thr Glu Pro Ser Val
1130 1135 1140

Glu Gly Phe Asp Gly Gly Ser His Ala Pro Val Pro Gln Asp Ser
1145 1150 1155

Arg Ser Leu Asn Asp Ser Ala Glu Arg Ala Glu Thr His Ile Ala
1160 1165 1170

His Phe Ser Ala Ile Arg Glu Glu Ala Pro Leu Glu Ala Pro Gly
1175 1180 1185

Asn Arg Thr Gly Pro Gly Pro Arg Ser Ala Val Pro Arg Arg Val
1190 1195 1200

Lys Gln Ser Leu Lys Gln Ile Arg Leu Pro Leu Glu Glu Ile Lys
1205 1210 1215

Pro Glu Arg Gly Val Val Leu Asn Ala Thr Ser Thr Arg Trp Ser
1220 1225 1230

Glu Ser Ser Pro Ile Leu Gln Gly Ala Lys Arg Asn Asn Leu Ser
1235 1240 1245

Leu Pro Phe Leu Thr Leu Glu Met Ala Gly Gly Gln Gly Lys Ile
1250 1255 1260

Ser Ala Leu Gly Lys Ser Ala Ala Gly Pro Leu Ala Ser Gly Lys
1265 1270 1275

Leu Glu Lys Ala Val Leu Ser Ser Ala Gly Leu Ser Glu Ala Ser
1280 1285 1290

Gly Lys Ala Glu Phe Leu Pro Lys Val Arg Val His Arg Glu Asp
1295 1300 1305

Leu Leu Pro Gln Lys Thr Ser Asn Val Ser Cys Ala His Gly Asp
1310 1315 1320

Leu Gly Gln Glu Ile Phe Leu Gln Lys Thr Arg Gly Pro Val Asn
1325 1330 1335

Leu Asn Lys Val Asn Arg Pro Gly Arg Thr Pro Ser Lys Leu Leu
1340 1345 1350

Gly Pro Pro Met Pro Lys Glu Trp Glu Ser Leu Glu Lys Ser Pro
1355 1360 1365

Lys Ser Thr Ala Leu Arg Thr Lys Asp Ile Ile Ser Leu Pro Leu
1370 1375 1380

Asp Arg His Glu Ser Asn His Ser Ile Ala Ala Lys Asn Glu Gly
1385 1390 1395

Gln Ala Glu Thr Gln Arg Glu Ala Ala Trp Thr Lys Gln Gly Gly
1400 1405 1410

Pro Gly Arg Leu Cys Ala Pro Lys Pro Pro Val Leu Arg Arg His
1415 1420 1425

Gln Arg Asp Ile Ser Leu Pro Thr Phe Gln Pro Glu Glu Asp Lys
1430 1435 1440

Met Asp Tyr Asp Asp Ile Phe Ser Thr Glu Thr Lys Gly Glu Asp
1445 1450 1455

Phe Asp Ile Tyr Gly Glu Asp Glu Asn Gln Asp Pro Arg Ser Phe
1460 1465 1470

Gln Lys Arg Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Gln Leu
1475 1480 1485

Trp Asp Tyr Gly Met Ser Glu Ser Pro Arg Ala Leu Arg Asn Arg
1490 1495 1500

Ala Gln Asn Gly Glu Val Pro Arg Phe Lys Lys Val Val Phe Arg
1505 1510 1515

Glu Phe Ala Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Gly Glu

1520 1525 1530

Leu Asn Lys His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu
1535 1540 1545

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
1550 1555 1560

Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Pro Asp Asp Gln
1565 1570 1575

Glu Gln Gly Ala Glu Pro Arg His Asn Phe Val Gln Pro Asn Glu
1580 1585 1590

Thr Arg Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr
1595 1600 1605

Glu Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val
1610 1615 1620

Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu
1625 1630 1635

Ile Cys Arg Ala Asn Thr Leu Asn Ala Ala His Gly Arg Gln Val
1640 1645 1650

Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr
1655 1660 1665

Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Val Glu Arg Asn Cys Arg Ala
1670 1675 1680

Pro Cys His Leu Gln Met Glu Asp Pro Thr Leu Lys Glu Asn Tyr
1685 1690 1695

Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Val Met Asp Thr Leu Pro Gly
1700 1705 1710

Leu Val Met Ala Gln Asn Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser
1715 1720 1725

Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His
1730 1735 1740

Val Phe Ser Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Val Tyr
1745 1750 1755

Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser
1760 1765 1770

Lys Val Gly Ile Trp Arg Ile Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu
1775 1780 1785

Gln Ala Gly Met Ser Thr Thr Phe Leu Val Tyr Ser Lys Glu Cys
1790 1795 1800

Gln Ala Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly Arg Ile Arg Asp Phe Gln
1805 1810 1815

Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala
1820 1825 1830

Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Asp
1835 1840 1845

Pro His Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile
1850 1855 1860

His Gly Ile Met Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu
1865 1870 1875

Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Arg Asn
1880 1885 1890

Trp Gln Ser Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe
1895 1900 1905

Phe Gly Asn Val Asp Ala Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn
1910 1915 1920

Pro Pro Ile Val Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
1925 1930 1935

Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu
1940 1945 1950

Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Gln Asn Lys Ala Ile Ser
1955 1960 1965

Asp Ser Gln Ile Thr Ala Ser Ser His Leu Ser Asn Ile Phe Ala
1970 1975 1980

Thr Trp Ser Pro Ser Gln Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Thr
1985 1990 1995

Asn Ala Trp Arg Pro Arg Val Ser Ser Ala Glu Glu Trp Leu Gln
2000 2005 2010

Val Asp Leu Gln Lys Thr Val Lys Val Thr Gly Ile Thr Thr Gln

2015 2020 2025

Gly Val Lys Ser Leu Leu Ser Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu
2030 2035 2040

Val Ser Ser Ser Gln Asp Gly Arg Arg Trp Thr Leu Phe Leu Gln
2045 2050 2055

Asp Gly His Thr Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp Ser Ser Thr
2060 2065 2070

Pro Val Val Asn Ala Leu Asp Pro Pro Leu Phe Thr Arg Tyr Leu
2075 2080 2085

Arg Ile His Pro Thr Ser Trp Ala Gln His Ile Ala Leu Arg Leu
2090 2095 2100

Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
2105 2110

<210> 8
<211> 2332
<212> PRT
<213> homo sapiens

<400> 8

Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro
20 25 30

Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys
35 40 45

Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro
50 55 60

Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val
65 70 75 80

Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
85 90 95

Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala
100 105 110

Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val
115 120 125

Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn
130 135 140

Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser
145 150 155 160

His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu
165 170 175

Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu
180 185 190

His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp
195 200 205

His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser
210 215 220

Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
225 230 235 240

Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His
245 250 255

Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu

260 265 270

Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile
275 280 285

Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly
290 295 300

Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met
305 310 315 320

Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg
325 330 335

Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp
340 345 350

Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe
355 360 365

Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
370 375 380

Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu
385 390 395 400

Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro
405 410 415

Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
420 425 430

Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
435 440 445

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
450 455 460

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
465 470 475 480

Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
485 490 495

His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
545 550 555 560

Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655

Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
660 665 670

Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
675 680 685

Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu
705 710 715 720

Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala
725 730 735

Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Ser Arg His Pro Ser Thr Arg
740 745 750

Gln Lys Gln Phe Asn Ala Thr Thr Ile Pro Glu Asn Asp Ile Glu Lys
755 760 765

Thr Asp Pro Trp Phe Ala His Arg Thr Pro Met Pro Lys Ile Gln Asn
770 775 780

Val Ser Ser Ser Asp Leu Leu Met Leu Leu Arg Gln Ser Pro Thr Pro

785 790 795 800

His Gly Leu Ser Leu Ser Asp Leu Gln Glu Ala Lys Tyr Glu Thr Phe
805 810 815

Ser Asp Asp Pro Ser Pro Gly Ala Ile Asp Ser Asn Asn Ser Leu Ser
820 825 830

Glu Met Thr His Phe Arg Pro Gln Leu His His Ser Gly Asp Met Val
835 840 845

Phe Thr Pro Glu Ser Gly Leu Gln Leu Arg Leu Asn Glu Lys Leu Gly
850 855 860

Thr Thr Ala Ala Thr Glu Leu Lys Lys Leu Asp Phe Lys Val Ser Ser
865 870 875 880

Thr Ser Asn Asn Leu Ile Ser Thr Ile Pro Ser Asp Asn Leu Ala Ala
885 890 895

Gly Thr Asp Asn Thr Ser Ser Leu Gly Pro Pro Ser Met Pro Val His
900 905 910

Tyr Asp Ser Gln Leu Asp Thr Thr Leu Phe Gly Lys Lys Ser Ser Pro
915 920 925

Leu Thr Glu Ser Gly Gly Pro Leu Ser Leu Ser Glu Glu Asn Asn Asp
930 935 940

Ser Lys Leu Leu Glu Ser Gly Leu Met Asn Ser Gln Glu Ser Ser Trp
945 950 955 960

Gly Lys Asn Val Ser Ser Thr Glu Ser Gly Arg Leu Phe Lys Gly Lys
965 970 975

Arg Ala His Gly Pro Ala Leu Leu Thr Lys Asp Asn Ala Leu Phe Lys
980 985 990

Val Ser Ile Ser Leu Leu Lys Thr Asn Lys Thr Ser Asn Asn Ser Ala
995 1000 1005

Thr Asn Arg Lys Thr His Ile Asp Gly Pro Ser Leu Leu Ile Glu
1010 1015 1020

Asn Ser Pro Ser Val Trp Gln Asn Ile Leu Glu Ser Asp Thr Glu
1025 1030 1035

Phe Lys Lys Val Thr Pro Leu Ile His Asp Arg Met Leu Met Asp
1040 1045 1050

Lys Asn Ala Thr Ala Leu Arg Leu Asn His Met Ser Asn Lys Thr
1055 1060 1065

Thr Ser Ser Lys Asn Met Glu Met Val Gln Gln Lys Lys Glu Gly
1070 1075 1080

Pro Ile Pro Pro Asp Ala Gln Asn Pro Asp Met Ser Phe Phe Lys
1085 1090 1095

Met Leu Phe Leu Pro Glu Ser Ala Arg Trp Ile Gln Arg Thr His
1100 1105 1110

Gly Lys Asn Ser Leu Asn Ser Gly Gln Gly Pro Ser Pro Lys Gln
1115 1120 1125

Leu Val Ser Leu Gly Pro Glu Lys Ser Val Glu Gly Gln Asn Phe
1130 1135 1140

Leu Ser Glu Lys Asn Lys Val Val Val Gly Lys Gly Glu Phe Thr
1145 1150 1155

Lys Asp Val Gly Leu Lys Glu Met Val Phe Pro Ser Ser Arg Asn
1160 1165 1170

Leu Phe Leu Thr Asn Leu Asp Asn Leu His Glu Asn Asn Thr His
1175 1180 1185

Asn Gln Glu Lys Lys Ile Gln Glu Glu Ile Glu Lys Lys Glu Thr
1190 1195 1200

Leu Ile Gln Glu Asn Val Val Leu Pro Gln Ile His Thr Val Thr
1205 1210 1215

Gly Thr Lys Asn Phe Met Lys Asn Leu Phe Leu Leu Ser Thr Arg
1220 1225 1230

Gln Asn Val Glu Gly Ser Tyr Asp Gly Ala Tyr Ala Pro Val Leu
1235 1240 1245

Gln Asp Phe Arg Ser Leu Asn Asp Ser Thr Asn Arg Thr Lys Lys
1250 1255 1260

His Thr Ala His Phe Ser Lys Lys Gly Glu Glu Glu Asn Leu Glu
1265 1270 1275

Gly Leu Gly Asn Gln Thr Lys Gln Ile Val Glu Lys Tyr Ala Cys
1280 1285 1290

Thr Thr Arg Ile Ser Pro Asn Thr Ser Gln Gln Asn Phe Val Thr

1295 1300 1305

Gln Arg Ser Lys Arg Ala Leu Lys Gln Phe Arg Leu Pro Leu Glu
1310 1315 1320

Glu Thr Glu Leu Glu Lys Arg Ile Ile Val Asp Asp Thr Ser Thr
1325 1330 1335

Gln Trp Ser Lys Asn Met Lys His Leu Thr Pro Ser Thr Leu Thr
1340 1345 1350

Gln Ile Asp Tyr Asn Glu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Thr Gln Ser
1355 1360 1365

Pro Leu Ser Asp Cys Leu Thr Arg Ser His Ser Ile Pro Gln Ala
1370 1375 1380

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
1385 1390 1395

Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr Arg Val Leu Phe Gln Asp Asn Ser
1400 1405 1410

Ser His Leu Pro Ala Ala Ser Tyr Arg Lys Lys Asp Ser Gly Val
1415 1420 1425

Gln Glu Ser Ser His Phe Leu Gln Gly Ala Lys Lys Asn Asn Leu
1430 1435 1440

Ser Leu Ala Ile Leu Thr Leu Glu Met Thr Gly Asp Gln Arg Glu
1445 1450 1455

Val Gly Ser Leu Gly Thr Ser Ala Thr Asn Ser Val Thr Tyr Lys
1460 1465 1470

Lys Val Glu Asn Thr Val Leu Pro Lys Pro Asp Leu Pro Lys Thr
1475 1480 1485

Ser Gly Lys Val Glu Leu Leu Pro Lys Val His Ile Tyr Gln Lys
1490 1495 1500

Asp Leu Phe Pro Thr Glu Thr Ser Asn Gly Ser Pro Gly His Leu
1505 1510 1515

Asp Leu Val Glu Gly Ser Leu Leu Gln Gly Thr Glu Gly Ala Ile
1520 1525 1530

Lys Trp Asn Glu Ala Asn Arg Pro Gly Lys Val Pro Phe Leu Arg
1535 1540 1545

Val Ala Thr Glu Ser Ser Ala Lys Thr Pro Ser Lys Leu Leu Asp
1550 1555 1560

Pro Leu Ala Trp Asp Asn His Tyr Gly Thr Gln Ile Pro Lys Glu
1565 1570 1575

Glu Trp Lys Ser Gln Glu Lys Ser Pro Glu Lys Thr Ala Phe Lys
1580 1585 1590

Lys Lys Asp Thr Ile Leu Ser Leu Asn Ala Cys Glu Ser Asn His
1595 1600 1605

Ala Ile Ala Ala Ile Asn Glu Gly Gln Asn Lys Pro Glu Ile Glu
1610 1615 1620

Val Thr Trp Ala Lys Gln Gly Arg Thr Glu Arg Leu Cys Ser Gln
1625 1630 1635

Asn Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr
1640 1645 1650

Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile
1655 1660 1665

Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp
1670 1675 1680

Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr
1685 1690 1695

Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser
1700 1705 1710

Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro
1715 1720 1725

Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe
1730 1735 1740

Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly Leu
1745 1750 1755

Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val
1760 1765 1770

Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser
1775 1780 1785

Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg

1790 1795 1800

Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys
1805 1810 1815

Val Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys
1820 1825 1830

Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His
1835 1840 1845

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu
1850 1855 1860

Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu
1865 1870 1875

Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu
1880 1885 1890

Asn Met Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu
1895 1900 1905

Asp Pro Thr Phe Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly
1910 1915 1920

Tyr Ile Met Asp Thr Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln
1925 1930 1935

Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile
1940 1945 1950

His Ser Ile His Phe Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys
1955 1960 1965

Glu Glu Tyr Lys Met Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe
1970 1975 1980

Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val
1985 1990 1995

Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu
2000 2005 2010

Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala
2015 2020 2025

Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr
2030 2035 2040

Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser
2045 2050 2055

Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val
2060 2065 2070

Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly
2075 2080 2085

Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile
2090 2095 2100

Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn
2105 2110 2115

Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser
2120 2125 2130

Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr
2135 2140 2145

Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg
2150 2155 2160

Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu
2165 2170 2175

Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser
2180 2185 2190

Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe Ala Thr Trp Ser Pro Ser Lys Ala
2195 2200 2205

Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Ser Asn Ala Trp Arg Pro Gln Val
2210 2215 2220

Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln Val Asp Phe Gln Lys Thr Met
2225 2230 2235

Lys Val Thr Gly Val Thr Thr Gln Gly Val Lys Ser Leu Leu Thr
2240 2245 2250

Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly
2255 2260 2265

His Gln Trp Thr Leu Phe Phe Gln Asn Gly Lys Val Lys Val Phe
2270 2275 2280

Gln Gly Asn Gln Asp Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp

2285 2290 2295

Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His Pro Gln Ser Trp
2300 2305 2310

Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala
2315 2320 2325

Gln Asp Leu Tyr
2330

<210> 9
<211> 2324
<212> PRT
<213> canis familiaris

<400> 9

Ala Thr Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Leu Ser Ala Leu His Ala Asp Thr Ser Phe Ser
20 25 30

Ser Arg Val Pro Gly Ser Leu Pro Leu Thr Thr Ser Val Thr Tyr Arg
35 40 45

Lys Thr Val Phe Val Glu Phe Thr Asp Asp Leu Phe Asn Ile Ala Lys
50 55 60

Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu
65 70 75 80

Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Val Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
85 90 95

Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly
100 105 110

Ala Glu Tyr Glu Asp Gln Thr Ser Gln Lys Glu Lys Glu Asp Asp Asn
115 120 125

Val Ile Pro Gly Glu Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu
130 135 140

Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Pro Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Phe
145 150 155 160

Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala
165 170 175

Leu Leu Val Cys Lys Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Arg Thr Gln Thr
180 185 190

Leu Gln Glu Phe Val Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser
195 200 205

Trp His Ser Glu Thr Asn Ala Ser Leu Thr Gln Ala Glu Ala Gln His
210 215 220

Glu Leu His Thr Ile Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
225 230 235 240

Thr Val Cys His Lys Arg Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly
245 250 255

Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu
260 265 270

Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe
275 280 285

Leu Thr Ala Gln Thr Phe Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe
290 295 300

Cys His Ile Pro Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys

305 310 315 320

Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu
325 330 335

Asp Lys Asp Tyr Asp Asp Gly Leu Tyr Asp Ser Asp Met Asp Val Val
340 345 350

Ser Phe Asp Asp Asp Ser Ser Ser Pro Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val
355 360 365

Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu
370 375 380

Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Ser Gly Pro Thr Pro Asn Asp Arg Ser
385 390 395 400

His Lys Asn Leu Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Lys Lys
405 410 415

Tyr Lys Lys Val Arg Phe Val Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr
420 425 430

Arg Glu Ala Ile Gln Tyr Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr
435 440 445

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
450 455 460

Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Asn Tyr Val Thr Pro Leu
465 470 475 480

His Thr Gly Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys Asp Met Pro
485 490 495

Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu
500 505 510

Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
515 520 525

Ser Phe Ile Asn Leu Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro
530 535 540

Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Met
545 550 555 560

Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn
565 570 575

Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Met Gln Arg Phe Leu Pro Asn Ala
580 585 590

Asp Val Val Gln Pro His Asp Pro Glu Phe Gln Leu Ser Asn Ile Met
595 600 605

His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Asn Leu Gln Leu Ser Val Cys
610 615 620

Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Val Gly Ala Gln Thr
625 630 635 640

Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met
645 650 655

Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val
660 665 670

Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Val Leu Gly Cys His Asn
675 680 685

Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser
690 695 700

Cys Asn Arg Asn Ile Asp Asp Tyr Tyr Glu Asp Thr Tyr Glu Asp Ile
705 710 715 720

Pro Thr Pro Leu Leu Asn Glu Asn Asn Val Ile Lys Pro Arg Ser Phe
725 730 735

Ser Gln Asn Ser Arg His Pro Ser Thr Lys Glu Lys Gln Leu Lys Ala
740 745 750

Thr Thr Thr Pro Glu Asn Asp Ile Glu Lys Ile Asp Leu Gln Ser Gly
755 760 765

Glu Arg Thr Gln Leu Ile Lys Ala Gln Ser Val Ser Ser Ser Asp Leu
770 775 780

Leu Met Leu Leu Gly Gln Asn Pro Thr Pro Arg Gly Leu Phe Leu Ser
785 790 795 800

Asp Leu Arg Glu Ala Thr Asp Arg Ala Asp Asp His Ser Arg Gly Ala
805 810 815

Ile Glu Arg Asn Lys Gly Pro Pro Glu Val Ala Ser Leu Arg Pro Glu
820 825 830

Leu Arg His Ser Glu Asp Arg Glu Phe Thr Pro Glu Pro Glu Leu Gln

835 840 845

Leu Arg Leu Asn Glu Asn Leu Gly Thr Asn Thr Thr Val Glu Leu Lys
850 855 860

Lys Leu Asp Leu Lys Ile Ser Ser Ser Ser Asp Ser Leu Met Thr Ser
865 870 875 880

Pro Thr Ile Pro Ser Asp Lys Leu Ala Ala Ala Thr Glu Lys Thr Gly
885 890 895

Ser Leu Gly Pro Pro Asn Met Ser Val His Phe Asn Ser His Leu Gly
900 905 910

Thr Ile Val Phe Gly Asn Asn Ser Ser His Leu Ile Gln Ser Gly Val
915 920 925

Pro Leu Glu Leu Ser Glu Glu Asp Asn Asp Ser Lys Leu Leu Glu Ala
930 935 940

Pro Leu Met Asn Ile Gln Glu Ser Ser Leu Arg Glu Asn Val Leu Ser
945 950 955 960

Met Glu Ser Asn Arg Leu Phe Lys Glu Glu Arg Ile Arg Gly Pro Ala
965 970 975

Ser Leu Ile Lys Asp Asn Ala Leu Phe Lys Val Asn Ile Ser Ser Val
980 985 990

Lys Thr Asn Arg Ala Pro Val Asn Leu Thr Thr Asn Arg Lys Thr Arg
995 1000 1005

Val Ala Ile Pro Thr Leu Leu Ile Glu Asn Ser Thr Ser Val Trp
1010 1015 1020

Gln Asp Ile Met Leu Glu Arg Asn Thr Glu Phe Lys Glu Val Thr
1025 1030 1035

Ser Leu Ile His Asn Glu Thr Phe Met Asp Arg Asn Thr Thr Ala
1040 1045 1050

Leu Gly Leu Asn His Val Ser Asn Lys Thr Thr Leu Ser Lys Asn
1055 1060 1065

Val Glu Met Ala His Gln Lys Lys Glu Asp Pro Val Pro Leu Arg
1070 1075 1080

Ala Glu Asn Pro Asp Leu Ser Ser Ser Lys Ile Pro Phe Leu Pro
1085 1090 1095

Asp Trp Ile Lys Thr His Gly Lys Asn Ser Leu Ser Ser Glu Gln
1100 1105 1110

Arg Pro Ser Pro Lys Gln Leu Thr Ser Leu Gly Ser Glu Lys Ser
1115 1120 1125

Val Lys Asp Gln Asn Phe Leu Ser Glu Glu Lys Val Val Val Gly
1130 1135 1140

Glu Asp Glu Phe Thr Lys Asp Thr Glu Leu Gln Glu Ile Phe Pro
1145 1150 1155

Asn Asn Lys Ser Ile Phe Phe Ala Asn Leu Ala Asn Val Gln Glu
1160 1165 1170

Asn Asp Thr Tyr Asn Gln Glu Lys Lys Ser Pro Glu Glu Ile Glu
1175 1180 1185

Arg Lys Glu Lys Leu Thr Gln Glu Asn Val Ala Leu Pro Gln Ala
1190 1195 1200

His Thr Met Ile Gly Thr Lys Asn Phe Leu Lys Asn Leu Phe Leu
1205 1210 1215

Leu Ser Thr Lys Gln Asn Val Ala Gly Leu Glu Glu Gln Pro Tyr
1220 1225 1230

Thr Pro Ile Leu Gln Asp Thr Arg Ser Leu Asn Asp Ser Pro His
1235 1240 1245

Ser Glu Gly Ile His Met Ala Asn Phe Ser Lys Ile Arg Glu Glu
1250 1255 1260

Ala Asn Leu Glu Gly Leu Gly Asn Gln Thr Asn Gln Met Val Glu
1265 1270 1275

Arg Phe Pro Ser Thr Thr Arg Met Ser Ser Asn Ala Ser Gln His
1280 1285 1290

Val Ile Thr Gln Arg Gly Lys Arg Ser Leu Lys Gln Pro Arg Leu
1295 1300 1305

Ser Gln Gly Glu Ile Lys Phe Glu Arg Lys Val Ile Ala Asn Asp
1310 1315 1320

Thr Ser Thr Gln Trp Ser Lys Asn Met Asn Tyr Leu Ala Gln Gly
1325 1330 1335

Thr Leu Thr Gln Ile Glu Tyr Asn Glu Lys Glu Lys Arg Ala Ile

1340 1345 1350

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Asp Cys Ser Met Arg Asn His Val Thr
1355 1360 1365

Ile Gln Met Asn Asp Ser Ala Leu Pro Val Ala Lys Glu Ser Ala
1370 1375 1380

Ser Pro Ser Val Arg His Thr Asp Leu Thr Lys Ile Pro Ser Gln
1385 1390 1395

His Asn Ser Ser His Leu Pro Ala Ser Ala Cys Asn Tyr Thr Phe
1400 1405 1410

Arg Glu Arg Thr Ser Gly Val Gln Glu Gly Ser His Phe Leu Gln
1415 1420 1425

Glu Ala Lys Arg Asn Asn Leu Ser Leu Ala Phe Val Thr Leu Gly
1430 1435 1440

Ile Thr Glu Gly Gln Gly Lys Phe Ser Ser Leu Gly Lys Ser Ala
1445 1450 1455

Thr Asn Gln Pro Met Tyr Lys Lys Leu Glu Asn Thr Val Leu Leu
1460 1465 1470

Gln Pro Gly Leu Ser Glu Thr Ser Asp Lys Val Glu Leu Leu Ser
1475 1480 1485

Gln Val His Val Asp Gln Glu Asp Ser Phe Pro Thr Lys Thr Ser
1490 1495 1500

Asn Asp Ser Pro Gly His Leu Asp Leu Met Gly Lys Ile Phe Leu
1505 1510 1515

Gln Lys Thr Gln Gly Pro Val Lys Met Asn Lys Thr Asn Ser Pro
1520 1525 1530

Gly Lys Val Pro Phe Leu Lys Trp Ala Thr Glu Ser Ser Glu Lys
1535 1540 1545

Ile Pro Ser Lys Leu Leu Gly Val Leu Ala Trp Asp Asn His Tyr
1550 1555 1560

Asp Thr Gln Ile Pro Ser Glu Glu Trp Lys Ser Gln Lys Lys Ser
1565 1570 1575

Gln Thr Asn Thr Ala Phe Lys Arg Lys Asp Thr Ile Leu Pro Leu
1580 1585 1590

Gly Pro Cys Glu Asn Asn Asp Ser Thr Ala Ala Ile Asn Glu Gly
1595 1600 1605

Gln Asp Lys Pro Gln Arg Glu Ala Met Trp Ala Lys Gln Gly Glu
1610 1615 1620

Pro Gly Arg Leu Cys Ser Gln Asn Pro Pro Val Ser Lys His His
1625 1630 1635

Gln Arg Glu Ile Thr Val Thr Thr Leu Gln Pro Glu Glu Asp Lys
1640 1645 1650

Phe Glu Tyr Asp Asp Thr Phe Ser Ile Glu Met Lys Arg Glu Asp
1655 1660 1665

Phe Asp Ile Tyr Gly Asp Tyr Glu Asn Gln Gly Leu Arg Ser Phe
1670 1675 1680

Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu
1685 1690 1695

Trp Asp Tyr Gly Met Ser Arg Ser Pro His Ile Leu Arg Asn Arg
1700 1705 1710

Ala Gln Ser Gly Asp Val Gln Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln
1715 1720 1725

Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu
1730 1735 1740

Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu
1745 1750 1755

Val Glu Asp Asn Ile Val Val Thr Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg
1760 1765 1770

Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Asp Glu Asp Glu
1775 1780 1785

Gly Gln Gly Ala Glu Pro Arg Arg Lys Phe Val Asn Pro Asn Glu
1790 1795 1800

Thr Lys Ile Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr
1805 1810 1815

Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val
1820 1825 1830

Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu

1835 1840 1845

Ile Cys Arg Ser Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val
1850 1855 1860

Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Val Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr
1865 1870 1875

Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Leu Glu Arg Asn Cys Arg Ala
1880 1885 1890

Pro Cys Asn Val Gln Lys Glu Asp Pro Thr Leu Lys Glu Asn Phe
1895 1900 1905

Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Val Lys Asp Thr Leu Pro Gly
1910 1915 1920

Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Lys Val Arg Trp Tyr Leu Leu Ser
1925 1930 1935

Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His
1940 1945 1950

Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Val Tyr
1955 1960 1965

Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser
1970 1975 1980

Gln Val Gly Ile Trp Arg Ile Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu
1985 1990 1995

Gln Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Lys Lys Cys
2000 2005 2010

Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln
2015 2020 2025

Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala
2030 2035 2040

Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Asp
2045 2050 2055

Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile
2060 2065 2070

His Gly Ile Met Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu
2075 2080 2085

Tyr Val Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Asn Lys
2090 2095 2100

Trp His Ser Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe
2105 2110 2115

Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn
2120 2125 2130

Pro Pro Ile Ile Ala Gln Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr
2135 2140 2145

Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Asp Phe
2150 2155 2160

Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser
2165 2170 2175

Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Ser Met Leu Ala
2180 2185 2190

Thr Trp Ser Pro Ser Gln Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Thr
2195 2200 2205

Asn Ala Trp Arg Pro Gln Ala Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln
2210 2215 2220

Val Asp Phe Arg Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Ile Thr Thr Gln
2225 2230 2235

Gly Val Lys Ser Leu Leu Ile Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu
2240 2245 2250

Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Asn Trp Thr Leu Phe Leu Gln
2255 2260 2265

Asn Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Arg Asp Ser Ser Thr
2270 2275 2280

Pro Val Arg Asn Arg Leu Glu Pro Pro Leu Val Ala Arg Tyr Val
2285 2290 2295

Arg Leu His Pro Gln Ser Trp Ala His His Ile Ala Leu Arg Leu
2300 2305 2310

Glu Val Leu Gly Cys Asp Thr Gln Gln Pro Ala
2315 2320

<210> 10

<211> 27

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 10

Asp Ile Gly Asp Tyr Tyr Asp Asn Thr Tyr Glu Asp Ile Pro Gly Phe
1 5 10 15

Leu Leu Ser Gly Lys Asn Val Ile Glu Pro Arg
20 25

<210> 11

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr
1 5 10 15

Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg
20 25

<210> 12

<211> 27

<212> PRT

<213> Canis familiaris

<400> 12

Asn Ile Asp Asp Tyr Tyr Glu Asp Thr Tyr Glu Asp Ile Pro Thr Pro
1 5 10 15

Leu Leu Asn Glu Asn Asn Val Ile Lys Pro Arg
20 25

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 2014 / 03 / 07 (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
2020		

Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: □ Traslado: □ Convenio: □

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13 - 136450	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	***Soporte Documental***
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio ANEXA CD, contiene un total de 1 archivo adjunto.
1 archivo el cual fue procesado correctamente.

Henry.

135

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 13

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1149
FECHA: 04/Marzo/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

7 700004 347349

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: - - 1149 - - - - -

- - - - MIL CIENTO CUARENTA Y NUEVE - - - - -

FECHA: MARZO CUATRO (4) - - - - - - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010) -- ----------

NOTARIA SEXTA (6ª) DE BOGOTA D.C.----------

CLASE DE ACTO: PODER ESPECIAL

RAZON SOCIAL : CAVELIER ABOGADOS **NIT :** 860.041.367-3

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO ———————— Notario Sexto (6°) ———————— de éste Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE EL NOTARIO : ----------

COMPARECIO : Con minuta (correo electrónico) compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo: ----------

ESTIPULACIONES:

PRIMERA. Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS, NIT :** 860.041.367-3 domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. ----------

SEGUNDA: Que **BAXTER INTERNATIONAL INC.,** sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois, Estados Unidos de América, designó a CAVELIER ABOGADOS como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. ----------

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366,

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY,** T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL,** T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: **a)** Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; **b)** Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. **CUARTA.-** Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. **QUINTA-** Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad CAVELIER ABOGADOS, igualmente protocoliza copia autenticada del

137

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

5873

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by MARCIA L. HARDING

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, MCHENRY COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

   Certified

5. Chicago, Illinois

6. DECEMBER 14, 2009

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C09SPR26267

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. August 2009 — 55M — I 168.2

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 4 MAR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D – COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BAXTER INTERNATIONAL INC.

domiciliado (s) en/of One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois, USA

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar,

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the

© CAVELIER ABOGADOS

OFFICIAL SEAL
MARCIA L HARDING
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES 08/28/10

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 4 MAR. 2010
ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11th day of November 2009

En/in Deerfield, Illinois, USA

Por/by James Smith

Firma/Signature.

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

Subscribed and sworn before me, this 11th day of November, 2009, a Notary Public in and for Lake County, State of Illinois

Marcia L Harding
(Signature)
NOTARY PUBLIC
My Commission expires June 28, 2010

© CAVELIER ABOGADOS

OFFICIAL SEAL
MARCIA L HARDING
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:06/28/10

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
- 4 MAR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que aparece a continuación del señor

_____

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de_____

de la compañía_____

_____,

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de_____

_____,

que la dirección de dicha compañía es _____

_____

_____,

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento. Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en_____

El_____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the following signature of Mr. James Smith

_____

is authentic, that the signatory currently acts in the position of Associate General Counsel & Chief IP Counsel

_____

of the company BAXTER INTERNATIONAL INC.

a company currently existing and organized under the laws of Delaware,

that the address is One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois, United States of America,

and that the signatory has the power to grant this document

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Deerfield, IL USA

On February 8 2010

OFFICIAL SEAL
MARCIA L HARDING
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:06/28/10

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 4 MAR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Subscribed and sworn before me, this 8 day of February 2010, a Notary Public in and for McHenry County, State of Illinois

Marcia L Harding
(Signature)
NOTARY PUBLIC
My Commission expires June 28, 2010

TRADUCCIÓN OFICIAL 061/2010 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL **BAXTER INTERNATIONAL INC.** DOMICILIADA EN ONE BAXTER PARKWAY, DEERFIELD, ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A **CAVELIER ABOGADOS.**

DADO Y FIRMADO HOY 11 DE NOVIEMBRE DE 2009 EN DEERFIELD, ILLIONIS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, POR JAMES SMITH. FIRMADO ILEGIBLE.

FIRMADO Y JURAMENTADO ANTE MI, HOY 11 DE NOVIEMBRE DE 2009, NOTARIO PÚBLICO PARA EL CONDADO DE LAKE, ESTADO DE ILLINOIS. FIRMADO MARCIA L. HARDING, NOTARIO PÚBLICO. MI CARGO VENCE EL 28 DE JUNIO DE 2010.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito certifica que la firma que aparece a continuación del señor J SMITH es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de abogado general asociado y abogado principal de propiedad industrial de la compañía BAXTER INTERNATIONAL INC., una compañía que actualmente existe y está organizada de acuerdo con las leyes de Delaware. Que la dirección de dicha compañía es ONE BAXTER PARKWAY, DEERFIELD, ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 4 MAR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado ... Bogotá
TRADUCTOR OFICIAL
... Inglés
Res. 541 ... de 1976

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Deerfield, IL, Estados Unidos de América, el 9 de febrero de 2010. SELLO: SELLO OFICIAL, MARCIA L HARDING, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE ILLINOIS, MI CARGO VENCE EL 28 DE JUNIO DE 2010.

ESTADO DE ILLINOIS SECRETARIA DE ESTADO

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2. Este documento público ha sido firmado por MARCIA L. HARDING

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE MCHENRY

4. lleva el sello/estampilla del ESTADO DE ILLINOIS.

CERTIFICADO

5. En Chicago, Illinois 6. el 14 de diciembre de 2009

7. Por la secretaría de estado del estado de Illinois

8. No. C09SPR26267

9. Sello/estampilla, SELLO REALZADO EN FORMA DE ESTRELLA DE COLOR DORADO CON LA LEYENDA: SELLO DEL ESTADO DE ILLINOIS, 26 DE AGOSTO DE 1818.

10. Firma: JESSE WHITE

JESSE WHITE, SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE ILLINOIS

COLO-13936-841-029-2

ECN\ECN\ID-166803\WPCL002G
Bogotá, 1 de marzo de 2010.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 4 MAR. 2010
ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

Eduardo Cabello
Eduardo Cabello Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés
de 1976

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

- 4 MAR. 2010

NOTARIA QUINTERO ARTURO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 MAR -8 P 8:34

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

010607

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

01

90233408

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

24 DE FEBRERO DE 2010 HORA 15:29:39

R027619924 PAGINA: 1 de 3

* *

****
* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899.*
****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. [illegible] SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE [illegible] 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO [illegible] CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
4 MAR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA [illegible] D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL [illegible] BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
[illegible]	[illegible]	[illegible]	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
[illegible]	[illegible]	[illegible]	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
54	[illegible]	6	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
- 4 MAR 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

01 *902334099*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

24 DE FEBRERO DE 2010 HORA 15:29:39

R027619924 PAGINA: 2 de 3

* *

INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00

PEÑA VALENZUELA DANIEL C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00

MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00

TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL [illegible] SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA [illegible] DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
4 MAR 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA BOGOTA

ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

	IDENTIFICACION
REVISOR	
RINCON [illegible]	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO [illegible] QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES [illegible] INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS [illegible].

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
- 4 MAR 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA ENCARGADA

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE

01

9023410

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

24 DE FEBRERO DE 2010 HORA 15:29:39

R027619924 PAGINA: 3 de 3

* *

75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : $ 3,600
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 4 MAR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA BOGOTA

144

7 700004 347332

documento de representación otorgado el día once (11) de noviembre de 2009 - - - - - - - - - -

por J. SMITH Abogado General de la Compañia BAXTER INTERNATIONAL INC - - - - - - - - - -

documento que está debidamente legalizado por - - Apostille. -

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO,** domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. - - - - - - - - - - - - - - - -

HASTA AQUI LA MINUTA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION : Leída la presente escritura pública por el Compareciente y habiéndosele hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en constancia la firma por ante mí el Notario que AUTORIZA. ----------------------------------

DERECHOS NOTARIALES : RESOLUCION 10301 del 17 de diciembre año 2009, $ 42.860.oo - - - - - - - IVA $ 16.497.oo - - - - - - - - - -

PAPEL NOTARIAL : Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado números : - 7-700004-347349 - 7-700004-347332 - - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

CC.No. 19.066.425 Bta

Representante legal **CAVELIER ABOGADOS**

REPUBLICA DE COLOMBIA Amparo Quintero NOTARIA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIO SEXTO (6°) DE BOGOTÁ D.C.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

ES FIEL EL Y DECIMA TERCERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1149 DE FECHA 04 DE MARZO DE 2010. COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 09 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTA DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA D.C. MARZO 29 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2009

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ
NOTARIA ENCARGADA

145

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 7

DE LA ESCRITURA NUMERO: 140
FECHA: 18/Enero/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
ROSA MARGARITA SANTA CRUZ

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3080-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

EL MOLDE GRAFICAS LTDA • 2009

AA 42874273

ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO: 140 - - - - - -

CIENTO CUARENTA - - - - - - - - - - - - - - - -

DE FECHA: ENERO DIECIOCHO (18) - - - - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2.010).----------

OTORGADA EN LA NOTARÍA SEXTA (6ª.)

DEL CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C.----------

ACTO: **PODER ESPECIAL.**----------

ACTO SIN CUANTÍA: **$ - 0 -.**----------

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, ante mí - - - - AMPARO QUINTERO - - ARUTO - - - - - - - - - - Notaria Sexta (6ª.) - - - - - - - - - - - de este Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:.----------

COMPARECENCIA: Con minuta enviada por correo electrónico, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía número 19.066.425 de Bogotá, y dijo:.----------

ESTIPULACIONES:.----------

PRIMERA.- Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.**----------

SEGUNDA: Que **BAXTER HEALTHCARE S.A.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en Thurgauerstrasse 130 8152, Glattpark (Opfikon), Suiza, designó a **CAVELIER ABOGADOS,** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. ----------

TERCERA.- Que en su carácter de Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS,** y en desarrollo de la facultad otorgada por **BAXTER HEALTHCARE S.A.**, confiere poder a los abogados **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027, identificado con cédula de

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

147

01

88226885

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA [illegible] DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOV[illegible] BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN [illegible] VIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO [illegible] IONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR [illegible] UNA, DISTRIBUIDO ASI :

[illegible] SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568

COPIA NOTARIA EXPEDIDA EN EL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA SOBRE LA QUE CONSTA ESTA NOTA ES COPIA FIEL Y TOMADA DE LA ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
18 ENE. 2010
MARIO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

01

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 2 de 3

* *

NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN [illegible] PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER [illegible] DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009 INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)

COMO NOTARIA ADJUNTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON LA(S) PAGINA(S) QUE HE TENIDO A LA VISTA. BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

18 ENE. 2010

NOTARIA

AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA

NOTARIA SESENTA DE BOGOTA D.C.

GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

18 ENE. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

****
****
****
****
****
****
****
****
****
****

01

88226887

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 3 de 3

* *

VALOR : $ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Sandra Esteban R

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

18 ENE. 2010

AMPARO QUINTERO ARTEAGA

NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

150

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by AIDA BLEKHMAN

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, COOK COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

   Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 16, 2009

7.

8. by the Secretary of State, State of Illinois

9. No. C09TJ20887

10. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. August 2009 — 55M — I 168.2

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
18 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BAXTER HEALTHCARE S.A.

domiciliado (s)
en/of Thurgauerstrasse 130 8152, Glattpark (Opfikon), Switzerland

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
18 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

En/in Deerfield, Illinois

Por/by John W. Cornell

Firma/Signature John W. Cornell

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe; ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

Signed to before me on this 11th day of November, 2009.

Aida Blekhman Notary Public

AIDA BLEKHMAN
OFFICIAL SEAL
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires
September 30, 2010

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
18 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA
DERECHOS

152

Baxter

Opfikon, December 3, 2009

To Whom It May Concern,

John W. Cornell is Assistant General Counsel - Intellectual Property for Baxter Healthcare Corporation and as such a portion of his responsibilities are to represent all Baxter entities worldwide regarding IP matters.

It is in this capacity that John W. Cornell was given authority, via Power of Attorney, to sign any and all pertinent documents for the business.

Thank you.

Sincerely,

Ignacio Martínez de Lecea
Sr. Counsel

Mwanajuma P. Lugogo
Corporate Counsel

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
18 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

Baxter Healthcare SA
P.O. Box / 8010 Zurich / Switzerland
T +41 44 878 60 00 F +41 44 878 63 50
www.baxter.com

Official Certification

Seen for authentication of reverse side signatures of

Mr. **Ignacio MARTINEZ DE LECEA NOAIN**, Nationality: Spain, in Zurich,
personally known to us,

Ms. **Mwanajuma Pietrina LUGOGO**, Nationality: Great Britain, in Seuzach,
identified by passport,

who are entered in the Register of Commerce of the Canton of Zurich as person with the right to sign jointly by two (Ignacio Martinez de Lecea Noain) resp. as person with the right to sign jointly by two (Mwanajuma Pietrina Lugogo) for the

Baxter Healthcare SA, corporation with registered head office in Opfikon.

The signature was acknowledged before us by an authorized third party.

The inspection of the commercial register has taken place directly before the official certification by internet inquiry.

Wallisellen, 15th December 2009
BK no. 20792, 20793
Fee CHF 60.00

NOTARIAT WALLISELLEN

Roland Furrer, Deputy Notary Public

NOTARIAT WALLISELLEN
Kt. Zürich

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Confederación Suiza, Cantón de Zurich
   Confederação Suíça, Cantão de Zurique
   El presente documento público / Este documento público
2. Ha sido firmado por Roland Furrer
   foi assinado por .....
3. Actuando en calidad de Deputy Notary Public
   na sua qualidade de .....
4. Se halla sellado/timbrado con/está provisto do selo/carimbo do (da)
   Notariat Wallisellen
   .....
   Certificado
5. En/em 8090 Zurich/Zurique
6. El/no día 18. Dez. 2009
7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Zurich
   pela Chancelaria de Estado do Cantão de Zurique
   Con el número/sob o No. 2887572009
   Sello/Timbre/Selo
   Firma/Assinatura
   D. Brennwald

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA. BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
18 ENE. 2010
MARIO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCIÓN OFICIAL 010/2010 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL **BAXTER HEALTHCARE S.A.** DOMICILIADA EN THURGAUERSTRASSE 130 8152, GLATTPARK (OPFIKON), SUIZA, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A **CAVELIER ABOGADOS.**

DADO Y FIRMADO EN DEERFIELD, ILLINOIS, POR JOHN W. CORNELL.

FIRMADO ANTE MÍ HOY 11 DE NOVIEMBRE DE 2009.

AIDA BLEKHMAN, notario público

SELLO: AIDA BLEKHMAN, sello oficial, notario público, estado de Illinois. Mi cargo vence el 30 de septiembre de 2013.

ESTADO DE ILLINOIS

SECRETARIA DE ESTADO

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este documento público ha sido firmado por AIDA BLEKHMAN
3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO, CONDADO COOK
4. lleva el sello/estampilla del estado de ILLINOIS

CERTIFICADO

5. Chicago, Illinois 6. el 16 de no
7.
8. por el secretario de estado, estado de I
9. No. C09TJ20887

Eduardo Calado N.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
18 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

10. SELLO DEL ESTADO DE ILLINOIS, 26 DE AGOSTO DE 1818

10. FIRMA: JESSE WHITE, SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE ILLINOIS.

MEMBRETE: BAXTER

BAXTER HEALTHCARE SA

P.O. BOX/8010 ZURICH, SUIZA

www.baxter.com

Opfikon, 3 de diciembre de 2009

A quien corresponda:

John W. Cornell es el abogado asistente general para propiedad intelectual para BAXTER HEALTHCARE CORPORATION y en su calidad de tal, parte de sus responsabilidades consisten en representar todas las entidades de BAXER en todo el mundo en asuntos relacionados con propiedad intelectual.

En esta calidad a JOHN W. CORNELL se le ha conferido autoridad, mediante un poder, para firmar todos los documentos relacionados con este negocio.

Gracias

Atentamente,

FIRMADO: IGNACIO MARTINEZ DE LECEA

ABOGADO PRINCIPAL

FIRMADO: MWANAJUMA P. LUGOGO, ABOGADO EMPRESARIAL

CERTIFICACIÓN OFICIAL

Vista para la autenticación de las firmas de IGNACIO MARTINEZ DE LECEA NOAIN, nacionalidad: español, en Zurich, conocido mío personalmente MWANAJUMA PIETRINA LUGOGO, nacionalidad: [illegible], en Seuzach, identificado con su pasaporte

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
18 ENE. 2010
NOTARIO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Eduardo Cabado N.

Quienes aparecen en el registro de comercio del cantón de Zurich como las persona que tienen derecho a firmar conjuntamente (dos) IGNACIO MARTINEZ DE LECEA NOAIN, como la persona con el derecho a firmar conjuntamente MWANAJUMA PIETRINA LUGOGO a nombre de

BAXTER HEALTHCARE SA, sociedad cuyo domicilio registrado está en OPFIKON

La firma fue reconocida ante nosotros por un tercero autorizado.

La inspección del registro comercial ha sido realizada directamente ante la certificación oficial mediante una consulta por internet.

Wallisellen, 15 de diciembre de 2009

BK no. 20792, 20793

Honorarios. 60 francos suizos.

NOTARIA DE WALLISELLEN

FIRMADO: ROLAND FURRER, NOTARIO PÚBLICO SUPLENTE

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: CONFEDERACIÓN SUIZA, CANTÓN DE ZURICH
2. Este documento público ha sido firmado por ROLAND FURRER
3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO SUPLENTE
4. lleva el sello/estampilla de LA NOTARIA DE WALLISELLEN

CERTIFICADO

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
18 ENE. 2010
MARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

5. En 8090, ZURICH. 6. el 16 de diciembre de 2009
7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Zurich

Eduardo Calad... Noguera
TRADUCTOR OFICIAL

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

8. Con el número 28875/2009

9. Sello/estampilla: chf 30

10. Firma: D. BRENNWALD

COLO-13936-841-030-0

ECN\ECN\ID-163938\WPCL002G

Bogotá, 13 de enero de 2010.

Eduardo Calvo R.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

152191

2010 JAN 14 A 9 49

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

VO.BO. ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA

18 ENE. 2010

MARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

EL MOLDE GRAFICAS LTDA • 2009

AA 42874276

documento que está debidamente legalizado por el Notario Público del Estado de illinois.----------

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública.----------

- HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO -

"Se advirtió al otorgante de esta escritura de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total; en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma del otorgante y de la Notaria. En tal caso, estos deben ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial o por el actual titular del derecho y sufragados los gastos por los mismos (ARTICULO 35, DECRETO LEY 960 DE 1.970)".----------

LEIDO, el presente instrumento público por el otorgante y advertido de su Registro dentro del término legal, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza.----------

DERECHOS $ 42.860.oo -

IVA 16% $ 20.133.oo -

El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: **AA /** 42874273 - 42874276 - - - - - - - - - - - -

ENMENDADO: "140" SI VALE.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19.066.428 Bta.

TEL. 2116402

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA (6ª.) DE BOGOTÁ, D.C.

BRL. POD GEN. CAVELIER BAXTER/10.-

ES FIEL Y SEPTIMA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERIO 140 DE FECHA 18 DE ENERO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 11 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES , LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL FODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 10 DE FEBRERO DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

157

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Directora

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Solicitante : **BAXTER HEALTHCARE S.A.**

Poder conferido el : 18/01/2010

Yo, OSCAR CORREA, obrando en mi calidad de apoderado principal del solicitante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted y sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona de la doctora LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, Abogada con Tarjeta Profesional N° 23.555, para continuar con el trámite de la patente del asunto de la referencia.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Directora,

OSCAR CORREA
T.P.A. No. 71.027
C.C. No.79.524.634 de Bogotá

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N. 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

Colo 13936-843-001-9
DVF/vgc

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 10 FEB 2011

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

O:DAWN MACPHERSON OF BIOMEASURE, INC. COMPANY:27 MAPLE STREET

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

DECEMBER 26, 2010

PTAS

DAWN MACPHERSON OF BIOMEASURE, INC.
27 MAPLE STREET
MILFORD, MA 01757

501363602

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 11/30/2010

REEL/FRAME: 025432/0463
NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: IPH 021

ASSIGNOR:
STAFFORD, RODDY KEVIN

DOC DATE: 11/11/2010

ASSIGNOR:
LAI, CHEE KONG

DOC DATE: 11/10/2010

ASSIGNEE:
BIOMEASURE, INCORPORATED
27 MAPLE STREET
MILFORD, MASSACHUSEITS 01757

1

:DAWN MACPHERSON OF BIOMEASURE, INC. COMPANY:27 MAPLE STREET

025432/0483 PAGE 2

APPLICATION NUMBER: 61410437 FILING DATE: 11/05/2010
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: VARIANT OF ANTIHEMOPHILIC FACTOR VIII HAVING INCREASED SPECIFIC ACTIVITY

OCRUSER, EXAMINER
ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

):DAWN MACPHERSON OF BIOMEASURE, INC. COMPANY:27 MAPLE STREET

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

[redacted]

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Roddy Kevin Stafford	11/11/2010
Chee Kong Lai	11/10/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Biomeasure, Incorporated
Street Address:	27 Maple Street
City:	Milford
State/Country:	MASSACHUSETTS
Postal Code:	01757

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61410437

CH $40.00 61410437

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (508)478-2530
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 774-396-6925
Email: dawn.macpherson@ipsen.com
Correspondent Name: Dawn MacPherson of Biomeasure, Inc.
Address Line 1: 27 Maple Street
Address Line 4: Milford, MASSACHUSETTS 01757

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	IPH 021
NAME OF SUBMITTER:	Alan F Feeney

Total Attachments: 3
source=IPH_021#page1.tif
source=IPH_021#page2.tif
source=IPH_021#page3.tif

ASSIGNMENT

For valuable consideration, **Roddy Kevin Stafford of Shrewsbury, Massachusetts, U.S.A.** and **Chee Kong Lai of Littleton, Massachusetts, U.S.A.** (hereinafter Assignors) hereby assign to **BIOMEASURE, INCORPORATED**, a corporation existing under the laws of the Commonwealth of Massachusetts and having a place of business at 27 Maple Street, Milford, Massachusetts 01757-3650, United States of America, its successors and assigns (hereinafter Assignee), the entire right, title and interest throughout the world in the inventions and improvements which are subject of a United States Provisional Application entitled **A New Variant Of Antihemophilic Factor VIII Having Increased Specific Activity** filed on **November 5, 2010** and assigned United States Provisional Number **61/410,437**, this assignment including said Application and all other applications which have been or shall be filed in the United States and/or any other country of the world, including any and all divisionals, continuations and continuations-in-part, for said inventions and improvements, and any and all patents, utility models and design registrations granted for any of said inventions and improvements in the United States and/or in any other country of the world, and all renewals, reexaminations, reissues, and extensions thereof, and the right to claim priority based on the filing date of said Provisional Application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Patent Cooperation Treaty, the European Patent Convention, and all other treaties of like purposes; and Assignors authorize Assignee to apply in all countries in Assignors' names or in its own name for patents, utility models, design registrations and like rights of exclusion and for inventor(s) certificate(s) for said inventions and improvements; and Assignors agree that, upon request and without further compensation, but at no out-of-pocket expense to Assignors and/or Assignors' employees, consultants, legal representatives, and Assignors' successors and/or assigns, will perform such lawful acts and will sign such further applications, assignments, Preliminary Statements and other lawful documents as Assignee may reasonably request to effectuate fully this assignment.

I further agree and desire that this assignment will have effect from and be regarded as having been executed as of the filing date of the above-identified application(s).

Chee Kong Lai

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)
)ss.
COUNTY OF Worcester)

On this 11th day of November, 2010, before me, the undersigned notary public, personally appeared Chee Kong Lai proved to me through satisfactory evidence of identification, which were personally known, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document and acknowledged to me that he/she signed it voluntarily for its stated purpose.

Dawn M MacPherson
Notary Public, Commonwealth of Massachusetts
Dawn M. MacPherson
My Commission Expires: June 9, 2017

DAWN M MACPHERSON
MY COMM. EXPIRES
JUNE 9, 2017
NOTARY PUBLIC
COMMONWEALTH OF
MASSACHUSETTS

[Notary's Seal Here]

I further agree and desire that this assignment will have effect from and be regarded as having been executed as of the filing date of the above-identified application(s).

Roddy Kevin Stafford

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)
)ss.
COUNTY OF Worcester)

On this 10th day of November, 2010, before me, the undersigned notary public, personally appeared Roddy Kevin Stafford proved to me through satisfactory evidence of identification, which were personally known, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document and acknowledged to me that he/she signed it voluntarily for its stated purpose.

Dawn M MacPherson
Notary Public, Commonwealth of Massachusetts
Dawn M. MacPherson
My Commission Expires: June 9, 2017

DAWN M MACPHERSON
NOTARY PUBLIC
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
MY COMM. EXPIRES JUNE 9, 2017

[Notary's Seal Here]

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Roddy Kevin Stafford	11/11/2010
Chee Kong Lai	11/10/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Biomeasure, Incorporated
Street Address:	27 Maple Street
City:	Milford
State/Country:	MASSACHUSETTS
Postal Code:	01757

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61410437

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (508)478-2530
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 774-396-6925
Email: dawn.macpherson@ipsen.com
Correspondent Name: Dawn MacPherson of Biomeasure, Inc.
Address Line 1: 27 Maple Street
Address Line 4: Milford, MASSACHUSETTS 01757

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	IPH 021
NAME OF SUBMITTER:	Alan F Feeney
Signature:	/alan f feeney/

Date:	11/30/2010

Total Attachments: 3
source=IPH_021#page1.tif
source=IPH_021#page2.tif
source=IPH_021#page3.tif

RECEIPT INFORMATION

EPAS ID:	PAT1389415
Receipt Date:	11/30/2010
Fee Amount:	$40

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO MAGALHAES DEL SIGUIENTE DOCUMENTO, ESCRITO ORIGINALMENTE EN INGLÉS

USPTO 08/01/2011 6:47:20 PM PÁGINA 2/004 Servidor de fax

PARA: DAWN MACPHERSON DE BIOMEASURE COMPAÑÍA: 27 MAPLE STREET

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL Y DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

DICIEMBRE 26 DE 2010 ***501363602***

PTAS

DAWN MACPHERSON DE BIOMEASURE

27 MAPLE STREET

MILFORD, MA 01757

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA EN MICROFILM SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN LA SALA DE BÚSQUEDA DE CESIONES CON EL NÚMERO DE CARRETE Y MARCO SEÑALADO A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIONES DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE ENCONTRAR ALGÚN ERROR O SI TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA A ESTE AVISO, PUEDE CONTACTAR AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN LA PRESENTE EN EL NÚMERO 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 30/11/2010

CARRETE/MARCO: 025432/0483

NÚMERO DE PÁGINAS: 4

RESUMEN: CESIÓN DE INTERESES DE CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA MÁS DETALLES).

NÚMERO DE EXPEDIENTE: IPH 021

CEDENTE:

STAFFORD, RODDY KEVIN FECHA DE DOC: 11/11/2010

CEDENTE:

LAI, CHEE KONG FECHA DE DOC: 10/11/2010

CESIONARIO:

BIOMEASURE, INCORPORATED

27 MAPLE STREET

MILFORD, MASSACHUSETTS 01757

N° DE SOLICITUD: 61410437 FECHA DE PRESENTACIÓN: 05/11/2010

NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE EXPEDICIÓN:

TÍTULO: VARIANTE DEL FACTOR ANTI HEMOFÍLICO VIII HABIENDO AUMENTADO ACTIVIDAD ESPECÍFICA

EXAMINADOR

SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIÓN

DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

CESIÓN DE PATENTE		
Versión electrónica v1.1 **Versión hoja de estilo v1.1**		
TIPO DE COMUNICACIÓN:	**NUEVA CESIÓN**	
NATURALEZA DE LA TRANSMISIÓN:	**CESIÓN**	
DATOS DEL CEDENTE		
Nombre		**Fecha de ejecución**
Roddy Kevin Stafford		11/11/2010
Chee Kong Lai		10/11/2010
DATOS DEL CESIONARIO		
Nombre	Biomeasure, Incorporated	
Dirección:	27 Maple Street	
Ciudad:	Milford	
Estado/País:	MASSACHUSETTS	
Código postal:	01757	
NÚMERO TOTAL DE PROPIEDADES: 1		
Tipo de Propiedad	**Número**	
Número de Solicitud:	61410437	

INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA	
Número de fax:	(508)478-2530
La correspondencia se enviará por Correo de los EE.UU. cuando el intento por fax no sea exitoso	
Teléfono:	774-396-6925
E-mail:	dawn.macpherson@ipsen.com
Nombre de corresponsal:	Dawn MacPherson de Biomesure, Inc.
Línea de dirección 1:	27 Maple Street
Línea de dirección 4:	Milford, MASSACHUSETTS 01757
NÚMERO DE EXPEDIENTE DE ABOGADO:	IPH 021
NOMBRE DEL REMITENTE	Alan F Feeney

Anexos totales: 3
Source=IPH_021#page1.tif
Source=IPH_021#page2.tif
Source=IPH_021#page3.tif

No. de Expediente de Abogado: IPH 021

CESIÓN

Por contraprestación onerosa, **Roddy Kevin Stafford de Shrewsbury, Massachusetts, EE.UU.** y **Chee Kong Lai de Littleton, Massachusetts, EE.UU.** (conocidos en adelante como los Cedentes), por medio de la presente ceden a **BIOMEASURE, INCORPORATED**, una compañía existente conforme a las leyes del Commonwealth de Massachusetts, y cuya dirección comercial es 27 Maple Street, Milford, Massachusetts 01757-3650, Estados Unidos de América, sus sucesores y cesionarios (conocida en adelante como el Cesionario), la totalidad de los derechos, títulos e intereses en todo el mundo sobre las invenciones y mejorías sujetas a una Solicitud Provisional de Estados Unidos titulada **Una nueva variante del factor anti hemofílico VIII habiendo aumentado actividad específica** presentada el **05 de noviembre de 2010** y a la cual se le asignó el Número de

Solicitud Provisional de Estados Unidos **61/410,437**. Esta cesión incluye dicha Solicitud y todas las demás solicitudes que han sido o que sean presentadas en los Estados Unidos y/o cualquier otro país del mundo, incluyendo todas y cualquiera de las divisiones, continuaciones y continuaciones parciales para dichas invenciones y mejoras, y todos y cualquiera de los registros de patentes, modelos de utilidad y diseños concedidos para cualquiera de dichas invenciones y mejoras en los Estados Unidos y/o en cualquier otro país del mundo, y todas las renovaciones, reexaminaciones, reemisiones y extensiones de las mismas, y el derecho a reivindicar prioridad con base en la fecha de presentación de dicha Solicitud Provisional bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Intelectual, el Tratado de Cooperación de Patentes, la Convención Europea de Patentes y todos los demás tratados con fines similares; y los Cedentes autorizan al Cesionario a solicitar en todos los países, en nombre de los Cedentes o en su propio nombre, registros de patentes, modelos de utilidad y diseños y derechos similares de exclusión, así como certificado(s) de inventor(es) para dichas invenciones y mejoras; y los Cedentes se comprometen, a solicitud y sin ninguna compensación adicional, pero sin gastos del propio bolsillo de los cedentes y/o empleados, consultores, representantes legales de los Cedentes, y de los sucesores y/o cesionarios de los Cedentes, a realizar todos los actos legales y firmar todas las solicitudes, cesiones, Declaraciones Preliminares y demás documentos legales adicionales que el Cesionario solicite de manera razonable para efectuar completamente la presente cesión.

Adicionalmente, estoy de acuerdo en y deseo que esta cesión tenga efecto y sea considerada como ejecutada a partir de la fecha de presentación de la(s) solicitud(es) anteriormente identificadas.

(Firma ilegible)
Chee Kong Lai

COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS)

) ss.

CONDADO DE Worcester)

En este día 11 de noviembre de 2010 compareció personalmente ante mí, el suscrito notario público, Chee Kong Lai, quien comprobó, mediante evidencia satisfactoria de identificación, ya que lo/la conozco personalmente, ser la persona que firma el documento anterior o adjunto, y quien reconoció haberlo firmado de manera voluntaria para los fines expresados en el mismo.

Firma: Dawn M. MacPherson
Notario Público, Commonwealth de Massachusetts
Dawn M. MacPherson
Mi Comisión vence: 09 de junio de 2017

Sello en tinta: DAWN M. MACPHERSON. COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS. MI COMISIÓN VENCE EL 09 DE JUNIO DE 2017. NOTARIO PÚBLICO

[Sello Notarial aquí]

Adicionalmente, estoy de acuerdo en y deseo que esta cesión tenga efecto y sea considerada como ejecutada a partir de la fecha de presentación de la(s) solicitud(es) anteriormente identificadas.

(Firma ilegible)
Roddy Kevin Stafford

COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS)

) ss.

CONDADO DE Worcester)

En este día 10 de noviembre de 2010 compareció personalmente ante mí, el suscrito notario público, Roddy Kevin Stafford, quien comprobó, mediante evidencia satisfactoria de identificación, ya que lo/la conozco personalmente, ser la persona que firma el documento anterior o adjunto, y quien reconoció haberlo firmado de manera voluntaria para los fines expresados en el mismo.

Firma: Dawn M. MacPherson
Notario Público, Commonwealth de Massachusetts
Dawn M. MacPherson
Mi Comisión vence: 09 de junio de 2017

Sello en tinta: DAWN M. MACPHERSON. COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS. MI COMISIÓN VENCE EL 09 DE JUNIO DE 2017. NOTARIO PÚBLICO

[Sello Notarial aquí]

CESIÓN DE PATENTE	
Versión electrónica v1.1 **Versión hoja de estilo v1.1**	
TIPO DE COMUNICACIÓN:	**NUEVA CESIÓN**
NATURALEZA DE LA TRANSMISIÓN:	**CESIÓN**
DATOS DEL CEDENTE	

Nombre	**Fecha de ejecución**
Roddy Kevin Stafford	11/11/2010
Chee Kong Lai	10/11/2010

DATOS DEL CESIONARIO

Nombre	Biomeasure, Incorporated
Dirección:	27 Maple Street
Ciudad:	Milford
Estado/País:	MASSACHUSETTS
Código postal:	01757

NÚMERO TOTAL DE PROPIEDADES: 1

Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61410437

INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA

Número de fax: (508)478-2530
La correspondencia se enviará por Correo de los EE.UU. cuando el intento por fax no sea exitoso
Teléfono: 774-396-6925
E-mail: dawn.macpherson@ipsen.com
Nombre de corresponsal: Dawn MacPherson de Biomeasure, Inc.
Línea de dirección 1: 27 Maple Street
Línea de dirección 4: Milford, MASSACHUSETTS 01757

NÚMERO DE EXPEDIENTE DE ABOGADO:	IPH 021
NOMBRE DEL REMITENTE	Alan F Feeney
Firma	/alan f feeney/
Fecha	30/11/2010

Anexos totales: 3
Source=IPH_021#page1.tif
Source=IPH_021#page2.tif
Source=IPH_021#page3.tif

INFORMACIÓN DE RECIBIDO

ID EPAS: PAT1389415
Fecha de recibido: 30/11/2010
Tarifa: $40

167

O:BIOMEASURE, INCORPORATED COMPANY:27 MAPLE STREET

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

DECEMBER 29, 2010

PTAS

501377908

BIOMEASURE, INCORPORATED
27 MAPLE STREET
MILFORD, MA 01757

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 12/14/2010

REEL/FRAME: 025490/0649
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: IPH 021

ASSIGNOR:
BIOMEASURE, INCORPORATED

DOC DATE: 12/14/2010

ASSIGNEE:
IPSEN PHARMA S.A.S.
65 QUAI GEORGES GORSE
BOULOGNE BILLANCOURT, FRANCE 92100

:BIOMEASURE, INCORPORATED COMPANY:27 MAPLE STREET

APPLICATION NUMBER: 61410437 FILING DATE: 11/05/2010
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: VARIANT OF ANTIHEMOPHILIC FACTOR VIII HAVING INCREASED SPECIFIC ACTIVITY

OCRUSER, EXAMINER
ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

:BIOMEASURE, INCORPORATED COMPANY:27 MAPLE STREET

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

[redacted]

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Biomeasure, Incorporated	12/14/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Ipsen Pharma S.A.S.
Street Address:	65 quai Georges Gorse
City:	Boulogne Billancourt
State/Country:	FRANCE
Postal Code:	92100

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61410437

CH $40.00 61410437

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (508)478-2530
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 7743966925
Email: dawn.macpherson@ipsen.com
Correspondent Name: Biomeasure, Incorporated
Address Line 1: 27 Maple Street
Address Line 4: Milford, MASSACHUSETTS 01757

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	IPH 021
NAME OF SUBMITTER:	Alan F Feeney

Total Attachments: 2
source=IPH 021 Btol#page1.tif
source=IPH 021 Btol#page2.tif

ASSIGNMENT

For valuable consideration, **BIOMEASURE, INCORPORATED,** a corporation existing under the laws of the Commonwealth of Massachusetts and having a principal place of business at 27 Maple Street, Milford, Massachusetts, United States of America, (hereinafter Assignor) hereby assigns to **IPSEN PHARMA S.A.S.**, a corporation existing under the laws of France and having a place of business at 65, quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, FRANCE, its successors and assigns (hereinafter Assignee), Assignor's entire right, title and interest throughout the world, in the inventions and improvements which are subject of a United States Provisional Application entitled **A New Variant Of Antihemophilic Factor VIII Having Increased Specific Activity** filed on **November 5, 2010** and assigned United States Provisional Number **61/410,437**, this assignment including said application and all other applications which have been or shall be filed in the United States and/or any other country of the world for said inventions and improvements, including any and all divisionals, continuations and continuations-in-part, and any and all patents, utility models and design registrations granted for any of said inventions and improvements in the United States and/or in any other country of the world, and all renewals, reexaminations, reissues, and extensions thereof, and the right to claim priority based on the filing date of said application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Patent Cooperation Treaty, the European Patent Convention, and all other treaties of like purposes; and Assignor authorizes Assignee to apply in all countries in Assignor's name or in its own name for patents, utility models, design registrations and like rights of exclusion and for inventor(s) certificate(s) for said inventions and improvements; and Assignor agrees that, upon request and without further compensation, but at no out-of-pocket expense to Assignor, Assignor's employees, consultants, legal representatives, and their and Assignor's successors and/or assigns, will perform such lawful acts and will sign such further applications, assignments, Preliminary Statements and

other lawful documents as Assignee may reasonably request to effectuate fully this assignment.

BIOMEASURE, INCORPORATED

Brian G. Turner

Dr. Brian G. Turner
President

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)
)ss.
COUNTY OF Worcester)

On this 14th day of December, 2010, before me, the undersigned notary public, personally appeared Dr. Brian G. Turner proved to me through satisfactory evidence of identification, which were personally known, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document and acknowledged to me that he/she signed it voluntarily for its stated purpose.

Dawn M. MacPherson

Notary Public, Commonwealth of Massachusetts
Dawn M. MacPherson
My Commission Expires: June 9, 2017

[Notary's Seal Here]



United States Patent and Trademark Office

Electronic Patent Assignment System

Confirmation Receipt

Your assignment has been received by the USPTO.
The coversheet of the assignment is displayed below:

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Biomeasure, Incorporated	12/14/2010

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Ipsen Pharma S.A.S.
Street Address:	65 quai Georges Gorse
City:	Boulogne Billancourt
State/Country:	FRANCE
Postal Code:	92100

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61410437

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (508)478-2530
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 7743966925
Email: dawn.macpherson@ipsen.com
Correspondent Name: Biomeasure, Incorporated
Address Line 1: 27 Maple Street
Address Line 4: Milford, MASSACHUSETTS 01757

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	IPH 021

170

NAME OF SUBMITTER:	Alan F Feeney
Signature:	/alan f feeney/
Date:	12/14/2010

Total Attachments: 2
source=IPH 021 BtoI#page1.tif
source=IPH 021 BtoI#page2.tif

RECEIPT INFORMATION

EPAS ID:	PAT1404036
Receipt Date:	12/14/2010
Fee Amount:	$40

Return to home page
Start another assignment from the same template

| .HOME | INDEX| SEARCH | eBUSINESS | CONTACT US | PRIVACY STATEMENT

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO MAGALHAES DEL SIGUIENTE DOCUMENTO, ESCRITO ORIGINALMENTE EN INGLÉS

USPTO 01/01/2011 2:06:53 PM PÁGINA 2/004 Servidor de fax

PARA: BIOMEASURE, INCORPORATED COMPAÑÍA: 27 MAPLE STREET

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL Y DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

DICIEMBRE 29 DE 2010

PTAS

BIOMEASURE INCORPORATED ***501377908***

27 MAPLE STREET

MILFORD, MA 01757

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA EN MICROFILM SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN LA SALA DE BÚSQUEDA DE CESIONES CON EL NÚMERO DE CARRETE Y MARCO SEÑALADO A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIONES DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE ENCONTRAR ALGÚN ERROR O SI TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA A ESTE AVISO, PUEDE CONTACTAR AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN LA PRESENTE EN EL NÚMERO 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 14/12/2010

CARRETE/MARCO: 025490/0649

NÚMERO DE PÁGINAS: 3

RESUMEN: CESIÓN DE INTERESES DE CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA MÁS DETALLES).

NÚMERO DE EXPEDIENTE: IPH 021

CEDENTE:

BIOMEASURE, INCORPORATED FECHA DE DOC: 14/12/2010

CESIONARIO:

IPSEN PHARMA S.A.S.

65 QUAI GEORGES GORSE

BOULOGNE BILLANCOURT, FRANCIA 92100

025490/0649 PÁGINA 2

N° DE SOLICITUD: 61410437 FECHA DE PRESENTACIÓN: 05/11/2010

NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE EXPEDICIÓN:

TÍTULO: VARIANTE DEL FACTOR ANTI HEMOFÍLICO VIII HABIENDO AUMENTADO ACTIVIDAD ESPECÍFICA

EXAMINADOR

SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIÓN

DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

CESIÓN DE PATENTE	
Versión electrónica v1.1 **Versión hoja de estilo v1.1**	
TIPO DE COMUNICACIÓN:	**NUEVA CESIÓN**
NATURALEZA DE LA TRANSMISIÓN:	**CESIÓN**

DATOS DEL CEDENTE

Nombre	Fecha de ejecución
Biomeasure, Incorporated	14/12/2010

DATOS DEL CESIONARIO

Nombre	Ipsen Pharma S.A.S.
Dirección:	65 Quai Georges Gorse
Ciudad:	Boulogne Billancourt
Estado/País:	Francia
Código postal:	92100

NÚMERO TOTAL DE PROPIEDADES: 1

Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61410437

INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA

Número de fax: (508)478-2530
La correspondencia se enviará por Correo de los EE.UU. cuando el intento por fax no sea exitoso
Teléfono: 774-396-6925
E-mail: dawn.macpherson@ipsen.com
Nombre de corresponsal: Biomeasure, Incorporated
Línea de dirección 1: 27 Maple Street
Línea de dirección 4: Milford, MASSACHUSETTS 01757

NÚMERO DE EXPEDIENTE DE ABOGADO:	IPH 021
NOMBRE DEL REMITENTE	Alan F Feeney

Anexos totales: 2
Source=IPH_021 Btol #page1.tif
Source=IPH_021 Btol#page2.tif

Referencia de Archivo IPH 021

CESIÓN

Por contraprestación onerosa, **BIOMEASURE, INCORPORATED.** una compañía existente conforme a las leyes del Commonwealth de Massachusetts, y cuya dirección comercial es 27 Maple Street, Milford, Massachusetts, Estados Unidos de América (conocida en adelante como el Cedente), por medio de la presente cede a **IPSEN PHARMA S.A.S.**, una compañía existente conforme a las leyes de Francia, y cuya dirección comercial es 65, quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, FRANCIA, sus sucesores y cesionarios (conocida en adelante como el Cesionario), la totalidad de los derechos, títulos e intereses en todo el mundo sobre las invenciones y mejorías sujetas a una Solicitud Provisional de Estados Unidos titulada **Una nueva variante del factor anti hemofílico VIII habiendo aumentado actividad específica** presentada el **05 de noviembre de 2010** y a la cual se le asignó el Número de Solicitud Provisional de Estados Unidos **61/410,437**. Esta cesión incluye dicha Solicitud y todas las demás solicitudes que han sido o que sean presentadas en los Estados Unidos y/o cualquier otro país del mundo, incluyendo todas y cualquiera de las divisiones, continuaciones y continuaciones parciales para dichas invenciones y mejoras, y todos y cualquiera de los registros de patentes, modelos de utilidad y diseños concedidos para cualquiera de dichas invenciones y mejoras en los Estados Unidos y/o en cualquier otro país del mundo, y todas las renovaciones, reexaminaciones, reemisiones y extensiones de las mismas, y el derecho a reivindicar prioridad con base en la fecha de presentación de dicha solicitud bajo la Convención

Internacional para la Protección de la Propiedad Intelectual, el Tratado de Cooperación de Patentes, la Convención Europea de Patentes y todos los demás tratados con fines similares; y el Cedente autoriza al Cesionario a solicitar en todos los países, en nombre del Cedente o en su propio nombre, registros de patentes, modelos de utilidad y diseños y derechos similares de exclusión, así como certificado(s) de inventor(es) para dichas invenciones y mejoras; y el Cedente se compromete, a solicitud y sin ninguna compensación adicional, pero sin gastos del propio bolsillo del Cedente y/o de los empleados, consultores, representantes legales del Cedente, y de los sucesores y/o cesionarios de los Cedentes, a realizar todos los actos legales y firmar todas las solicitudes, cesiones, Declaraciones Preliminares y demás documentos legales adicionales que el Cesionario solicite de manera razonable para efectuar completamente la presente cesión.

BIOMEASURE, INCORPORATED
(Firma ilegible)
Dr. Brian G. Turner
Presidente

COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS)
) ss.
CONDADO DE Worcester)

En este día 14 de diciembre de 2010 compareció personalmente ante mí, el suscrito notario público, Dr. Brian G. Turner, quien comprobó, mediante evidencia satisfactoria de identificación, ya que lo/la conozco personalmente, ser la persona que firma el documento anterior o adjunto, y quien reconoció haberlo firmado de manera voluntaria para los fines expresados en el mismo.

Firma: Dawn M. MacPherson
Notario Público, Commonwealth de Massachusetts

Dawn M. MacPherson

Mi Comisión vence: 09 de junio de 2017

[Sello Notarial aquí]

Sello en tinta: DAWN M. MACPHERSON. COMMONWEALTH DE MASSACHUSETTS. MI COMISIÓN VENCE EL 09 DE JUNIO DE 2017. NOTARIO PÚBLICO

CESIÓN DE PATENTE		
Versión electrónica v1.1 **Versión hoja de estilo v1.1**		
TIPO DE COMUNICACIÓN:	**NUEVA CESIÓN**	
NATURALEZA DE LA TRANSMISIÓN:	**CESIÓN**	
DATOS DEL CEDENTE		
Nombre		**Fecha de ejecución**
Biomeasure, Incorporated		14/12/2010
DATOS DEL CESIONARIO		
Nombre	Ipsen Pharma S.A.S.	
Dirección:	65 Quai Georges Gorse	
Ciudad:	Boulogne Billancourt	
Estado/País:	Francia	
Código postal:	92100	
NÚMERO TOTAL DE PROPIEDADES: 1		
Tipo de Propiedad	**Número**	
Número de Solicitud:	61410437	

INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA

Número de fax: (508)478-2530
La correspondencia se enviará por Correo de los EE.UU. cuando el intento por fax no sea exitoso
Teléfono: 774-396-6925
E-mail: dawn.macpherson@ipsen.com
Nombre de corresponsal: Biomeasure, Incorporated
Línea de dirección 1: 27 Maple Street
Línea de dirección 4: Milford, MASSACHUSETTS 01757

NÚMERO DE EXPEDIENTE DE ABOGADO:	IPH 021
NOMBRE DEL REMITENTE	Alan F Feeney
Firma	/alan f feeney/
Fecha	14/12/2010

Anexos totales: 2
Source=IPH_021 BtoI#page1.tif
Source=IPH_021 BtoI #page2.tif

INFORMACIÓN DE RECIBIDO

ID EPAS: PAT1404036
Fecha de recibido: 14/12/2010
Tarifa: $40

MAM\MAM\ID-242631\WPC13936

175



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APRIL 24, 2013

PTAS

MARSHALL, GERSTEIN & BORUN LLP
233 S. WACKER DRIVE
6300 WILLIS TOWER
CHICAGO, IL 60606

502321182

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 04/23/2013

REEL/FRAME: 030267/0871
NUMBER OF PAGES: 9

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 31315/47643

ASSIGNOR:
IPSEN PHARMA S.A.S.

DOC DATE: 03/25/2013

ASSIGNEE:
BAXTER INTERNATIONAL INC.
ONE BAXTER PARKWAY
DEERFIELD, ILLINOIS 60015

ASSIGNEE:
BAXTER HEALTHCARE SA
THURGAUERSTRASSE 130
GLATTPARK (OPFIKON), SWITZERLAND
8152

APPLICATION NUMBER: 61410437

FILING DATE: 11/05/2010

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: VARIANT OF ANTIHEMOPHILIC FACTOR VIII HAVING INCREASED SPECIFIC ACTIVITY

APPLICATION NUMBER:
PATENT NUMBER:
PCT NUMBER: US1159297
TITLE:

FILING DATE:
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

176

Short Form Assignment Agreement for Patents

Ipsen Pharma S.A.S.

Baxter International Inc , & Baxter Healthcare SA

IPSEN PHARMA S.A.S.
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Tel 01.58.33.50.00 - Fax 01.58.33.50.01

MJ Poitou
28/3/2013

Assignment

Parties :

"The Assignor": Ipsen Pharma S.A.S.
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt, France

"The Assignees" Baxter International Inc.
One Baxter Parkway
Deerfield IL 60015
(a corporation of Delaware)

AND

Baxter Healthcare SA
Thurgauerstrasse 130
8152 Glattpark (Opfikon)
(an entity under Swiss law)

WHEREAS, the Assignor is the owner of the Inventions entitled "Stable pharmaceutical composition containing factor VIII" and "A new variant of antihemophilic factor VIII having increased specific activity", for which the patent applications indicated in Annex A were submitted or filed ("the Listed Applications") ; and

WHEREAS, the Assignees are desirous of obtaining the Assignor's right, title and interest in and to the Invention and to

a) all patent applications which have been or may be filed for the Invention, including International Applications under the Patent Cooperation Treaty;

b) all Letters Patent which may be granted or issued for the Invention;

c) any divisions, continuations, renewals, prolongations, reissues and extensions of such patent applications and Letters Patent;

d) all associated international priority rights; and

e) the right to file and prosecute such applications; and

f) any and all patents which have been or may be granted in any country on the Invention of the Listed Applications and Letters Patent in all countries of the world, including the United States; and

WHEREAS, on January 23, 2013, the Parties entered into an "Asset Purchase Agreement" which applies to the Listed Applications as listed in Annex A. Pursuant this Agreement the Assignor confirms the assignment of the full property of the Listed Applications to the Assignees.

NOW, THEREFORE, in consideration of and as part of the Purchase Price set forth in the Asset Purchase Agreement and other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is acknowledged, the Assignor sold, assigned, and conveyed to the Assignees, their successors and assigns, and the Assignees accepted, all of the Assignor's right, title, and interest in and to the Inventions and the Listed Applications, including the right to sue for and collect for said past infringements;

The Assignor authorizes and requests the Patent Offices of all duly constituted authorities of all countries of the world, including the Commissioner of Patents of the United States, to issue patents on said Invention in accordance with the Assignment; and

The Assignor agrees that it will promptly on request and without further consideration, communicate and co-operate fully with the Assignees, their successors and assigns in all matters pertaining to the Invention and the Listed Applications including:

a) the provision of all facts known and documents available to the Assignor relating to Inventions and Listed Applications (including the histories thereof);

b) the provision of oral and documentary evidence in any legal or administrative proceedings; and

c) the execution of assignments, patent applications and any other documents which may be lawfully required by the Assignees or their successors or assigns;

that, in the opinion of the Assignees, their successors and assigns, are necessary or desirable to file, prosecute, maintain or enforce the Listed Applications and Patents issued therefrom, and for perfecting and maintaining the title to same in the Assignees, their successors and assigns in all countries of the world, including the United States of America.

All costs, rights and taxes related to the present Assignment shall be at the charge of the Assignees, who are bound to it.

Signed for and on behalf of **Ipsen Pharma S.A.S.**

25 Mars 2013 — Charlotte Retzler

Date

Charlotte Retzler,
Senior VP Intellectual Property
Ipsen Pharma S.A.S.

STATE OF _____)
)
COUNTY OF _____)

BEFORE ME, the undersigned authority, on this 27th day of march (month), 2013 (year), personally appeared the above person, known to me to be the person whose name is subscribed to this instrument and who acknowledged to me that s/he executed the same of his/her own free will for the purposes and consideration herein expressed.

Date: 27/03/13 — Me Gilbert ETASSE

Notary Public

My Commission expires: Du renouvellement

Date: _____ _____

Notary Public

My Commission expires: _____

Je soussigné [illegible], notaire associé à Paris 17ème, rue Biot n° 6 certifie la signature ..... apposée ..... ci-contre
Fait à PARIS
le 27 mars 2013

Signed for and on behalf of Baxter International Inc.

5 April 2013
Date

Stasia L Ogden
Name, Function
Stasia L. Ogden
Associate General Counsel

STATE OF Illinois)
)
COUNTY OF Lake)

BEFORE ME, the undersigned authority, on this 5 day of April (month), 2013 (year), personally appeared the above person, known to me to be the person whose name is subscribed to this instrument and who acknowledged to me that s/he executed the same of his/her own free will for the purposes and consideration herein expressed.

Date: 4/5/13 Therese C Bartunek
Notary Public

My Commission expires: 4/21/15

OFFICIAL SEAL
THERESE C BARTUNEK
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:04/21/15

Signed for and on behalf of Baxter Healthcare S.A.

5 April 2013
Date

Stasia L Ogden
Name, Function
Stasia L. Ogden
Associate General Counsel

STATE OF Illinois)
)
COUNTY OF Lake)

BEFORE ME, the undersigned authority, on this 5 day of April (month), 2013 (year), personally appeared the above person, known to me to be the person whose name is subscribed to this instrument and who acknowledged to me that s/he executed the same of his/her own free will for the purposes and consideration herein expressed.

Date: 4/5/13 Therese C Bartunek
Notary Public

My Commission expires: 4/21/15

OFFICIAL SEAL
THERESE C BARTUNEK
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:04/21/15

ANNEX A

Title: Stable pharmaceutical composition containing factor VIII

Country	Filing Date	Filing Number	Publication	Grant Number	Grant Date	Status
AR	25 March 2003	P030101024	09 Feb 2005			Pending
AT	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
AU	26 March 2003	2003217030		2003217030	04 Dec 2008	Issued
BE	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
BR	26 March 2003	PI0308442-6				Issued
CA	26 March 2003	2480226				Pending
CH	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
CL	21 March 2003	0583-2003	23 Apr 2004			Pending
CN	26 March 2003	03806991.1	20 Jul 2005			Pending
CN	26 March 2003					CN div. about to be filed
CZ	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
DE	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
DK	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
EP	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
ES	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
FI	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
FR	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
GB	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
GR	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
HK	13 Jan 2006	06100540.9	04 May 2006			Pending
HR	26 March 2003	P20040882 A	31 Dec 2004			Pending
HU	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
IE	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
IL	26 March 2003	163849	30 Dec 2010	163849	31 March 2011	Issued
IN	26 March 2003	2592/DELNP/2004				Pending
IT	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
JP	07 January 2011	2011-002185	21 Apr 2011			Pending
LU	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
MX	26 March 2003	PA/A/04/009275		265856	08 Apr 2009	Issued
MY	19 March 2003	PI20030960				Pending
NL	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
NO	26 March 2003	20044305		328450	22 Feb 2010	Issued
NZ	26 March 2003	535032		535032	13 Jul 2006	Issued
PL	26 March 2003	P-372414		P-372414	16 Sep 2010	Issued
PT	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
RO	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
RU	26 March 2003	2004131556	20 Aug 2005	2314825	20 Jan 2008	Issued
SE	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
SG	26 March 2003	200405157-9		106423	30 Nov 2006	Issued
TH	24 March 2003	081195				Pending
TR	26 March 2003	03712418.7	29 Dec 2004	1490095	18 Aug 2010	Issued
TW	14 March 2003	92105665	16 Oct 2003	I285106	11 Aug 2007	Issued
US	26 March 2003	10/507956	17 Nov 2005	7790680	07 Sep 2010	Issued
WO	26 March 2003	PCT/GB03/001297	02 Oct 2003			Completed

Assignment

Title: A new variant of antihemophilic factor VIII having increased specific activity

Country	Filing Date	Filing Number	Publication	Grant Number	Grant Date	Status
WO	04 Nov 2011	PCT/US11/059297	10 Mai 2012			Publication
US	05 Nov 2010	61/410437				Filing

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO MAGALHAES DEL SIGUIENTE DOCUMENTO, ESCRITO ORIGINALMENTE EN INGLÉS.

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL Y DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

ABRIL 24 DE 2013

PTAS

MARSHALL, GERSTEIN & BORUN LLP
233 S. WACKER DRIVE
6300 WILLIS TOWER
CHICAGO, IL 60606

502321182

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA SUCURSAL DE REGISTRO DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA EN MICROFILM SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN LA SALA DE BÚSQUEDA DE CESIONES CON EL NÚMERO DE CARRETE Y MARCO SEÑALADO A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIÓN DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE ENCONTRAR ALGÚN ERROR O SI TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA A ESTE AVISO, PUEDE CONTACTAR A LA SUCURSAL DE REGISTRO DE

CESIONES EN EL NÚMERO 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 23/04/2013 CARRETE/MARCO: 030267/0871

NÚMERO DE PÁGINAS: 9

RESUMEN: CESIÓN DE INTERESES DE CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA MÁS DETALLES).

NÚMERO DE EXPEDIENTE: 31315/47643

CEDENTE:

IPSEN PHARMA S.A.S. FECHA DE DOC: 25/03/2013

CESIONARIO:

BAXTER INTERNATIONAL INC.

ONE BAXTER PARKWAY

DEERFIELD, ILLINOIS 60015

CESIONARIO:

BAXTER HEALTHCARE SA

THURGAUERSTRASSE 130

GLATTPARK (OPFIKON), SUIZA

8152

NÚMERO DE SOLICITUD: 61410437 FECHA DE PRESENTACIÓN: 05/11/2010

NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE EXPEDICIÓN:

TÍTULO: VARIANTE DEL FACTOR ANTI HEMOFÍLICO VIII HABIENDO AUMENTADO ACTIVIDAD ESPECÍFICA

030267/0871 PÁGINA 2

NÚMERO DE SOLICITUD: FECHA DE PRESENTACIÓN:

NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE EXPEDICIÓN:

NÚMERO PCT: US1159297

TÍTULO:

SUCURSAL DE REGISTROS DE CESIONES

DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

Formato Abreviado de Contrato de Cesión de Patentes

Ipsen Pharma S.A.S.

Baxter International Inc, & Baxter Healthcare SA

Sello en tinta:

IPSEN PHARMA S.A.S.

65 Quai Georges Gorse

92100 Boulogne Billancourt

Tel 01.58.33.50.00 – Fax 01.58.33.50.01

MJ POITOU

28/03/2013

Cesión

Partes:

"El Cedente": Ipsen Pharma S.A.S.
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt, Francia

"Los Cesionarios": Baxter International Inc.
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015
(una compañía de Delaware)

Y

Baxter Healthcare SA
Thurgauerstrasse 130
8152 Glattpark (Opfikon)
(una entidad bajo las leyes suizas)

CONSIDERANDO QUE el Cedente es el titular de las Invenciones tituladas "Composición farmacéutica estable que contiene el factor VIII" y "Una nueva variante del factor anti hemofílico VIII habiendo aumentado actividad específica", para las cuales se presentaron las solicitudes de patente indicadas en el Anexo A ("las Solicitudes Enumeradas"); y

CONSIDERANDO QUE los Cesionarios desean obtener los derechos, títulos e intereses del Cedente en y para la Invención y para

a) todas las solicitudes de patente que hayan sido o que sean presentadas para la invención, incluyendo Solicitudes Internacionales bajo el Tratado de Cooperación de Patentes;

b) todas las Cartas Patente que puedan ser otorgadas o emitidas para la Invención;

c) cualquier división, continuación, renovación, prolongación, reemisión y extensión de dichas solicitudes de patente y Cartas Patente;

d) todos los derechos de prioridad internacionales asociados; y

e) el derecho a presentar y tramitar dichas solicitudes; y

f) todas y cualquiera de las patente que hayan sido o puedan ser presentadas en cualquier país sobre la Invención de las Solicitudes Enumeradas y las Cartas Patente en todos los países del mundo, incluyendo los Estados Unidos; y

CONSIDERANDO QUE, el 23 de enero de 2013, las Partes celebraron un "Contrato de Compraventa de Activos", el cual aplica a las Solicitudes Enumeradas según figuran en el Anexo A. Conforme al presente Acuerdo, el Cedente confirma la cesión de la plena titularidad de las Solicitudes Enumeradas a los Cesionarios.

AHORA BIEN, en consideración de y como parte del Precio de Compra establecido en el Contrato de Compraventa de Activos, y demás contraprestaciones válidas y onerosas, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por la presente, el Cedente vendió, cedió y traspasó a los Cesionarios, sus sucesores y cesionarios, y los Cesionarios aceptaron la totalidad de los derechos, títulos e intereses del Cedente en y para las Invenciones y las Solicitudes Enumeradas, incluyendo el derecho a demandar y cobrar por infracciones pasadas;

El Cedente autoriza y solicita a las Oficinas de Patentes de todas las autoridades debidamente constituidas de todos los países del mundo, incluyendo el Comisionado de Patentes de los Estados Unidos, que expida las patentes sobre dicha Invención conforme a la Cesión; y

El Cedente se compromete, a solicitud y sin mayor consideración, a comunicarse y cooperar plenamente con los Cesionarios, sus sucesores y cesionarios en todos los asuntos relacionados a la Invención y las Solicitudes Enumeradas, incluyendo:

a) el suministro de todos los hechos de conocimiento y a disposición del Cedente con relación a las Invenciones y las Solicitudes Enumeradas (incluyendo las historias de las mismas);

b) el suministro de evidencia oral y documental en todo procedimiento legal o administrativo; y

c) la ejecución de cesiones, solicitudes de patente y cualquier otro documento que pueda ser legalmente requerido por los Cesionarios, o por sus sucesores y cesionarios;

que, en la opinión de los Cesionarios, sus sucesores y cesionarios, sean necesarios o deseables para presentar, tramitar, mantener o hacer cumplir las Solicitudes Enumeradas y las Patentes emitidas a partir de las mismas, y para perfeccionar y mantener la titularidad de las mismas en los Cesionarios, sus sucesores y cesionarios en todos los países del mundo, incluyendo los Estados Unidos de América.

Todos los costos, derechos e impuestos relacionados a la presente Cesión correrán a cargo de los Cesionarios, que están obligados a ello.

Firmado para y en nombre de **Ipsen Pharma S.A.S.**

25 de mayo de 2013
Fecha

Firma: Charlotte Retzler
Charlotte Retzler
Vicepresidente Sénior de Propiedad Intelectual
Ipsen Pharma S.A.S.

ESTADO DE _____)

)

CONDADO DE _____)

En este día 27 de marzo (mes) del 2013 (año) compareció personalmente ante mí, la autoridad firmante, la persona mencionada arriba, a quien conozco como el individuo que firma el presente instrumento y quien reconoció haber ejecutado el mismo como un acto de libre voluntad para los fines y consideraciones aquí expresados.

Fecha: 27/03/2013

(Firma ilegible)

Notario Público

Mi comisión vence: con mi retiro

Fecha: _____

(Sello en francés ilegible)

Notario Público

Mi comisión vence: _____

Firmado para y en nombre de Baxter International Inc.

05 de abril de 2013

Fecha

Firma: Stasia L. Ogden

Nombre, Cargo

Stasia L. Ogden

Abogado General Asociado

ESTADO DE Illinois)

)

CONDADO DE Lake)

En este día 05 de abril (mes) del 2013 (año) compareció personalmente ante mí, la autoridad firmante, la persona mencionada arriba, a quien conozco como el individuo que firma el presente instrumento y quien reconoció haber ejecutado el mismo como un acto de libre voluntad para los fines y consideraciones aquí expresados.

Fecha: 05/04/13

Firma: Therese C. Bartunek

Notario Público

Mi comisión vence: 21/04/15

Sello: SELLO OFICIAL

THERESE C. BARTUNEK

NOTARIO PÚBLICO – ESTADO DE ILLINOIS

MI COMISIÓN VENCE: 21/04/15

Firmado para y en nombre de Baxter Healthcare S.A.

05 de abril de 2013
Fecha

Firma: Stasia L. Ogden

Nombre, Cargo

Stasia L. Ogden

Abogado General Asociado

ESTADO DE Illinois)

)

CONDADO DE Lake)

En este día 05 de abril (mes) del 2013 (año) compareció personalmente ante mí, la autoridad firmante, la persona mencionada arriba, a quien conozco como el individuo que firma el presente instrumento y quien reconoció haber ejecutado el mismo como un acto de libre voluntad para los fines y consideraciones aquí expresados.

Fecha: 05/04/13

Firma: Therese C. Bartunek

Notario Público

Mi comisión vence: 21/04/15

Sello: SELLO OFICIAL

THERESE C. BARTUNEK

NOTARIO PÚBLICO – ESTADO DE ILLINOIS

MI COMISIÓN VENCE: 21/04/15

ANEXO A

Título: Composición farmacéutica estable que contiene el factor VIII

País	Fecha de Presentación	Número de Presentación	Publicación	Número de Concesión	Fecha de Concesión	Estado
AR	25 Marzo 2003	P030101024	09 Feb 2005			Pendiente
AT	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
AU	26 Marzo 2003	2003217030		2003217030	04 Dic 2008	Emitida
BE	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
BR	26 Marzo 2003	P10308442-6				Emitida
CA	26 Marzo 2003	2480226				Pendiente
CH	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
CL	21 Marzo 2003	0583-2003	23 Abr 2004			Pendiente
CN	26 Marzo 2003	03806991.1	20 Jul 2005			Pendiente
CN	26 Marzo 2003					CN div. a punto de presentarse
CZ	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
DE	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
DK	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
EP	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
ES	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
FI	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
FR	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
GB	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
GR	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
HK	13 Ene 2006	06100540.9	04 Mayo 2006			Pendiente
HR	26 Marzo 2003	P20040882 A	31 Dic 2004			Pendiente
HU	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
IE	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
IL	26 Marzo 2003	163849	30 Dic 2010	163849	31 Marzo 2011	Emitida
IN	26 Marzo 2003	2592/DELNP/200				Pendiente
IT	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
JP	07 Enero 2011	2011-002185	21 Abr 2011			Pendiente
LU	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
MX	26 Marzo 2003	PA/A/04/009275		265856	08 Abr 2009	Emitida
MY	19 Marzo 2003	PI20030960				Pendiente
NL	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Aug 2010	Emitida
NO	26 Marzo 2003	20044305		328450	22 Feb 2010	Emitida
NZ	26 Marzo 2003	535032		535032	13 Jul 2006	Emitida
PL	26 Marzo 2003	P-372414		P-372414	16 Sep 2010	Emitida
PT	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
RO	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
RU	26 Marzo 2003	2004131556	20 Ago 2005	2314825	20 Ene 2008	Emitida
SE	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida

SG	26 Marzo 2003	200405157-9		106423	30 Nov 2006	Emitida
TH	24 Marzo 2003	081195				Pendiente
TR	26 Marzo 2003	03712418.7	29 Dic 2004	1490095	18 Ago 2010	Emitida
TW	14 Marzo 2003	92105665	16 Oct 2003	1285106	11 Ago 2007	Emitida
US	26 Marzo 2003	10/507956	17 Nov 2005	7790680	07 Sep 2010	Emitida
WO	26 Marzo 2003	PCT/GB03/00129	02 Oct 2003			Finalizada

Título: Una nueva variante del factor anti hemofílico VIII habiendo aumentado actividad específica

País	Fecha de Presentación	Número de Presentación	Publicación	Número de Concesión	Fecha de Concesión	Estado
WO	04 de nov 2011	PCT/US11/059297	10 Mayo 2012			Publicación
US	05 de nov 2011	61/410437				Presentación

MAM\MAM\ID-242629\WPC13936

186

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2011/059297

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

KISSLING, Heather R.
Marshall, Gerstein & Borun LLP
233 S. Wacker Drive
6300 Willis Tower
Chicago, IL 60606-6357
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
29 April 2013 (29.04.2013)

Applicant's or agent's file reference
31315/47643 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2011/059297

International filing date *(day/month/year)*
04 November 2011 (04.11.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
IPSEN PHARMA S.A.S.
65, Quai Georges Gorse
F-92100 Boulogne-billancourt
France

State of Nationality: FR
State of Residence: FR
Telephone No.: +33-1-58-33-50-00
Facsimile No.: +33-1-58-33-50-01
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
BAXTER INTERNATIONAL INC.
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Authorized officer
Cruz Juan
e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

187

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2011/059297

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

KISSLING, Heather R.
Marshall, Gerstein & Borun LLP
233 S. Wacker Drive
6300 Willis Tower
Chicago, IL 60606-6357
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
29 April 2013 (29.04.2013)

Applicant's or agent's file reference
31315/47643 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2011/059297

International filing date *(day/month/year)*
04 November 2011 (04.11.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BAXTER HEALTHCARE S.A Thurgauerstrasses 130 CH-8152 Glattpark (Opfikon) Switzerland	CH	CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 has been added as applicant for all designated States except US.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Authorized officer
Cruz Juan
e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

188

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0051589

Bogotá D.C., Mayo 28 de 2013 - 16:34:30

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	560941964	28/05/2013	16.624.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-136450- -00000-0000
Fecha: 2013-06-05 16:42:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 190 191

COD: 13936-841-054-0.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0053436

Bogotá D.C., Junio 04 de 2013 - 11:53:25

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 R

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	43149	08/05/2013		325.000.00
RECIBO DE CA	999999999	43202	08/05/2013		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	43203	08/05/2013		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	51579	28/05/2013		90.000.00
RECIBO DE CA	999999999	51618	28/05/2013		50.000.00
RECIBO DE CA	999999999	51619	28/05/2013		50.000.00
RECIBO DE CA	999999999	51639	28/05/2013		15.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
13	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	390.000.00
				$390.000.00

SON: **TRESCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-136450- -00000-0000
Fecha: 2013-06-05 16:42:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 190 191

CO16.13936-841-054-0

190

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD FASE NACIONAL PCT

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **61/410,437** **2010/11/05** **US**	(51) Int Cl: **A61K 038/037** (71)Solicitante(s) **BAXTER INTERNATIONAL INC. y BAXTER HEALTHCARE S.A.** (72) Inventor(es) **CHEE KONG LAI** **RODDY KEVIN STAFFORD** (74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/06/05 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2011/11/04 No. de solicitud PCT/US2011/059297	(87) Publicación internacional Fecha: 2012/05/10 N° publicación: ***WO 2012/061689 A3***

(54) Titulo: **UNA NUEVA VARIANTE DEL FACTOR VIII ANTIHEMOFÍLICO CON ACTIVIDAD ESPECÍFICA AUMENTADA**

Resumen:

La presente descripción se encuentra en el campo de la terapia de la hemofilia. Se refiere a una variante nueva del factor VIII antihemofílico que tiene actividad especifica aumentada en comparación con productos conocidos del factor VIII.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-136450- -00000-0000
Fecha: 2013-06-05 16:42:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 190

191

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE U ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Listado de Secuencia

<110> Ipsen Pharma S.A.S.

<120> Una nueva variante del factor VIII antihemofílico con actividad específica aumentada

<130> IPH 021

<160> 12

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 1421

<212> PRT

<213> sus scrofa

<400> 1

Ala Ile Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Arg Gln Ser Glu Leu Leu Arg Glu Leu His Val Asp Thr Arg Phe Pro
20 25 30

Ala Thr Ala Pro Gly Ala Leu Pro Leu Gly Pro Ser Val Leu Tyr Lys
35 40 45

Lys Thr Val Phe Val Glu Phe Thr Asp Gln Leu Phe Ser Val Ala Arg

50 55 60

Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu
65 70 75 80

Val Tyr Asp Thr Val Val Val Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
85 90 95

Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Phe Trp Lys Ser Ser Glu Gly
100 105 110

Ala Glu Tyr Glu Asp His Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys
115 120 125

Val Leu Pro Gly Lys Ser Gln Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu
130 135 140

Asn Gly Pro Thr Ala Ser Asp Pro Pro Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu
145 150 155 160

Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala
165 170 175

Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Thr Arg Glu Arg Thr Gln Asn
180 185 190

Leu His Glu Phe Val Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser
195 200 205

Trp His Ser Ala Arg Asn Asp Ser Trp Thr Arg Ala Met Asp Pro Ala
210 215 220

Pro Ala Arg Ala Gln Pro Ala Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn
225 230 235 240

Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Lys Lys Ser Val Tyr Trp
245 250 255

His Val Ile Gly Met Gly Thr Ser Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu
260 265 270

Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg His His Arg Gln Ala Ser Leu Glu
275 280 285

Ile Ser Pro Leu Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Phe Leu Met Asp Leu
290 295 300

Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His His His Gly Gly
305 310 315 320

Met Glu Ala His Val Arg Val Glu Ser Cys Ala Glu Glu Pro Gln Leu
325 330 335

Arg Arg Lys Ala Asp Glu Glu Glu Asp Tyr Asp Asp Asn Leu Tyr Asp
340 345 350

Ser Asp Met Asp Val Val Arg Leu Asp Gly Asp Asp Val Ser Pro Phe
355 360 365

Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
370 375 380

Tyr Ile Ser Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Ala Val Pro
385 390 395 400

Ser Pro Ser Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Leu Tyr Leu Asn Ser Gly Pro
405 410 415

Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Ala Arg Phe Val Ala Tyr Thr
420 425 430

Asp Val Thr Phe Lys Thr Arg Lys Ala Ile Pro Tyr Glu Ser Gly Ile
435 440 445

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile

450 455 460

Phe Lys Asn Lys Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile

465 470 475 480

Thr Asp Val Ser Ala Leu His Pro Gly Arg Leu Leu Lys Gly Trp Lys

485 490 495

His Leu Lys Asp Met Pro Ile Leu Pro Gly Glu Thr Phe Lys Tyr Lys

500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys

515 520 525

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ile Asn Leu Glu Lys Asp Leu Ala

530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp

545 550 555 560

Gln Arg Gly Asn Gln Met Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe

565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Gln Ser Trp Tyr Leu Ala Glu Asn Ile Gln

580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Asp Gly Leu Gln Pro Gln Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

Ser Val Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655

Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
660 665 670

Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
675 680 685

Val Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Leu Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Tyr Ser Cys Asp Arg Ser Phe Ala Gln Asn Ser Arg
705 710 715 720

Pro Pro Ser Ala Ser Ala Pro Lys Pro Pro Val Leu Arg Arg His Gln
725 730 735

Arg Asp Ile Ser Leu Pro Thr Phe Gln Pro Glu Glu Asp Lys Met Asp
740 745 750

Tyr Asp Asp Ile Phe Ser Thr Glu Thr Lys Gly Glu Asp Phe Asp Ile
755 760 765

Tyr Gly Glu Asp Glu Asn Gln Asp Pro Arg Ser Phe Gln Lys Arg Thr
770 775 780

Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Gln Leu Trp Asp Tyr Gly Met
785 790 795 800

Ser Glu Ser Pro Arg Ala Leu Arg Asn Arg Ala Gln Asn Gly Glu Val
805 810 815

Pro Arg Phe Lys Lys Val Val Phe Arg Glu Phe Ala Asp Gly Ser Phe
820 825 830

Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Lys His Leu Gly Leu Leu
835 840 845

Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe
850 855 860

Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser
865 870 875 880

Tyr Pro Asp Asp Gln Glu Gln Gly Ala Glu Pro Arg His Asn Phe Val
885 890 895

Gln Pro Asn Glu Thr Arg Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met
900 905 910

Ala Pro Thr Glu Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser
915 920 925

Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu
930 935 940

Leu Ile Cys Arg Ala Asn Thr Leu Asn Ala Ala His Gly Arg Gln Val
945 950 955 960

Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys
965 970 975

Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Val Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys

980 985 990

His Leu Gln Met Glu Asp Pro Thr Leu Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His

995 1000 1005

Ala Ile Asn Gly Tyr Val Met Asp Thr Leu Pro Gly Leu Val Met

1010 1015 1020

Ala Gln Asn Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser

1025 1030 1035

Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His Val Phe Ser

1040 1045 1050

Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Val Tyr Asn Leu Tyr

1055 1060 1065

Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser Lys Val Gly

1070 1075 1080

Ile Trp Arg Ile Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu Gln Ala Gly

1085 1090 1095

Met Ser Thr Thr Phe Leu Val Tyr Ser Lys Glu Cys Gln Ala Pro

1100 1105 1110

Leu Gly Met Ala Ser Gly Arg Ile Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala
1115 1120 1125

Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala Arg Leu His
1130 1135 1140

Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Asp Pro His Ser
1145 1150 1155

Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile His Gly Ile
1160 1165 1170

Met Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser
1175 1180 1185

Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Arg Asn Trp Gln Ser
1190 1195 1200

Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe Gly Asn
1205 1210 1215

Val Asp Ala Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile
1220 1225 1230

Val Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1235 1240 1245

Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys

1250 1255 1260

Ser Met Pro Leu Gly Met Gln Asn Lys Ala Ile Ser Asp Ser Gln

1265 1270 1275

Ile Thr Ala Ser Ser His Leu Ser Asn Ile Phe Ala Thr Trp Ser

1280 1285 1290

Pro Ser Gln Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Thr Asn Ala Trp

1295 1300 1305

Arg Pro Arg Val Ser Ser Ala Glu Glu Trp Leu Gln Val Asp Leu

1310 1315 1320

Gln Lys Thr Val Lys Val Thr Gly Ile Thr Thr Gln Gly Val Lys

1325 1330 1335

Ser Leu Leu Ser Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu Val Ser Ser

1340 1345 1350

Ser Gln Asp Gly Arg Arg Trp Thr Leu Phe Leu Gln Asp Gly His
1355 1360 1365

Thr Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp Ser Ser Thr Pro Val Val
1370 1375 1380

Asn Ala Leu Asp Pro Pro Leu Phe Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His
1385 1390 1395

Pro Thr Ser Trp Ala Gln His Ile Ala Leu Arg Leu Glu Val Leu
1400 1405 1410

Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
1415 1420

<210> 2
<211> 1397
<212> PRT
<213> homo sapiens

<400> 2

Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro

20 25 30

Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys
35 40 45

Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro
50 55 60

Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val
65 70 75 80

Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
85 90 95

Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala
100 105 110

Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val
115 120 125

Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn
130 135 140

Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser
145 150 155 160

His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu
165 170 175

Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu
180 185 190

His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp
195 200 205

His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser
210 215 220

Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
225 230 235 240

Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His
245 250 255

Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu
260 265 270

Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile
275 280 285

Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly

290 295 300

Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met

305 310 315 320

Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg

325 330 335

Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp

340 345 350

Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe

355 360 365

Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His

370 375 380

Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu

385 390 395 400

Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro

405 410 415

Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
420 425 430

Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
435 440 445

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
450 455 460

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
465 470 475 480

Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
485 490 495

His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp

545 550 555 560

Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655

Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
660 665 670

Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
675 680 685

Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu
705 710 715 720

Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu
725 730 735

Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser
740 745 750

Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val
755 760 765

Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg
770 775 780

Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe
785 790 795 800

Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu
805 810 815

Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val
820 825 830

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
835 840 845

Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly
850 855 860

Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr
865 870 875 880

Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp
885 890 895

Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val
900 905 910

His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu
915 920 925

Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe
930 935 940

Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met
945 950 955 960

Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr
965 970 975

Phe Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp
980 985 990

Thr Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr
995 1000 1005

Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe
1010 1015 1020

Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met
1025 1030 1035

Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met
1040 1045 1050

Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly
1055 1060 1065

Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser

1070 1075 1080

Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg
1085 1090 1095

Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro
1100 1105 1110

Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser
1115 1120 1125

Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro
1130 1135 1140

Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe
1145 1150 1155

Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp
1160 1165 1170

Gly Lys Lys Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu
1175 1180 1185

Met Val Phe Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn
1190 1195 1200

Ile Phe Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro

1205 1210 1215

Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly

1220 1225 1230

Cys Asp Leu Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys

1235 1240 1245

Ala Ile Ser Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn

1250 1255 1260

Met Phe Ala Thr Trp Ser Pro Ser Lys Ala Arg Leu His Leu Gln

1265 1270 1275

Gly Arg Ser Asn Ala Trp Arg Pro Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu

1280 1285 1290

Trp Leu Gln Val Asp Phe Gln Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Val

1295 1300 1305

Thr Thr Gln Gly Val Lys Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr Val Lys

1310 1315 1320

Glu Phe Leu Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Gln Trp Thr Leu
1325 1330 1335

Phe Phe Gln Asn Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp
1340 1345 1350

Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr
1355 1360 1365

Arg Tyr Leu Arg Ile His Pro Gln Ser Trp Val His Gln Ile Ala
1370 1375 1380

Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
1385 1390 1395

<210> 3
<211> 1397
<212> PRT
<213> Canis familiaris

<400> 3

Ala Thr Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Leu Ser Ala Leu His Ala Asp Thr Ser Phe Ser

20 25 30

Ser Arg Val Pro Gly Ser Leu Pro Leu Thr Thr Ser Val Thr Tyr Arg
35 40 45

Lys Thr Val Phe Val Glu Phe Thr Asp Asp Leu Phe Asn Ile Ala Lys
50 55 60

Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu
65 70 75 80

Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Val Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
85 90 95

Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly
100 105 110

Ala Glu Tyr Glu Asp Gln Thr Ser Gln Lys Glu Lys Glu Asp Asp Asn
115 120 125

Val Ile Pro Gly Glu Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu
130 135 140

Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Pro Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Phe
145 150 155 160

Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala
165 170 175

Leu Leu Val Cys Lys Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Arg Thr Gln Thr
180 185 190

Leu Gln Glu Phe Val Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser
195 200 205

Trp His Ser Glu Thr Asn Ala Ser Leu Thr Gln Ala Glu Ala Gln His
210 215 220

Glu Leu His Thr Ile Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
225 230 235 240

Thr Val Cys His Lys Arg Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly
245 250 255

Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu
260 265 270

Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe
275 280 285

Leu Thr Ala Gln Thr Phe Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe
290 295 300

Cys His Ile Pro Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys
305 310 315 320

Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu
325 330 335

Asp Lys Asp Tyr Asp Asp Gly Leu Tyr Asp Ser Asp Met Asp Val Val
340 345 350

Ser Phe Asp Asp Asp Ser Ser Ser Pro Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val
355 360 365

Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu
370 375 380

Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Ser Gly Pro Thr Pro Asn Asp Arg Ser
385 390 395 400

His Lys Asn Leu Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Lys Lys
405 410 415

Tyr Lys Lys Val Arg Phe Val Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr
420 425 430

Arg Glu Ala Ile Gln Tyr Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr
435 440 445

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser
450 455 460

Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Asn Tyr Val Thr Pro Leu
465 470 475 480

His Thr Gly Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys Asp Met Pro
485 490 495

Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu
500 505 510

Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser
515 520 525

Ser Phe Ile Asn Leu Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro
530 535 540

Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Met

545 550 555 560

Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn
565 570 575

Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Met Gln Arg Phe Leu Pro Asn Ala
580 585 590

Asp Val Val Gln Pro His Asp Pro Glu Phe Gln Leu Ser Asn Ile Met
595 600 605

His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Asn Leu Gln Leu Ser Val Cys
610 615 620

Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Val Gly Ala Gln Thr
625 630 635 640

Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met
645 650 655

Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val
660 665 670

Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Val Leu Gly Cys His Asn
675 680 685

Ser Asp Phe Arg Asn Phe Val Ile Ile Ile Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asn Arg Glu Ile Thr Val Thr Thr Leu
705 710 715 720

Gln Pro Glu Glu Asp Lys Phe Glu Tyr Asp Asp Thr Phe Ser Ile Glu
725 730 735

Met Lys Arg Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Gly Asp Tyr Glu Asn Gln Gly
740 745 750

Leu Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val
755 760 765

Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Arg Ser Pro His Ile Leu Arg
770 775 780

Asn Arg Ala Gln Ser Gly Asp Val Gln Gln Phe Lys Lys Val Val Phe
785 790 795 800

Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu
805 810 815

Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val
820 825 830

Glu Asp Asn Ile Val Val Thr Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr
835 840 845

Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Asp Glu Asp Glu Gly Gln Gly
850 855 860

Ala Glu Pro Arg Arg Lys Phe Val Asn Pro Asn Glu Thr Lys Ile Tyr
865 870 875 880

Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp
885 890 895

Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val
900 905 910

His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Arg Ser Asn Thr Leu
915 920 925

Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Val
930 935 940

Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Leu
945 950 955 960

Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn Val Gln Lys Glu Asp Pro Thr
965 970 975

Leu Lys Glu Asn Phe Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Val Lys Asp
980 985 990

Thr Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Lys Val Arg Trp Tyr
995 1000 1005

Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe
1010 1015 1020

Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met
1025 1030 1035

Ala Val Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met
1040 1045 1050

Leu Pro Ser Gln Val Gly Ile Trp Arg Ile Glu Cys Leu Ile Gly
1055 1060 1065

Glu His Leu Gln Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser

1070 1075 1080

Lys Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg
1085 1090 1095

Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro
1100 1105 1110

Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser
1115 1120 1125

Thr Lys Asp Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro
1130 1135 1140

Met Ile Ile His Gly Ile Met Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe
1145 1150 1155

Ser Ser Leu Tyr Val Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp
1160 1165 1170

Gly Asn Lys Trp His Ser Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu
1175 1180 1185

Met Val Phe Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn
1190 1195 1200

Ile Phe Asn Pro Pro Ile Ile Ala Gln Tyr Ile Arg Leu His Pro

1205 1210 1215

Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Leu Gly

1220 1225 1230

Cys Asp Phe Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys

1235 1240 1245

Ala Ile Ser Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Ser

1250 1255 1260

Met Leu Ala Thr Trp Ser Pro Ser Gln Ala Arg Leu His Leu Gln

1265 1270 1275

Gly Arg Thr Asn Ala Trp Arg Pro Gln Ala Asn Asn Pro Lys Glu

1280 1285 1290

Trp Leu Gln Val Asp Phe Arg Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Ile

1295 1300 1305

Thr Thr Gln Gly Val Lys Ser Leu Leu Ile Ser Met Tyr Val Lys

1310 1315 1320

Glu Phe Leu Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Asn Trp Thr Leu
1325 1330 1335

Phe Leu Gln Asn Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Arg Asp
1340 1345 1350

Ser Ser Thr Pro Val Arg Asn Arg Leu Glu Pro Pro Leu Val Ala
1355 1360 1365

Arg Tyr Val Arg Leu His Pro Gln Ser Trp Ala His His Ile Ala
1370 1375 1380

Leu Arg Leu Glu Val Leu Gly Cys Asp Thr Gln Gln Pro Ala
1385 1390 1395

<210> 4
<211> 24
<212> PRT
<213> sus scrofa

<400> 4

Ser Phe Ala Gln Asn Ser Arg Pro Pro Ser Ala Ser Ala Pro Lys Pro
1 5 10 15

Pro Val Leu Arg Arg His Gln Arg

20

<210> 5

<211> 24

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 5

Ser Phe Ser Gln Asn Ser Arg His Pro Ser Thr Arg Ser Gln Asn Pro
1 5 10 15

Pro Val Leu Lys Arg His Gln Arg
20

<210> 6

<211> 24

<212> PRT

<213> Canis familiaris

<400> 6

Ser Phe Ser Gln Asn Ser Arg His Pro Ser Thr Lys Ser Gln Asn Pro
1 5 10 15

Pro Val Ser Lys His His Gln Arg
20

<210> 7

<211> 2114

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 7

Ala Ile Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Arg Gln Ser Glu Leu Leu Arg Glu Leu His Val Asp Thr Arg Phe Pro
20 25 30

Ala Thr Ala Pro Gly Ala Leu Pro Leu Gly Pro Ser Val Leu Tyr Lys
35 40 45

Lys Thr Val Phe Val Glu Phe Thr Asp Gln Leu Phe Ser Val Ala Arg
50 55 60

Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu
65 70 75 80

Val Tyr Asp Thr Val Val Val Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
85 90 95

Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Phe Trp Lys Ser Ser Glu Gly
100 105 110

Ala Glu Tyr Glu Asp His Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys

115 120 125

Val Leu Pro Gly Lys Ser Gln Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu

130 135 140

Asn Gly Pro Thr Ala Ser Asp Pro Pro Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu

145 150 155 160

Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala

165 170 175

Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Thr Arg Glu Arg Thr Gln Asn

180 185 190

Leu His Glu Phe Val Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser

195 200 205

Trp His Ser Ala Arg Asn Asp Ser Trp Thr Arg Ala Met Asp Pro Ala

210 215 220

Pro Ala Arg Ala Gln Pro Ala Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn

225 230 235 240

Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Lys Lys Ser Val Tyr Trp

245 250 255

His Val Ile Gly Met Gly Thr Ser Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu

260 265 270

Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg His His Arg Gln Ala Ser Leu Glu

275 280 285

Ile Ser Pro Leu Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Phe Leu Met Asp Leu

290 295 300

Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His His His Gly Gly

305 310 315 320

Met Glu Ala His Val Arg Val Glu Ser Cys Ala Glu Glu Pro Gln Leu

325 330 335

Arg Arg Lys Ala Asp Glu Glu Glu Asp Tyr Asp Asp Asn Leu Tyr Asp

340 345 350

Ser Asp Met Asp Val Val Arg Leu Asp Gly Asp Asp Val Ser Pro Phe

355 360 365

Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His

370 375 380

Tyr Ile Ser Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Ala Val Pro

385 390 395 400

Ser Pro Ser Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Leu Tyr Leu Asn Ser Gly Pro

405 410 415

Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Ala Arg Phe Val Ala Tyr Thr

420 425 430

Asp Val Thr Phe Lys Thr Arg Lys Ala Ile Pro Tyr Glu Ser Gly Ile

435 440 445

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile

450 455 460

Phe Lys Asn Lys Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile

465 470 475 480

Thr Asp Val Ser Ala Leu His Pro Gly Arg Leu Leu Lys Gly Trp Lys

485 490 495

His Leu Lys Asp Met Pro Ile Leu Pro Gly Glu Thr Phe Lys Tyr Lys

500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Ile Asn Leu Glu Lys Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
545 550 555 560

Gln Arg Gly Asn Gln Met Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Gln Ser Trp Tyr Leu Ala Glu Asn Ile Gln
580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Asp Gly Leu Gln Pro Gln Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

Ser Val Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655

Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
660 665 670

Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
675 680 685

Val Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Leu Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Tyr Ser Cys Asp Arg Asp Ile Gly Asp Tyr Tyr Asp
705 710 715 720

Asn Thr Tyr Glu Asp Ile Pro Gly Phe Leu Leu Ser Gly Lys Asn Val
725 730 735

Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ala Gln Asn Ser Arg Pro Pro Ser Ala Ser
740 745 750

Gln Lys Gln Phe Gln Thr Ile Thr Ser Pro Glu Asp Asp Val Glu Leu
755 760 765

Asp Pro Gln Ser Gly Glu Arg Thr Gln Ala Leu Glu Glu Leu Ser Val
770 775 780

Pro Ser Gly Asp Gly Ser Met Leu Leu Gly Gln Asn Pro Ala Pro His
785 790 795 800

Gly Ser Ser Ser Ser Asp Leu Gln Glu Ala Arg Asn Glu Ala Asp Asp
805 810 815

Tyr Leu Pro Gly Ala Arg Glu Arg Asn Thr Ala Pro Ser Ala Ala Ala
820 825 830

Arg Leu Arg Pro Glu Leu His His Ser Ala Glu Arg Val Leu Thr Pro
835 840 845

Glu Pro Glu Lys Glu Leu Lys Lys Leu Asp Ser Lys Met Ser Ser Ser
850 855 860

Ser Asp Leu Leu Lys Thr Ser Pro Thr Ile Pro Ser Asp Thr Leu Ser
865 870 875 880

Ala Glu Thr Glu Arg Thr His Ser Leu Gly Pro Pro His Pro Gln Val
885 890 895

Asn Phe Arg Ser Gln Leu Gly Ala Ile Val Leu Gly Lys Asn Ser Ser
900 905 910

His Phe Ile Gly Ala Gly Val Pro Leu Gly Ser Thr Glu Glu Asp His
915 920 925

Glu Ser Ser Leu Gly Glu Asn Val Ser Pro Val Glu Ser Asp Gly Ile
930 935 940

Phe Glu Lys Glu Arg Ala His Gly Pro Ala Ser Leu Thr Lys Asp Asp
945 950 955 960

Val Leu Phe Lys Val Asn Ile Ser Leu Val Lys Thr Asn Lys Ala Arg
965 970 975

Val Tyr Leu Lys Thr Asn Arg Lys Ile His Ile Asp Asp Ala Ala Leu
980 985 990

Leu Thr Glu Asn Arg Ala Ser Ala Thr Phe Met Asp Lys Asn Thr Thr
995 1000 1005

Ala Ser Gly Leu Asn His Val Ser Asn Trp Ile Lys Gly Pro Leu
1010 1015 1020

Gly Lys Asn Pro Leu Ser Ser Glu Arg Gly Pro Ser Pro Glu Leu

1025 1030 1035

Leu Thr Ser Ser Gly Ser Gly Lys Ser Val Lys Gly Gln Ser Ser
1040 1045 1050

Gly Gln Gly Arg Ile Arg Val Ala Val Glu Glu Glu Glu Leu Ser
1055 1060 1065

Lys Gly Lys Glu Met Met Leu Pro Asn Ser Glu Leu Thr Phe Leu
1070 1075 1080

Thr Asn Ser Ala Asp Val Gln Gly Asn Asp Thr His Ser Gln Gly
1085 1090 1095

Lys Lys Ser Arg Glu Glu Met Glu Arg Arg Glu Lys Leu Val Gln
1100 1105 1110

Glu Lys Val Asp Leu Pro Gln Val Tyr Thr Ala Thr Gly Thr Lys
1115 1120 1125

Asn Phe Leu Arg Asn Ile Phe His Gln Ser Thr Glu Pro Ser Val
1130 1135 1140

Glu Gly Phe Asp Gly Gly Ser His Ala Pro Val Pro Gln Asp Ser
1145 1150 1155

Arg Ser Leu Asn Asp Ser Ala Glu Arg Ala Glu Thr His Ile Ala

1160 1165 1170

His Phe Ser Ala Ile Arg Glu Glu Ala Pro Leu Glu Ala Pro Gly

1175 1180 1185

Asn Arg Thr Gly Pro Gly Pro Arg Ser Ala Val Pro Arg Arg Val

1190 1195 1200

Lys Gln Ser Leu Lys Gln Ile Arg Leu Pro Leu Glu Glu Ile Lys

1205 1210 1215

Pro Glu Arg Gly Val Val Leu Asn Ala Thr Ser Thr Arg Trp Ser

1220 1225 1230

Glu Ser Ser Pro Ile Leu Gln Gly Ala Lys Arg Asn Asn Leu Ser

1235 1240 1245

Leu Pro Phe Leu Thr Leu Glu Met Ala Gly Gly Gln Gly Lys Ile

1250 1255 1260

Ser Ala Leu Gly Lys Ser Ala Ala Gly Pro Leu Ala Ser Gly Lys

1265 1270 1275

Leu Glu Lys Ala Val Leu Ser Ser Ala Gly Leu Ser Glu Ala Ser

1280 1285 1290

Gly Lys Ala Glu Phe Leu Pro Lys Val Arg Val His Arg Glu Asp

1295 1300 1305

Leu Leu Pro Gln Lys Thr Ser Asn Val Ser Cys Ala His Gly Asp

1310 1315 1320

Leu Gly Gln Glu Ile Phe Leu Gln Lys Thr Arg Gly Pro Val Asn

1325 1330 1335

Leu Asn Lys Val Asn Arg Pro Gly Arg Thr Pro Ser Lys Leu Leu

1340 1345 1350

Gly Pro Pro Met Pro Lys Glu Trp Glu Ser Leu Glu Lys Ser Pro

1355 1360 1365

Lys Ser Thr Ala Leu Arg Thr Lys Asp Ile Ile Ser Leu Pro Leu

1370 1375 1380

Asp Arg His Glu Ser Asn His Ser Ile Ala Ala Lys Asn Glu Gly

1385 1390 1395

Gln Ala Glu Thr Gln Arg Glu Ala Ala Trp Thr Lys Gln Gly Gly

1400 1405 1410

Pro Gly Arg Leu Cys Ala Pro Lys Pro Pro Val Leu Arg Arg His

1415 1420 1425

Gln Arg Asp Ile Ser Leu Pro Thr Phe Gln Pro Glu Glu Asp Lys

1430 1435 1440

Met Asp Tyr Asp Asp Ile Phe Ser Thr Glu Thr Lys Gly Glu Asp

1445 1450 1455

Phe Asp Ile Tyr Gly Glu Asp Glu Asn Gln Asp Pro Arg Ser Phe

1460 1465 1470

Gln Lys Arg Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Gln Leu

1475 1480 1485

Trp Asp Tyr Gly Met Ser Glu Ser Pro Arg Ala Leu Arg Asn Arg

1490 1495 1500

Ala Gln Asn Gly Glu Val Pro Arg Phe Lys Lys Val Val Phe Arg

1505 1510 1515

Glu Phe Ala Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Gly Glu

1520 1525 1530

Leu Asn Lys His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu

1535 1540 1545

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg

1550 1555 1560

Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Pro Asp Asp Gln

1565 1570 1575

Glu Gln Gly Ala Glu Pro Arg His Asn Phe Val Gln Pro Asn Glu

1580 1585 1590

Thr Arg Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr

1595 1600 1605

Glu Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val

1610 1615 1620

Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu

1625 1630 1635

Ile Cys Arg Ala Asn Thr Leu Asn Ala Ala His Gly Arg Gln Val

1640 1645 1650

Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr

1655 1660 1665

Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Val Glu Arg Asn Cys Arg Ala

1670 1675 1680

Pro Cys His Leu Gln Met Glu Asp Pro Thr Leu Lys Glu Asn Tyr

1685 1690 1695

Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Val Met Asp Thr Leu Pro Gly

1700 1705 1710

Leu Val Met Ala Gln Asn Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser

1715 1720 1725

Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His

1730 1735 1740

Val Phe Ser Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Val Tyr

1745 1750 1755

Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser

1760 1765 1770

Lys Val Gly Ile Trp Arg Ile Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu

1775 1780 1785

Gln Ala Gly Met Ser Thr Thr Phe Leu Val Tyr Ser Lys Glu Cys

1790 1795 1800

Gln Ala Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly Arg Ile Arg Asp Phe Gln

1805 1810 1815

Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala

1820 1825 1830

Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Asp

1835 1840 1845

Pro His Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile

1850 1855 1860

His Gly Ile Met Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu

1865 1870 1875

Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Arg Asn

1880 1885 1890

Trp Gln Ser Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe

1895 1900 1905

Phe Gly Asn Val Asp Ala Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn

1910 1915 1920

Pro Pro Ile Val Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1925 1930 1935

Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu

1940 1945 1950

Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Gln Asn Lys Ala Ile Ser

1955 1960 1965

Asp Ser Gln Ile Thr Ala Ser Ser His Leu Ser Asn Ile Phe Ala

1970 1975 1980

Thr Trp Ser Pro Ser Gln Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Thr

1985 1990 1995

Asn Ala Trp Arg Pro Arg Val Ser Ser Ala Glu Glu Trp Leu Gln

2000 2005 2010

Val Asp Leu Gln Lys Thr Val Lys Val Thr Gly Ile Thr Thr Gln

2015 2020 2025

Gly Val Lys Ser Leu Leu Ser Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu
2030 2035 2040

Val Ser Ser Ser Gln Asp Gly Arg Arg Trp Thr Leu Phe Leu Gln
2045 2050 2055

Asp Gly His Thr Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp Ser Ser Thr
2060 2065 2070

Pro Val Val Asn Ala Leu Asp Pro Pro Leu Phe Thr Arg Tyr Leu
2075 2080 2085

Arg Ile His Pro Thr Ser Trp Ala Gln His Ile Ala Leu Arg Leu
2090 2095 2100

Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
2105 2110

<210> 8

<211> 2332

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 8

Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro
20 25 30

Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys
35 40 45

Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro
50 55 60

Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val
65 70 75 80

Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
85 90 95

Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala
100 105 110

Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val
115 120 125

Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn

130 135 140

Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser

145 150 155 160

His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu

165 170 175

Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu

180 185 190

His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp

195 200 205

His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser

210 215 220

Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg

225 230 235 240

Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His

245 250 255

Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu

260 265 270

Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile
275 280 285

Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly
290 295 300

Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met
305 310 315 320

Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg
325 330 335

Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp
340 345 350

Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe
355 360 365

Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
370 375 380

Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu
385 390 395 400

Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro
405 410 415

Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
420 425 430

Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
435 440 445

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
450 455 460

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
465 470 475 480

Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
485 490 495

His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
545 550 555 560

Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655

Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
660 665 670

Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
675 680 685

Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700

Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu
705 710 715 720

Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala
725 730 735

Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Ser Arg His Pro Ser Thr Arg
740 745 750

Gln Lys Gln Phe Asn Ala Thr Thr Ile Pro Glu Asn Asp Ile Glu Lys
755 760 765

Thr Asp Pro Trp Phe Ala His Arg Thr Pro Met Pro Lys Ile Gln Asn
770 775 780

Val Ser Ser Ser Asp Leu Leu Met Leu Leu Arg Gln Ser Pro Thr Pro

785 790 795 800

His Gly Leu Ser Leu Ser Asp Leu Gln Glu Ala Lys Tyr Glu Thr Phe
805 810 815

Ser Asp Asp Pro Ser Pro Gly Ala Ile Asp Ser Asn Asn Ser Leu Ser
820 825 830

Glu Met Thr His Phe Arg Pro Gln Leu His His Ser Gly Asp Met Val
835 840 845

Phe Thr Pro Glu Ser Gly Leu Gln Leu Arg Leu Asn Glu Lys Leu Gly
850 855 860

Thr Thr Ala Ala Thr Glu Leu Lys Lys Leu Asp Phe Lys Val Ser Ser
865 870 875 880

Thr Ser Asn Asn Leu Ile Ser Thr Ile Pro Ser Asp Asn Leu Ala Ala
885 890 895

Gly Thr Asp Asn Thr Ser Ser Leu Gly Pro Pro Ser Met Pro Val His
900 905 910

Tyr Asp Ser Gln Leu Asp Thr Thr Leu Phe Gly Lys Lys Ser Ser Pro
915 920 925

Leu Thr Glu Ser Gly Gly Pro Leu Ser Leu Ser Glu Glu Asn Asn Asp
930 935 940

Ser Lys Leu Leu Glu Ser Gly Leu Met Asn Ser Gln Glu Ser Ser Trp
945 950 955 960

Gly Lys Asn Val Ser Ser Thr Glu Ser Gly Arg Leu Phe Lys Gly Lys
965 970 975

Arg Ala His Gly Pro Ala Leu Leu Thr Lys Asp Asn Ala Leu Phe Lys
980 985 990

Val Ser Ile Ser Leu Leu Lys Thr Asn Lys Thr Ser Asn Asn Ser Ala
995 1000 1005

Thr Asn Arg Lys Thr His Ile Asp Gly Pro Ser Leu Leu Ile Glu
1010 1015 1020

Asn Ser Pro Ser Val Trp Gln Asn Ile Leu Glu Ser Asp Thr Glu
1025 1030 1035

Phe Lys Lys Val Thr Pro Leu Ile His Asp Arg Met Leu Met Asp
1040 1045 1050

Lys Asn Ala Thr Ala Leu Arg Leu Asn His Met Ser Asn Lys Thr

1055 1060 1065

Thr Ser Ser Lys Asn Met Glu Met Val Gln Gln Lys Lys Glu Gly

1070 1075 1080

Pro Ile Pro Pro Asp Ala Gln Asn Pro Asp Met Ser Phe Phe Lys

1085 1090 1095

Met Leu Phe Leu Pro Glu Ser Ala Arg Trp Ile Gln Arg Thr His

1100 1105 1110

Gly Lys Asn Ser Leu Asn Ser Gly Gln Gly Pro Ser Pro Lys Gln

1115 1120 1125

Leu Val Ser Leu Gly Pro Glu Lys Ser Val Glu Gly Gln Asn Phe

1130 1135 1140

Leu Ser Glu Lys Asn Lys Val Val Val Gly Lys Gly Glu Phe Thr

1145 1150 1155

Lys Asp Val Gly Leu Lys Glu Met Val Phe Pro Ser Ser Arg Asn

1160 1165 1170

Leu Phe Leu Thr Asn Leu Asp Asn Leu His Glu Asn Asn Thr His

1175 1180 1185

Asn Gln Glu Lys Lys Ile Gln Glu Glu Ile Glu Lys Lys Glu Thr

1190 1195 1200

Leu Ile Gln Glu Asn Val Val Leu Pro Gln Ile His Thr Val Thr

1205 1210 1215

Gly Thr Lys Asn Phe Met Lys Asn Leu Phe Leu Leu Ser Thr Arg

1220 1225 1230

Gln Asn Val Glu Gly Ser Tyr Asp Gly Ala Tyr Ala Pro Val Leu

1235 1240 1245

Gln Asp Phe Arg Ser Leu Asn Asp Ser Thr Asn Arg Thr Lys Lys

1250 1255 1260

His Thr Ala His Phe Ser Lys Lys Gly Glu Glu Glu Asn Leu Glu

1265 1270 1275

Gly Leu Gly Asn Gln Thr Lys Gln Ile Val Glu Lys Tyr Ala Cys

1280 1285 1290

Thr Thr Arg Ile Ser Pro Asn Thr Ser Gln Gln Asn Phe Val Thr

1295 1300 1305

Gln Arg Ser Lys Arg Ala Leu Lys Gln Phe Arg Leu Pro Leu Glu
1310 1315 1320

Glu Thr Glu Leu Glu Lys Arg Ile Ile Val Asp Asp Thr Ser Thr
1325 1330 1335

Gln Trp Ser Lys Asn Met Lys His Leu Thr Pro Ser Thr Leu Thr
1340 1345 1350

Gln Ile Asp Tyr Asn Glu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Thr Gln Ser
1355 1360 1365

Pro Leu Ser Asp Cys Leu Thr Arg Ser His Ser Ile Pro Gln Ala
1370 1375 1380

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser
1385 1390 1395

Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr Arg Val Leu Phe Gln Asp Asn Ser
1400 1405 1410

Ser His Leu Pro Ala Ala Ser Tyr Arg Lys Lys Asp Ser Gly Val
1415 1420 1425

Gln Glu Ser Ser His Phe Leu Gln Gly Ala Lys Lys Asn Asn Leu

1430 1435 1440

Ser Leu Ala Ile Leu Thr Leu Glu Met Thr Gly Asp Gln Arg Glu

1445 1450 1455

Val Gly Ser Leu Gly Thr Ser Ala Thr Asn Ser Val Thr Tyr Lys

1460 1465 1470

Lys Val Glu Asn Thr Val Leu Pro Lys Pro Asp Leu Pro Lys Thr

1475 1480 1485

Ser Gly Lys Val Glu Leu Leu Pro Lys Val His Ile Tyr Gln Lys

1490 1495 1500

Asp Leu Phe Pro Thr Glu Thr Ser Asn Gly Ser Pro Gly His Leu

1505 1510 1515

Asp Leu Val Glu Gly Ser Leu Leu Gln Gly Thr Glu Gly Ala Ile

1520 1525 1530

Lys Trp Asn Glu Ala Asn Arg Pro Gly Lys Val Pro Phe Leu Arg

1535 1540 1545

Val Ala Thr Glu Ser Ser Ala Lys Thr Pro Ser Lys Leu Leu Asp

1550 1555 1560

Pro Leu Ala Trp Asp Asn His Tyr Gly Thr Gln Ile Pro Lys Glu

1565 1570 1575

Glu Trp Lys Ser Gln Glu Lys Ser Pro Glu Lys Thr Ala Phe Lys

1580 1585 1590

Lys Lys Asp Thr Ile Leu Ser Leu Asn Ala Cys Glu Ser Asn His

1595 1600 1605

Ala Ile Ala Ala Ile Asn Glu Gly Gln Asn Lys Pro Glu Ile Glu

1610 1615 1620

Val Thr Trp Ala Lys Gln Gly Arg Thr Glu Arg Leu Cys Ser Gln

1625 1630 1635

Asn Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr

1640 1645 1650

Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile

1655 1660 1665

Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp

1670 1675 1680

Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr

1685 1690 1695

Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser

1700 1705 1710

Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro

1715 1720 1725

Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe

1730 1735 1740

Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly Leu

1745 1750 1755

Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val

1760 1765 1770

Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser

1775 1780 1785

Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg

1790 1795 1800

Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys
1805 1810 1815

Val Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys
1820 1825 1830

Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His
1835 1840 1845

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu
1850 1855 1860

Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu
1865 1870 1875

Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu
1880 1885 1890

Asn Met Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu
1895 1900 1905

Asp Pro Thr Phe Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly
1910 1915 1920

Tyr Ile Met Asp Thr Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln

1925 1930 1935

Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile

1940 1945 1950

His Ser Ile His Phe Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys

1955 1960 1965

Glu Glu Tyr Lys Met Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe

1970 1975 1980

Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val

1985 1990 1995

Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu

2000 2005 2010

Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala

2015 2020 2025

Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr

2030 2035 2040

Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser

2045 2050 2055

Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val

2060 2065 2070

Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly

2075 2080 2085

Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile

2090 2095 2100

Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn

2105 2110 2115

Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser

2120 2125 2130

Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr

2135 2140 2145

Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg

2150 2155 2160

Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu

2165 2170 2175

Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser

2180 2185 2190

Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe Ala Thr Trp Ser Pro Ser Lys Ala

2195 2200 2205

Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Ser Asn Ala Trp Arg Pro Gln Val

2210 2215 2220

Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln Val Asp Phe Gln Lys Thr Met

2225 2230 2235

Lys Val Thr Gly Val Thr Thr Gln Gly Val Lys Ser Leu Leu Thr

2240 2245 2250

Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly

2255 2260 2265

His Gln Trp Thr Leu Phe Phe Gln Asn Gly Lys Val Lys Val Phe

2270 2275 2280

Gln Gly Asn Gln Asp Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp

2285 2290 2295

Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His Pro Gln Ser Trp
2300 2305 2310

Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala
2315 2320 2325

Gln Asp Leu Tyr
2330

<210> 9
<211> 2324
<212> PRT
<213> canis familiaris

<400> 9

Ala Thr Arg Lys Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Leu Ser Ala Leu His Ala Asp Thr Ser Phe Ser
20 25 30

Ser Arg Val Pro Gly Ser Leu Pro Leu Thr Thr Ser Val Thr Tyr Arg
35 40 45

Lys Thr Val Phe Val Glu Phe Thr Asp Asp Leu Phe Asn Ile Ala Lys
50 55 60

Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu
65 70 75 80

Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Val Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro
85 90 95

Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly
100 105 110

Ala Glu Tyr Glu Asp Gln Thr Ser Gln Lys Glu Lys Glu Asp Asp Asn
115 120 125

Val Ile Pro Gly Glu Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu
130 135 140

Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Pro Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Phe
145 150 155 160

Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala
165 170 175

Leu Leu Val Cys Lys Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Arg Thr Gln Thr
180 185 190

Leu Gln Glu Phe Val Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser
195 200 205

Trp His Ser Glu Thr Asn Ala Ser Leu Thr Gln Ala Glu Ala Gln His
210 215 220

Glu Leu His Thr Ile Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu
225 230 235 240

Thr Val Cys His Lys Arg Ser Val Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly
245 250 255

Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu
260 265 270

Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe
275 280 285

Leu Thr Ala Gln Thr Phe Leu Met Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe
290 295 300

Cys His Ile Pro Ser His Gln His Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys

305 310 315 320

Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu
325 330 335

Asp Lys Asp Tyr Asp Asp Gly Leu Tyr Asp Ser Asp Met Asp Val Val
340 345 350

Ser Phe Asp Asp Asp Ser Ser Ser Pro Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val
355 360 365

Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu
370 375 380

Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Ser Gly Pro Thr Pro Asn Asp Arg Ser
385 390 395 400

His Lys Asn Leu Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Lys Lys
405 410 415

Tyr Lys Lys Val Arg Phe Val Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr
420 425 430

Arg Glu Ala Ile Gln Tyr Glu Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr
435 440 445

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

450 455 460

Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Asn Tyr Val Thr Pro Leu

465 470 475 480

His Thr Gly Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His Leu Lys Asp Met Pro

485 490 495

Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu

500 505 510

Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser

515 520 525

Ser Phe Ile Asn Leu Glu Arg Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro

530 535 540

Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Met

545 550 555 560

Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn

565 570 575

Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Met Gln Arg Phe Leu Pro Asn Ala
580 585 590

Asp Val Val Gln Pro His Asp Pro Glu Phe Gln Leu Ser Asn Ile Met
595 600 605

His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Asn Leu Gln Leu Ser Val Cys
610 615 620

Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser Val Gly Ala Gln Thr
625 630 635 640

Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met
645 650 655

Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val
660 665 670

Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Val Leu Gly Cys His Asn
675 680 685

Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser
690 695 700

Cys Asn Arg Asn Ile Asp Asp Tyr Tyr Glu Asp Thr Tyr Glu Asp Ile
705 710 715 720

Pro Thr Pro Leu Leu Asn Glu Asn Asn Val Ile Lys Pro Arg Ser Phe
725 730 735

Ser Gln Asn Ser Arg His Pro Ser Thr Lys Glu Lys Gln Leu Lys Ala
740 745 750

Thr Thr Thr Pro Glu Asn Asp Ile Glu Lys Ile Asp Leu Gln Ser Gly
755 760 765

Glu Arg Thr Gln Leu Ile Lys Ala Gln Ser Val Ser Ser Ser Asp Leu
770 775 780

Leu Met Leu Leu Gly Gln Asn Pro Thr Pro Arg Gly Leu Phe Leu Ser
785 790 795 800

Asp Leu Arg Glu Ala Thr Asp Arg Ala Asp Asp His Ser Arg Gly Ala
805 810 815

Ile Glu Arg Asn Lys Gly Pro Pro Glu Val Ala Ser Leu Arg Pro Glu
820 825 830

Leu Arg His Ser Glu Asp Arg Glu Phe Thr Pro Glu Pro Glu Leu Gln

835 840 845

Leu Arg Leu Asn Glu Asn Leu Gly Thr Asn Thr Thr Val Glu Leu Lys
850 855 860

Lys Leu Asp Leu Lys Ile Ser Ser Ser Ser Asp Ser Leu Met Thr Ser
865 870 875 880

Pro Thr Ile Pro Ser Asp Lys Leu Ala Ala Ala Thr Glu Lys Thr Gly
885 890 895

Ser Leu Gly Pro Pro Asn Met Ser Val His Phe Asn Ser His Leu Gly
900 905 910

Thr Ile Val Phe Gly Asn Asn Ser Ser His Leu Ile Gln Ser Gly Val
915 920 925

Pro Leu Glu Leu Ser Glu Glu Asp Asn Asp Ser Lys Leu Leu Glu Ala
930 935 940

Pro Leu Met Asn Ile Gln Glu Ser Ser Leu Arg Glu Asn Val Leu Ser
945 950 955 960

Met Glu Ser Asn Arg Leu Phe Lys Glu Glu Arg Ile Arg Gly Pro Ala
965 970 975

Ser Leu Ile Lys Asp Asn Ala Leu Phe Lys Val Asn Ile Ser Ser Val
980 985 990

Lys Thr Asn Arg Ala Pro Val Asn Leu Thr Thr Asn Arg Lys Thr Arg
995 1000 1005

Val Ala Ile Pro Thr Leu Leu Ile Glu Asn Ser Thr Ser Val Trp
1010 1015 1020

Gln Asp Ile Met Leu Glu Arg Asn Thr Glu Phe Lys Glu Val Thr
1025 1030 1035

Ser Leu Ile His Asn Glu Thr Phe Met Asp Arg Asn Thr Thr Ala
1040 1045 1050

Leu Gly Leu Asn His Val Ser Asn Lys Thr Thr Leu Ser Lys Asn
1055 1060 1065

Val Glu Met Ala His Gln Lys Lys Glu Asp Pro Val Pro Leu Arg
1070 1075 1080

Ala Glu Asn Pro Asp Leu Ser Ser Ser Lys Ile Pro Phe Leu Pro
1085 1090 1095

Asp Trp Ile Lys Thr His Gly Lys Asn Ser Leu Ser Ser Glu Gln

1100 1105 1110

Arg Pro Ser Pro Lys Gln Leu Thr Ser Leu Gly Ser Glu Lys Ser

1115 1120 1125

Val Lys Asp Gln Asn Phe Leu Ser Glu Glu Lys Val Val Val Gly

1130 1135 1140

Glu Asp Glu Phe Thr Lys Asp Thr Glu Leu Gln Glu Ile Phe Pro

1145 1150 1155

Asn Asn Lys Ser Ile Phe Phe Ala Asn Leu Ala Asn Val Gln Glu

1160 1165 1170

Asn Asp Thr Tyr Asn Gln Glu Lys Lys Ser Pro Glu Glu Ile Glu

1175 1180 1185

Arg Lys Glu Lys Leu Thr Gln Glu Asn Val Ala Leu Pro Gln Ala

1190 1195 1200

His Thr Met Ile Gly Thr Lys Asn Phe Leu Lys Asn Leu Phe Leu

1205 1210 1215

Leu Ser Thr Lys Gln Asn Val Ala Gly Leu Glu Glu Gln Pro Tyr

1220 1225 1230

Thr Pro Ile Leu Gln Asp Thr Arg Ser Leu Asn Asp Ser Pro His

1235 1240 1245

Ser Glu Gly Ile His Met Ala Asn Phe Ser Lys Ile Arg Glu Glu

1250 1255 1260

Ala Asn Leu Glu Gly Leu Gly Asn Gln Thr Asn Gln Met Val Glu

1265 1270 1275

Arg Phe Pro Ser Thr Thr Arg Met Ser Ser Asn Ala Ser Gln His

1280 1285 1290

Val Ile Thr Gln Arg Gly Lys Arg Ser Leu Lys Gln Pro Arg Leu

1295 1300 1305

Ser Gln Gly Glu Ile Lys Phe Glu Arg Lys Val Ile Ala Asn Asp

1310 1315 1320

Thr Ser Thr Gln Trp Ser Lys Asn Met Asn Tyr Leu Ala Gln Gly

1325 1330 1335

Thr Leu Thr Gln Ile Glu Tyr Asn Glu Lys Glu Lys Arg Ala Ile

1340 1345 1350

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Asp Cys Ser Met Arg Asn His Val Thr
1355 1360 1365

Ile Gln Met Asn Asp Ser Ala Leu Pro Val Ala Lys Glu Ser Ala
1370 1375 1380

Ser Pro Ser Val Arg His Thr Asp Leu Thr Lys Ile Pro Ser Gln
1385 1390 1395

His Asn Ser Ser His Leu Pro Ala Ser Ala Cys Asn Tyr Thr Phe
1400 1405 1410

Arg Glu Arg Thr Ser Gly Val Gln Glu Gly Ser His Phe Leu Gln
1415 1420 1425

Glu Ala Lys Arg Asn Asn Leu Ser Leu Ala Phe Val Thr Leu Gly
1430 1435 1440

Ile Thr Glu Gly Gln Gly Lys Phe Ser Ser Leu Gly Lys Ser Ala
1445 1450 1455

Thr Asn Gln Pro Met Tyr Lys Lys Leu Glu Asn Thr Val Leu Leu
1460 1465 1470

Gln Pro Gly Leu Ser Glu Thr Ser Asp Lys Val Glu Leu Leu Ser

1475 1480 1485

Gln Val His Val Asp Gln Glu Asp Ser Phe Pro Thr Lys Thr Ser

1490 1495 1500

Asn Asp Ser Pro Gly His Leu Asp Leu Met Gly Lys Ile Phe Leu

1505 1510 1515

Gln Lys Thr Gln Gly Pro Val Lys Met Asn Lys Thr Asn Ser Pro

1520 1525 1530

Gly Lys Val Pro Phe Leu Lys Trp Ala Thr Glu Ser Ser Glu Lys

1535 1540 1545

Ile Pro Ser Lys Leu Leu Gly Val Leu Ala Trp Asp Asn His Tyr

1550 1555 1560

Asp Thr Gln Ile Pro Ser Glu Glu Trp Lys Ser Gln Lys Lys Ser

1565 1570 1575

Gln Thr Asn Thr Ala Phe Lys Arg Lys Asp Thr Ile Leu Pro Leu

1580 1585 1590

Gly Pro Cys Glu Asn Asn Asp Ser Thr Ala Ala Ile Asn Glu Gly

1595 1600 1605

Gln Asp Lys Pro Gln Arg Glu Ala Met Trp Ala Lys Gln Gly Glu

1610 1615 1620

Pro Gly Arg Leu Cys Ser Gln Asn Pro Pro Val Ser Lys His His

1625 1630 1635

Gln Arg Glu Ile Thr Val Thr Thr Leu Gln Pro Glu Glu Asp Lys

1640 1645 1650

Phe Glu Tyr Asp Asp Thr Phe Ser Ile Glu Met Lys Arg Glu Asp

1655 1660 1665

Phe Asp Ile Tyr Gly Asp Tyr Glu Asn Gln Gly Leu Arg Ser Phe

1670 1675 1680

Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu

1685 1690 1695

Trp Asp Tyr Gly Met Ser Arg Ser Pro His Ile Leu Arg Asn Arg

1700 1705 1710

Ala Gln Ser Gly Asp Val Gln Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln

1715 1720 1725

Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu

1730 1735 1740

Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu

1745 1750 1755

Val Glu Asp Asn Ile Val Val Thr Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg

1760 1765 1770

Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Asp Glu Asp Glu

1775 1780 1785

Gly Gln Gly Ala Glu Pro Arg Arg Lys Phe Val Asn Pro Asn Glu

1790 1795 1800

Thr Lys Ile Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr

1805 1810 1815

Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val

1820 1825 1830

Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu

1835 1840 1845

Ile Cys Arg Ser Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val

1850 1855 1860

Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Val Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr

1865 1870 1875

Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Leu Glu Arg Asn Cys Arg Ala

1880 1885 1890

Pro Cys Asn Val Gln Lys Glu Asp Pro Thr Leu Lys Glu Asn Phe

1895 1900 1905

Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Val Lys Asp Thr Leu Pro Gly

1910 1915 1920

Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Lys Val Arg Trp Tyr Leu Leu Ser

1925 1930 1935

Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His

1940 1945 1950

Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Val Tyr

1955 1960 1965

Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser

1970 1975 1980

Gln Val Gly Ile Trp Arg Ile Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu

1985 1990 1995

Gln Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Lys Lys Cys

2000 2005 2010

Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln

2015 2020 2025

Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala

2030 2035 2040

Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Asp

2045 2050 2055

Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile

2060 2065 2070

His Gly Ile Met Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu

2075 2080 2085

Tyr Val Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Asn Lys

2090 2095 2100

Trp His Ser Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe

2105 2110 2115

Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn

2120 2125 2130

Pro Pro Ile Ile Ala Gln Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

2135 2140 2145

Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Asp Phe

2150 2155 2160

Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser

2165 2170 2175

Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Ser Met Leu Ala

2180 2185 2190

Thr Trp Ser Pro Ser Gln Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Thr

2195 2200 2205

Asn Ala Trp Arg Pro Gln Ala Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln

2210 2215 2220

Val Asp Phe Arg Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Ile Thr Thr Gln

2225 2230 2235

Gly Val Lys Ser Leu Leu Ile Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu

2240 2245 2250

Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Asn Trp Thr Leu Phe Leu Gln

2255 2260 2265

Asn Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Arg Asp Ser Ser Thr

2270 2275 2280

Pro Val Arg Asn Arg Leu Glu Pro Pro Leu Val Ala Arg Tyr Val

2285 2290 2295

Arg Leu His Pro Gln Ser Trp Ala His His Ile Ala Leu Arg Leu

2300 2305 2310

Glu Val Leu Gly Cys Asp Thr Gln Gln Pro Ala

2315 2320

<210> 10

<211> 27

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 10

Asp Ile Gly Asp Tyr Tyr Asp Asn Thr Tyr Glu Asp Ile Pro Gly Phe
1 5 10 15

Leu Leu Ser Gly Lys Asn Val Ile Glu Pro Arg
20 25

<210> 11

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr
1 5 10 15

Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg
20 25

<210> 12

<211> 27

<212> PRT

<213> Canis familiaris

<400> 12

Asn Ile Asp Asp Tyr Tyr Glu Asp Thr Tyr Glu Asp Ile Pro Thr Pro
1 5 10 15

Leu Leu Asn Glu Asn Asn Val Ile Lys Pro Arg
20 25