

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> AGENUS INC.

<120> ANTICUERPOS ANTI-CTLA-4 Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

<130> 581170:AGBW-004PC

<140>

<141>

<150> 62/168,391

<151> 2015-05-29

<150> 62/182,363

<151> 2015-06-19

<150> 62/190,653

<151> 2015-07-09

<150> 62/257,202

<151> 2015-11-18

<150> 62/280,263

<151> 2016-01-19

<150> 62/292,500

<151> 2016-02-08

<150> 62/294,558

<151> 2016-02-12

<150> 62/323,226

<151> 2016-04-15

<160> 97

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 1

Ser Tyr Ser Met Asn

1

5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 2

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 3

Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile

1 5

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Gly

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 5

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 8

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

 20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp

 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105

<210> 9

<211> 98

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg

<210> 10

<211> 96

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 10

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
<210> 11
<211> 96
<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 11

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

85

90

95

<210> 12

<211> 448

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 12

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115

120

125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130

135

140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

 165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

 180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

 210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245

250

255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260

265

270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275

280

285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290

295

300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305

310

315

320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325

330

335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340

345

350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355

360

365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370

375

380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385

390

395

400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405

410

415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420

425

430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

445

<210> 13

<211> 214

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 13

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

20

25

30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100

105

110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115

120

125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130

135

140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145

150

155

160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165

170

175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180

185

190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 14

<211> 444

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 14

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115

120

125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly

130

135

140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145

150

155

160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165

170

175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180

185

190

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser

195

200

205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys

210

215

220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225

230

235

240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245

250

255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260

265

270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275

280

285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290

295

300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420

425

430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

<210> 15

<211> 214

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 15

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

20

25

30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Val Ala Ala

100

105

110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115

120

125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130

135

140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145

150

155

160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165

170

175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180

185

190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 16

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser

1

5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 17

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile

1

5

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 18

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile

1

5

10

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 19

Gln Ser Val Ser Arg Tyr

1 5

<210> 20

<211> 3

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 20

Gly Ala Ser

1

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 21

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<220>

<221> VARIANT

<222> (3) .. (3)

<220>

<221> VARIANT

<222> (5) .. (5)

<220>

<221> VARIANT

<222> (5) .. (5)

<223> can be Asn or Ser

<400> 22

Ser Tyr Xaa Met Xaa

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<220>

<221> VARIANT

<222> (8) .. (8)

<223> can be Asp or Asn

<400> 23

Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Xaa Ile

1 5

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> can be Ser or Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> can be Arg, Ser or Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> can be Gly or Ala

<400> 24

Arg Ala Ser Gln Ser Val Xaa Xaa Tyr Leu Xaa

1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<220>

<221> VARIANT

<222> (1) .. (1)

<223> can be Gly or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (2) .. (2)

<223> can be Ala or Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> (4) .. (4)

<223> can be Thr, Ser, Arg or Asn

<400> 25

Xaa Xaa Ser Xaa Arg Ala Thr

1

5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<220>

<221> VARIANT

<222> (5) .. (5)

<223> can be Ser or Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> can be Trp or Phe

<400> 26

Gln Gln Tyr Gly Xaa Ser Pro Xaa Thr

1

5

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 27

Ser Tyr Ala Met Ser

1

5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 28

Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asn Ile

1

5

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 29

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 30

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 31

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr

1 5

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 32

Ala Thr Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 33

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1

5

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 34

Ala Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1

5

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 35

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1

5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 36

Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Trp Thr

1

5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 37

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe Thr

1

5

<210> 38

<211> 118

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 38

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 39

<211> 118

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 39

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 118

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 40

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 41

<211> 118

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 41

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 42

<211> 118

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 42

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 43

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Thr Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Val Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 44

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 45

<211> 107

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 45

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Phe Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 46

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 47

<211> 107

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 47

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 48

<211> 30

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20

25

30

<210> 49

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 49

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 50

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 50

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20

25

30

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 51

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1

5

10

<210> 52

<211> 30

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 52

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20

25

30

<210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 53

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val Ser

1

5

10

<210> 54

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 54

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1

5

10

15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20

25

30

<210> 55

<211> 30

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 55

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 56

<211> 30

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 57

<211> 23

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 57

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 58

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 58

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 59

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 59

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 60

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1

5

10

<210> 61

<211> 23

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 61

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 62

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 62

Trp Tyr Gln His Lys Val Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 63

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 63

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1

5

10

15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 64

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 64

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 65

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 65

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 66

<211> 23

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 66

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Phe Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 67

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 67

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 68

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

1

5

10

<210> 69

<211> 23

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 69

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 70

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 70

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 71

<211> 32

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 71

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1

5

10

15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 72

<211> 118

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> can be Val or Leu

<220>

<221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> can be Lys or Gln

<220>

<221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> can be Arg or Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> (33)..(33)

<223> can be Ser or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (35)..(35)

<223> can be Asn or Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (46)..(46)

<223> can be Glu or Val

<220>

<221> VARIANT

<222> (78)..(78)

<223> can be Ser or Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> (106)..(106)

<223> can be Asp or Asn

<400> 72

Glu Val Gln Leu Xaa Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Xaa Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Xaa Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Xaa Met Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Xaa Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Xaa Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Xaa Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 73

<211> 107

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<220>

<221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> can be Gly or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> can be Leu, Val or Phe

<220>

<221> VARIANT

<222> (30)..(30)

<223> can be Ser or Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> (31)..(31)

<223> can be Arg, Thr or Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (34)..(34)

<223> can be Gly or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (38)..(38)

<223> can be Gln or His

<220>

<221> VARIANT

<222> (40)..(40)

<223> can be Pro or Val

<220>

<221> VARIANT

<222> (45)..(45)

<223> can be Arg or Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (50)..(50)

<223> can be Gly or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (51)..(51)

<223> can be Ala or Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> (53)..(53)

<223> can be Thr, Arg, Ser or Asn

<220>

<221> VARIANT

<222> (60)..(60)

<223> can be Asp or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (66)..(66)

<223> can be Gly, Val or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (73) .. (73)

<223> can be Leu or Phe

<220>

<221> VARIANT

<222> (76) .. (76)

<223> can be Thr or Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (77) .. (77)

<223> can be Arg or Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> (93) .. (93)

<223> can be Ser or Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> (96) .. (96)

<223> can be Trp or Phe

<220>

<221> VARIANT

<222> (100)..(100)

<223> can be Gln or Pro

<220>

<221> VARIANT

<222> (105)..(105)

<223> can be Glu or Asp

<400> 73

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Xaa Thr Leu Ser Xaa Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Xaa Xaa Tyr

20 25 30

Leu Xaa Trp Tyr Gln Xaa Lys Xaa Gly Gln Ala Pro Xaa Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Xaa Xaa Ser Xaa Arg Ala Thr Gly Ile Pro Xaa Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Xaa Ser Gly Thr Asp Phe Thr Xaa Thr Ile Xaa Xaa Leu Glu Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Xaa Ser Pro Xaa

85

90

95

Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Val Xaa Ile Lys

100

105

<210> 74

<211> 448

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 74

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115

120

125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130

135

140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145

150

155

160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165

170

175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180

185

190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195

200

205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210

215

220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225

230

235

240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245

250

255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260

265

270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275

280

285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val

290

295

300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420

425

430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

445

<210> 75

<211> 448

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 75

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115

120

125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130

135

140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145

150

155

160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165

170

175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180

185

190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195

200

205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210

215

220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340

345

350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355

360

365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370

375

380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385

390

395

400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405

410

415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420

425

430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

445

<210> 76

<211> 448

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 76

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115

120

125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130

135

140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260

265

270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275

280

285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290

295

300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305

310

315

320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr

325

330

335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340

345

350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355

360

365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370

375

380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385

390

395

400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405

410

415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420

425

430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

445

<211> 223

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala

1 5 10 15

Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro

20 25 30

Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala

35 40 45

Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr

85

90

95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val

100

105

110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile

115

120

125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly

130

135

140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser

145

150

155

160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe

165

170

175

Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys

180

185

190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu

195

200

205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn

210

215

220

<210> 78

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Gln Val Thr

1

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile

1 5 10 15

<210> 80

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Tyr Leu Gly Ile

1

<210> 81

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr

1 5

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile

1 5

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile

1 5 10

<210> 84

<211> 223

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 84

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Arg Leu Asn Leu Ala

1 5 10 15

Thr Arg Thr Arg Pro Tyr Thr Leu Leu Phe Ser Leu Leu Phe Ile Pro

20 25 30

Val Phe Ser Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala

35 40 45

Asn Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr

85

90

95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val

100

105

110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile

115

120

125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Met Gly Ile Gly

130

135

140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser

145

150

155

160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe

165

170

175

Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys

180

185

190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu

195

200

205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn

210

215

220

<210> 85

<211> 223

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 85

Met Ala Cys Leu Gly Leu Arg Arg Tyr Lys Ala Gln Leu Gln Leu Pro

1

5

10

15

Ser Arg Thr Trp Pro Phe Val Ala Leu Leu Thr Leu Leu Phe Ile Pro

20

25

30

Val Phe Ser Glu Ala Ile Gln Val Thr Gln Pro Ser Val Val Leu Ala

35

40

45

Ser Ser His Gly Val Ala Ser Phe Pro Cys Glu Tyr Ser Pro Ser His

50

55

60

Asn Thr Asp Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Thr Asn Asp Gln

65

70

75

80

Met Thr Glu Val Cys Ala Thr Thr Phe Thr Glu Lys Asn Thr Val Gly

85

90

95

Phe Leu Asp Tyr Pro Phe Cys Ser Gly Thr Phe Asn Glu Ser Arg Val

100

105

110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Val Asp Thr Gly Leu Tyr Leu

115

120

125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Phe Val Gly Met Gly

130

135

140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser

145

150

155

160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Leu Phe Phe

165

170

175

Tyr Ser Phe Leu Val Ser Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys

180

185

190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu

195

200

205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn

210

215

220

<210> 86

<211> 223

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 86

Met Ala Cys Leu Gly Leu Gln Arg Tyr Lys Thr His Leu Gln Leu Pro

1 5 10 15

Ser Arg Thr Trp Pro Phe Gly Val Leu Leu Ser Leu Leu Phe Ile Pro

20 25 30

Ile Phe Ser Glu Ala Ile Gln Val Thr Gln Pro Ser Val Val Leu Ala

35 40 45

Ser Ser His Gly Val Ala Ser Phe Pro Cys Glu Tyr Ala Ser Ser His

50 55 60

Asn Thr Asp Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Thr Asn Asp Gln

65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Thr Thr Phe Thr Val Lys Asn Thr Leu Gly

85

90

95

Phe Leu Asp Asp Pro Phe Cys Ser Gly Thr Phe Asn Glu Ser Arg Val

100

105

110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Ala Asp Thr Gly Leu Tyr Phe

115

120

125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Phe Val Gly Met Gly

130

135

140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser

145

150

155

160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe

165

170

175

Tyr Ser Phe Leu Val Thr Ala Val Ser Leu Asn Arg Thr Leu Lys Lys

180

185

190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu

195

200

205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn

210

215

220

<210> 87

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1

5

10

15

Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr

20

25

30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser

35

40

45

Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu

50

55

60

Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser

65

70

75

80

Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr

85

90

95

Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys

100

105

110

Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser

115

120

125

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro

130	135	140
Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly		
145	150	155 160
Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile		
	165	170 175
Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met		
	180	185 190
Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro		
	195	200 205
Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser		
	210	215 220

<210> 88

<211> 199

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys

1 5 10 15

Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile

20 25 30

Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val

35 40 45

Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp

50 55 60

Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu

65 70 75 80

Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu

85

90

95

Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser

100

105

110

Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu

115

120

125

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro

130

135

140

Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu

145

150

155

160

Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro

165

170

175

Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser

180

185

190

Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu

195

<210> 89

<211> 289

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Met Lys Thr Leu Pro Ala Met Leu Gly Thr Gly Lys Leu Phe Trp Val

1

5

10

15

Phe Phe Leu Ile Pro Tyr Leu Asp Ile Trp Asn Ile His Gly Lys Glu

20

25

30

Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His Ser Ile

35

40

45

Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr Cys Ala

50

55

60

Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr Cys Val

65

70

75

80

Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn Ile Ser

85

90

95

Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn Gly Ser

100

105

110

Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser His Ser

115

120

125

Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg Pro Ser

130

135

140

Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg Leu Leu Pro

145

150

155

160

Leu Gly Gly Leu Pro Leu Leu Ile Thr Thr Cys Phe Cys Leu Phe Cys
165 170 175

Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp Thr Ala
180 185 190

Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu Gln Thr
195 200 205

Glu Ala Ser Thr Arg Gln Asn Ser Gln Val Leu Leu Ser Glu Thr Gly
210 215 220

Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu Gly Ser
225 230 235 240

Glu Val Tyr Ser Asn Pro Cys Leu Glu Glu Asn Lys Pro Gly Ile Val
245 250 255

Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly Pro Asn Ser Arg Leu Ala

260

265

270

Arg Asn Val Lys Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys Val Arg

275

280

285

Ser

<210> 90

<211> 288

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln

1

5

10

15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp

20

25

30

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp

35

40

45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val

50

55

60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala

65

70

75

80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg

85

90

95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg

100

105

110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu

115

120

125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val

130

135

140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro

145

150

155

160

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly

165

170

175

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys

180

185

190

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro

195

200

205

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly

210

215

220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro

225

230

235

240

Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly

245

250

255

Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg

260

265

270

Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu

275

280

285

<210> 91

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 91

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr			
	20	25	30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Glu Ile Asn His Asn Gly Asn Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys			
	50	55	60
Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu			
65	70	75	80
Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
	85	90	95
Phe Gly Tyr Ser Asp Tyr Glu Tyr Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln			
	100	105	110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210

215

220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225

230

235

240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245

250

255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260

265

270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275

280

285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290

295

300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305

310

315

320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325

330

335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340

345

350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355

360

365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370

375

380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385

390

395

400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405

410

415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420

425

430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435

440

445

Gly

<210> 92

<211> 214

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 92

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys Arg Ser Val Ala Ala

100

105

110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115

120

125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130

135

140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145

150

155

160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165

170

175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180

185

190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 93

<211> 447

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 93

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115

120

125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130

135

140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145

150

155

160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165

170

175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180

185

190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195

200

205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210

215

220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225

230

235

240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245

250

255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260

265

270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275

280

285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290

295

300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305

310

315

320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325

330

335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340

345

350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355

360

365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 94

<211> 443

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 94

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290

295

300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305

310

315

320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr

325

330

335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

340

345

350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355

360

365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370

375

380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385

390

395

400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405

410

415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420

425

430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435

440

<210> 95

<211> 447

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo de una biblioteca sintética

<400> 95

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115

120

125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130

135

140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145

150

155

160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165

170

175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180

185

190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195

200

205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420

425

430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435

440

445

<210> 96

<211> 447

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> se obtuvo*de una biblioteca sintética

<400> 96

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115

120

125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340

345

350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355

360

365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370

375

380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385

390

395

400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405

410

415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420

425

430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435

440

445

<210> 97

<211> 447

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> btained from a synthetic library

<400> 97

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Val Gly Leu Met Gly Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115

120

125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130

135

140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260

265

270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275

280

285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290

295

300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305

310

315

320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr

325

330

335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340

345

350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355

360

365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370

375

380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385

390

395

400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405

410

415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420

425

430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435

440

445

()

()

DECLARACIÓN DE BREELYN A. WILKY. M.D

Yo, Breelyn A. Wilky, declaro que:

1. Soy ciudadana de los Estados Unidos, residente de Miami, Florida. Actualmente soy Profesora Asistente en el departamento de Medicina de la Escuela de Medicina Miller de la Universidad de Miami, y Co-Directora de Fase I de Oncología Médica en el Centro Integral de Cáncer Sylvester. Mi curriculum se adjunta a la presente.

2. Actualmente soy una Investigadora Principal ejecutando los ensayos clínicos de Fase I con el anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 AGEN1884 (ClinicalTrials.gov Identificador NCT02694822). Durante este ensayo clínico, se observó una respuesta completa en un paciente con angiosarcoma tratado con AGEN1884. Este hallazgo se discute en mayor detalle a continuación.

3. Los angiosarcomas están entre los sarcomas de tejido blando más agresivos. Debido a su naturaleza infiltrativa, el manejo de angiosarcomas localizados puede ser frecuentemente un reto. Se usa quimioterapia sistémica en el contexto metastásico y, ocasionalmente, en enfermedades localizadas de alto riesgo en los entornos neoadyuvante o adyuvante. Sin embargo, las respuestas tienden a ser de corta duración, y la mayoría de los pacientes sucumben a la enfermedad metastásica. Con un tiempo medio de supervivencia general de 30 a 50 meses para pacientes con angiosarcoma, se necesitan de manera urgente nuevas terapias para tratar el angiosarcoma.

4. Yo traté una paciente de 58 años de edad con angiosarcoma cutáneo, quien tenía una enfermedad recurrente después de siete líneas de terapia sistémica, radiación definitiva y resección quirúrgica, con el anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 AGEN1884 en el contexto del ensayo clínico de Fase I antes mencionado..

5. La paciente había sido diagnosticada con angiosarcoma cutáneo de nariz y mejillas después de presentar una historia clínica de seis meses de erupción acneiforme asociada con linfadenopatía cervical. La imagen PET/CT mostró captación focal del radiotrazador rodeando la región nasal cerca de la línea media sin evidencia de lesiones hipermetabólicas distantes. En la biopsia, las células malignas resultaron positivas para CD31 en inmunohistoquímica, sustentando el diagnóstico de angiosarcoma. Inicialmente, ella fue tratada con 75 mg/m² de neoadyuvante Doxorrubicina en el día 1 y 2,000mg/m² de Ifosfamida cada doce horas por cinco días cada 3 semanas. Ella recibió cinco ciclos con respuesta parcial de sus lesiones, a los cuales siguió terapia de radiación definitiva 70Gy para consolidación. Una vez terminada la radiación, la paciente presentó enfermedad residual probada en biopsia, así como también actividad hipermetabólica en el scan PET/CT; entonces, se realizó quimioterapia adicional. Ella recibió un ciclo de 900mg/m² de

Gemcitabina y 75mg/m² de Docetaxel, seguido de dosis de Gemcitabina como único agente debido a la reacción anafiláctica al Docetaxel durante el segundo ciclo. Seguidamente, ella fue sometida a rinectomía con resección de mejilla. Aún había angiosarcoma viables, grado 2, 3.5 cm con márgenes positivos en la resección; por lo tanto, recibió quimioterapia adicional con 2,000mg/m² de Ifosfamida sola cada 12 horas por cuatro días, cada 3 semanas por un total de cuatro ciclos. En vista de su enfermedad de alto riesgo y sus múltiples recurrencias, mis colegas y yo decidimos tratarla con mantenimiento de Pazopanib a una dosis de 200 mg diarios (dosis limitada debido a su hipertensión), después de completar la monoterapia con Ifosfamida. Ella recibió Pazopanib por cinco meses, antes de desarrollar nuevamente recurrencia local. Entonces ella fue tratada en un ensayo de Fase I (NCT1695005) con un inhibidor NOTCH por aproximadamente dos meses antes de avance de la enfermedad. Después, ella completó dos ciclos de 150mg/m² de Temozolomida oral en los días 1 a 7 y días 15 a 22 con 5mg/kg de Bevacizumab en el día 8 y día 22, pero el avance de la enfermedad se notó nuevamente, y su terapia se cambió a un único agente con 75mg/m² de Doxorrubicina con Dexrazoxano cada 3 días por seis ciclos. Se seleccionó Doxorrubicina debido a la respuesta parcial inicial de la paciente a la combinación de Doxorrubicina e Ifosfamida.

6. Eventualmente después de la quimioterapia estándar, el paciente se incluyó en el ensayo clínico de Fase I (NCT02694822) con el anticuerpo monoclonal AGEN1884, aproximadamente 34 meses después de su presentación inicial en nuestra clínica. Ella se inscribió en el nivel de primera dosis, recibiendo 0.1 mg/kg del anticuerpo monoclonal AGEN1884, la cual es una dosis relativamente baja.

7. La paciente toleró bien el AGEN1884 sin grado 3 o 4 de toxicidades. Las lesiones cutáneas mejoraron dramáticamente después de los dos primeros ciclos, y después de la aprobación del protocolo de paciente único por parte del Comité de Revisión Institucional (IRB por sus siglas en inglés), la paciente permaneció bajo un esquema de AGEN1884 cada tres semanas (Figura suplementaria 1). La imagen MRI se normalizó en aproximadamente siete meses después de la primera dosis. Ella presentó resolución completa de sus lesiones de piel, sin detección de angiosarcoma viable en las biopsias de tejido tomadas al momento de interrupción del ensayo después de 52 semanas de terapia (14 dosis). La paciente permanece en remisión completa sin evidencia de recurrencia en el examen físico y de imagen 12 meses después de completar la terapia.

8. En síntesis, describo un paciente muy tratado previamente con angiosarcoma cutáneo, quien presentó respuesta completa a la monoterapia con el anticuerpo anti-CTLA-4 AGEN1884 a una dosis relativamente baja. La paciente permanece en completa remisión sin evidencia de recurrencia en examen de imagen y físico doce meses después de completar la terapia.

9. En lo que concierne a mi conocimiento, esta es la primera descripción en la literatura de una respuesta completa en un paciente con angiosarcoma cutáneo con inhibición de CTLA-4.

Octubre 16, 2018

Fecha

Firma ilegible

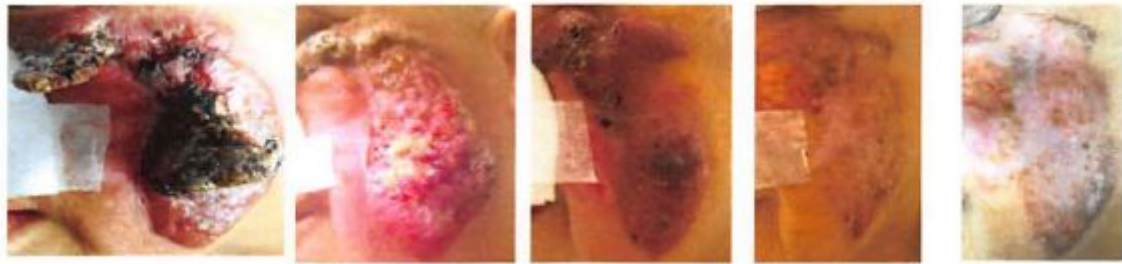
Breelyn A. Wilky, M.D

Anexos:

Figura Suplementaria 1

Curriculum de Breelyn A. Wilky, M.D., incluyendo lista de publicaciones

FIGURA SUPLEMENTARIA 1



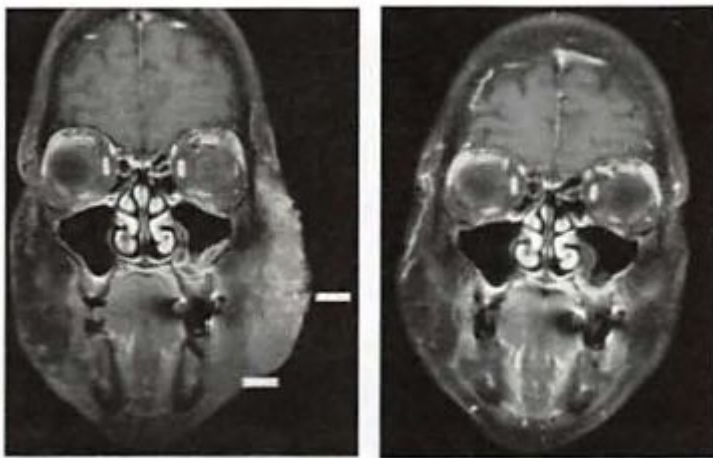
Antes de inmunoterapia

Día 12

Día 22

Semana 43

Fuera de tratamiento



Antes de inmunoterapia

Al completar el tratamiento

Primera Fila: Examen clínico antes y después de la iniciación de inmunoterapia

Segunda Fila: MRI de la fase que muestra la lesión antes y después de completar el tratamiento.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS EN RESPUESTA A AUTO No. 1736

1. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la proteína CTLA-4 humana CARACTERIZADO PORQUE comprende

una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID N°: 7 y

una región variable de la cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en la SEQ ID N°: 8.

2. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 93.

3. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 14.

4. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 94.

5. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal de la IGHV3-21 humana.

6. El anticuerpo aislado de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 13.

7. El anticuerpo aislado de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 15.

8. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región variable de la cadena liviana que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de línea germinal de la IGKV3-20 humana o una secuencia de línea germinal de la IGKV3-11 humana.

9. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en las IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ y IgA₂ humanas.

10. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo comprende una región constante de la cadena liviana seleccionada del grupo que consiste en las IgGκ y IgGλ humanas.

11. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende al anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un polinucleótido aislado, CARACTERIZADO PORQUE codifica una cadena pesada y/o liviana del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

13. Un vector, CARACTERIZADO PORQUE comprende al polinucleótido de la reivindicación 12.

14. Una célula huésped recombinante, CARACTERIZADA PORQUE comprende al polinucleótido de la reivindicación 12 o al vector de la reivindicación 13.

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. NC2017/0013398
Solicitud de patente titulada: "ANTICUERPOS ANTI-CTLA-4"
Solicitante: AGENUS INC.
LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH LTD
MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER
Nuestra Re: P2017/000061

**RESPUESTA AL OFICIO No. 1736 NOTIFICADO POR CORREO CERTIFICADO DE FECHA 30
DE ABRIL DE 2019
(EXAMEN DE FONDO)**

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del periodo de a previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a. Ese Despacho manifiesta que las Reivindicaciones 16 y 21 no son invenciones en la medida que las líneas germinales de la región variable pesada y/o ligera de la Ig humana, corresponden a inmunoglobulinas tal y como se encuentran en la naturaleza.

b. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con ese Despacho y me permito aclarar que las Reivindicaciones 16 y 21 (nuevas 5 y 8) limitan el objeto de las Reivindicaciones anteriores al definir que la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada/ligera se deriva de una secuencia de la línea germinal humana; sin embargo, **estas Reivindicaciones no establecen que la invención en su conjunto sea aislada de una secuencia de Ig humana**. Al respecto, me permito señalar lo que se establece en la Decisión 486, Artículo 15, literal b) en cuanto a lo que no se considera una invención:

“b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural”
(subrayado propio)

Sin embargo, la presente invención no reivindica el derecho sobre la secuencia de la línea germinal de la Ig humana como tal, sino sobre el anticuerpo modificado que incluye regiones variables de cadena pesada o ligera que tienen secuencias derivadas de dichas secuencias de la Ig humana. Por lo tanto, las Reivindicaciones 16 y 21 (nuevas 5 y 8), como dependientes de la Reivindicación 1, no caen dentro de la definición de no invención.

2. a. Ese Despacho considera que las Reivindicaciones presentadas en respuesta al requerimiento de forma no cumplen los requisitos de claridad y concisión de conformidad con el Artículo 30 de la Decisión 486. Específicamente, ese Despacho objeta el empleo de porcentajes de identidad, resultados a alcanzar, y carencia de definición en términos estructurales para el polinucleótido y el vector y en términos de etapas y condiciones para el método.

b. Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por ese Despacho a la claridad de las Reivindicaciones, presento un nuevo Pliego Reivindicatorio en el cual se corrigen los defectos señalados en el Oficio No. 1736, en cuanto a las definiciones en términos de porcentajes de identidad y referencias a resultados a alcanzar. Así mismo, se retira la Reivindicación de método, con el fin de facilitar el trámite. Así, en vista de las modificaciones a las Reivindicaciones, se superan las objeciones planteadas por ese Despacho.

No obstante, respetuosamente manifiesto que la anterior Reivindicación 28 (nueva Reivindicación 12) permanece en el Pliego Reivindicatorio, teniendo en cuenta que los polinucleótidos que codifican las secuencias peptídicas reclamadas pueden variar ampliamente, por cuanto, por ejemplo, más de un codón puede codificar un mismo aminoácido. Por lo tanto, no resulta razonable limitar el polinucleótido de la Reivindicación 28 (nueva 12) a una secuencia específica. Adicionalmente, los polinucleótidos pueden obtenerse por métodos conocidos, tal y como se describe en los párrafos [00213] y [00214] de la Descripción de la presente invención:

“[00213] Se pueden obtener los polinucleótidos y se puede determinar la secuencia de nucleótidos de dichos polinucleótidos mediante cualquier método conocido en el arte. Las secuencias de nucleótidos que codifican los anticuerpos descritos en la presente, por ejemplo, los anticuerpos descritos en la Tabla 1, y versiones modificadas de estos anticuerpos se pueden determinar utilizando métodos bien conocidos en el arte, es decir, se ensamblan codones de nucleótidos que se sabe que codifican aminoácidos particulares de manera tal de generar un ácido nucleico que codifica el anticuerpo. Dicho polinucleótido que codifica el anticuerpo se puede ensamblar a partir de oligonucleótidos sintetizados químicamente (por ejemplo, como se describe en Kutmeier G et al., (1994), BioTechniques 17: 242-6) que, brevemente, implica la síntesis de oligonucleótidos superpuestos que contienen porciones de la secuencia que codifica el anticuerpo, linealización y ligamiento de estos oligonucleótidos, y después la amplificación de los oligonucleótidos ligados mediante PCR.

Como alternativa, se pueden generar un polinucleótido que codifica un anticuerpo descrito en la presente a partir del ácido nucleico de una fuente adecuada (por ejemplo, un hibridoma) utilizando métodos bien conocidos en el arte (por ejemplo, PCR y otros métodos de clonación molecular). Por ejemplo, se puede conducir una amplificación por PCR usando cebadores sintéticos hibridizables con los extremos 3 'y 5' de una secuencia conocida y utilizando ADN genómico obtenido de células de hibridoma que producen el anticuerpo de interés. Dichos métodos de amplificación de PCR se pueden usar para obtener ácidos nucleicos que comprenden la secuencia que codifica la cadena liviana y/o la cadena pesada de un anticuerpo. Estos métodos de amplificación de PCR se pueden usar para obtener ácidos nucleicos que comprenden la secuencia que codifica la región variable de la cadena liviana y/o la región variable de la cadena pesada de un anticuerpo. Los ácidos nucleicos amplificados se pueden clonar en vectores para su expresión en células huésped y para una clonación adicional, por ejemplo, para generar anticuerpos quiméricos y humanizados.”

Por lo tanto, el polinucleótido según la nueva Reivindicación 12, así como el vector de la nueva Reivindicación 13, están correctamente definidos de manera clara para que el versado en la materia entienda el alcance de estas Reivindicaciones y reproduzca la invención en estas definida a partir del conocimiento de los anticuerpos de la invención y del conocimiento técnico general, sin necesidad de realizar un esfuerzo inventivo.

3. a. Ese Despacho manifiesta que las listas de secuencias deben presentarse en forma separada de la Descripción.

b. En atención a este requerimiento, presento junto con este memorial el listado de secuencias de la presente invención de manera separada de la Descripción y bajo el estándar ST. 25.

4. a. En cuanto al examen de patentabilidad, ese Despacho objeta la novedad de las Reivindicaciones 11 y 18 frente a la divulgación del documento D1 (WO2009/100140).

b. En vista de las modificaciones realizadas a las Reivindicaciones, las objeciones planteadas a la novedad de la presente invención se tienen por superadas.

5. a. Ese Despacho manifiesta que la Reivindicación 1 no cumple el requisito de nivel inventivo con base en la divulgación del documento D3 (WO 0114424).

b. En respuesta a las objeciones por falta de nivel inventivo, respetuosamente manifiesto que la nueva Reivindicación 1, tal y como se modifica en esta oportunidad, difiere del documento D3 en que se proporcionan diferentes anticuerpos que se unen específicamente a la proteína CTLA-4 humana y en que **el anticuerpo de la Reivindicación 1 tiene efectos técnicos sorprendentes** en comparación con este documento del arte previo. Con el fin de evidenciar tal efecto técnico sorprendente de los anticuerpos reclamados por el solicitante, me permito presentar para consideración de ese Despacho, copia de declaración emitida por la Dra. Breelyn A. Wilky, quien actualmente está llevando a cabo un ensayo clínico de Fase I con el anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 AGEN1884w de la presente invención. La Dra. Wilky es profesora asistente en el Departamento de Medicina de la Escuela de Medicina Miller de la Universidad de Miami y es Co-Directora de Fase I para Oncología Médica en el Centro Integral de Cáncer Sylvester.

Como bien se detalla en la Declaración de la Dra. Wilky, se observó una respuesta completa en un paciente con angiosarcoma cutáneo tratado con el anticuerpo AGEN1884w de la presente invención. Pongo de presente que en la Declaración aportada por la Dra. Wilky se emplea el nombre “AGEN1884” para denotar el anticuerpo AGEN1884w de la presente invención.

AGEN1884w es un anticuerpo monoclonal humano como se define en la nueva Reivindicación 1, que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID No:7 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID No: 8. Como bien lo explica la Dra. Wilky en su Declaración, los angiosarcomas están entre los sarcomas de tejidos blandos más agresivos; debido a su naturaleza infiltrativa, el manejo de los angiosarcomas localizados a menudo puede ser un desafío. Se usa quimioterapia sistémica en el contexto metastásico y, ocasionalmente, en enfermedades localizadas de alto riesgo en los entornos neoadyuvante o adyuvante; sin embargo, **las respuestas tienden a ser de corta duración y la mayoría de los pacientes sucumben a la enfermedad metastásica.**

En la Declaración adjunta, la Dra. Wilky proporciona un informe sobre un paciente tratado con dosis relativamente bajas de AGEN1884w en el contexto de un ensayo clínico de Fase I. El paciente tenía angiosarcoma cutáneo y una enfermedad recurrente después de siete líneas de terapia sistémica, radiación definitiva y resección quirúrgica. Como se resume en la Declaración de la Dra. Wilky, el paciente previamente tratado con angiosarcoma cutáneo **sorprendentemente presentó una respuesta completa a la monoterapia anti-CTLA-4 con una dosis relativamente baja de AGEN1884w, y permanece en remisión completa** sin evidencia de recurrencia en el examen de imagenología y físico doce meses después de la finalización de la terapia. Según el conocimiento de la Dra. Wilky, esta es la primera descripción en la literatura de una respuesta completa en un paciente con angiosarcoma cutáneo con inhibición de CTLA-4.

El progreso de resolución de las lesiones en un paciente adscrito al ensayo clínico de Fase I se describe en la Declaración de la Dra. Wilky, y se muestra en la Figura Suplementaria por ella aportada dentro de su Declaración. En la primera línea de esta figura se muestra el examen clínico antes y después de la iniciación de la inmunoterapia, y en la segunda línea se muestran los resultados de imagen de resonancia magnética MRI que muestran la lesión antes y después de culminación del tratamiento. Estas imágenes claramente muestran que la terapia con el anticuerpo de la presente invención mejoró dramáticamente la condición de las lesiones hasta remisión completa del paciente sin reincidencia alguna. Como se describe en la Declaración adjunta, la evolución demostrada de la terapia con el anticuerpo de la presente invención tiene un efecto técnico sorprendente en la medida que la paciente, sometida al ensayo clínico con el anticuerpo de la presente invención, había sido tratada previamente bajo diferentes esquemas de tratamiento incluyendo quimioterapia e incluso resección de tejido, sin lograr remisión

completa. Por lo tanto, para el técnico medio, el efecto técnico del anticuerpo de la presente invención resulta completamente inesperado.

De lo anterior se establece que la diferencia entre el objeto de la Reivindicación 1 de la presente invención y el arte previo más cercano D3, y que radica en la definición estructural del anticuerpo en la nueva Reivindicación 1, tiene como efecto proporcionar anticuerpos que se unen específicamente a la proteína CTLA-4 humana, **que son particularmente eficaces en el tratamiento del cáncer, como el sarcoma, incluido el angiosarcoma.**

El problema subyacente en la presente invención es proporcionar anticuerpos que se unen específicamente a la proteína CTLA-4 humana que son particularmente efectivos en el tratamiento del cáncer. Este problema se resuelve con los anticuerpos de la presente invención, como lo demuestra de manera convincente el sorprendente hallazgo de un paciente tratado previamente con angiosarcoma cutáneo que tuvo una respuesta completa a la monoterapia con AGEN1884w en una dosis relativamente baja.

Debe notarse adicionalmente, que la persona medianamente versada en la materia técnica no habría llegado a la presente invención a partir de D3, el cual no enseña ni sugiere los anticuerpos específicos de la presente Reivindicación 1, mucho menos su eficacia particular en el tratamiento de pacientes con cáncer, tales como pacientes que padecen sarcoma, incluido el angiosarcoma.

Asimismo, debe notarse que la actividad sorprendente demostrada para los anticuerpos reclamados por el solicitante es un claro indicio de nivel inventivo, toda vez que, a pesar que un técnico medio estaría en la capacidad de desarrollar nuevos anticuerpos anti-CTLA-4, no podría prever el resultado en cuanto a respuesta completa en el tratamiento de sarcoma, que lo llevara a identificar con plena certeza las secuencias de aminoácidos para la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena liviana que llevaran a tal resultado.

Si bien las anteriores aclaraciones deben ser suficientes para retirar las observaciones planteadas, cabe aclarar también que la existencia de técnicas bioinformáticas para la búsqueda de secuencias biológicas no demerita en absoluto la actividad inventiva de un desarrollo nuevo. Al respecto, el señor Examinador considera

que la divulgación de D1 en cuanto al empleo de técnicas bioinformáticas estándar para realizar modificaciones en la secuencia de los CDR y a la derivación de CDRs de cadena pesada y liviana a partir de secuencias germinativas, motivaría al experto a realizar modificaciones en las secuencias de CDR, empleando técnicas bioinformáticas conocidas, en líneas germinativas conocidas, con el fin de llegar a las definiciones propuestas en la presente invención. No obstante, esta afirmación es especulativa y no obedece a la práctica de propiedad industrial, pues resulta de la apreciación subjetiva del Examinador y no del arte previo como tal. Debe notarse que el documento D1 no sugiere qué modificaciones específicas deberían realizarse sobre las secuencias, que pudiesen motivar modificaciones sobre los anticuerpos de D3, de modo que se llegase a resultados sorprendentes tales como los demostrados por el solicitante.

Pensar que porque se conocen en el campo técnico técnicas bioinformáticas para desarrollar CDR específicos de la región variable de cadena pesada y liviana, es posible anticipar el resultado en cuanto a la actividad biológica, es desconocer los lineamientos establecidos en la práctica para la evaluación del requisito de nivel inventivo. Bajo la lógica que aplica el Examinador, ninguna variación sobre una línea germinal que permita llegar a una actividad biológica mejorada, sería susceptible de patentabilidad, solo porque el técnico medio conoce técnicas informáticas para la búsqueda de secuencias biológicas. En otras palabras, pensar que porque el anticuerpo modificado es posible en virtud de las técnicas conocidas, los mejores resultados en actividad de dicho anticuerpo son evidentes, sería establecer que toda invención no es patentable, ya que es posible. Por lo tanto, respetuosamente solicito al señor Examinador partir de las enseñanzas del arte previo como tal para demostrar **cómo dicha divulgación motivaría al experto a desarrollar las modificaciones puntuales en los CDR** que reclama el solicitante, evitando juicios basados en la subjetividad.

Es así como para el análisis del nivel inventivo, que debe partir del arte previo y no de apreciaciones subjetivas, se aplica el método problema-solución, el cual propone evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia o se habría derivado de manera evidente a partir del arte previo. Para este fin, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina establece:

“En resumen, el examinador debe plantearse las siguientes preguntas:

- ¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?;

- ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica: y

- ¿de prever el resultado?

Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo. (...).”

Con referencia particular a la primera pregunta a plantear, se debe verificar si el técnico medio estaba en condiciones de plantearse el problema técnico relativo a la necesidad de anticuerpos que se unen específicamente a la proteína CTLA-4 humana, que son beneficiosos para el tratamiento del cáncer. A este respecto, al momento en que la invención no era conocida, se considera que el técnico medio podría eventualmente haberse preguntado si los anticuerpos divulgados en el arte previo podrían exhibir una respuesta completa en el tratamiento del cáncer; por lo tanto, la respuesta a la primera pregunta es afirmativa.

Ahora, en cuanto a la segunda pregunta a plantear, se debe evaluar si el técnico medio estaría en la capacidad de resolver el problema técnico en la forma en la que se reivindica. Considero que el técnico medio estaría en la capacidad de adelantar la debida experimentación para así encontrar modificaciones en las secuencias de cadena pesada y liviana; de modo que la respuesta a la segunda pregunta es afirmativa.

No obstante, resolviendo la tercera pregunta, en cuanto a si el técnico medio estaría en la capacidad de prever el resultado, la respuesta es NO, toda vez que no sería posible anticipar específicamente qué modificaciones sobre las secuencias llevarían a los efectos reportados por mi representada, siendo entonces negativa la respuesta a la tercera pregunta.

Según la metodología de problema-solución, si la respuesta a las tres preguntas planteadas es afirmativa, la invención carece de nivel inventivo. En el presente caso, sin embargo, la respuesta a la tercera pregunta es negativa, por lo tanto implica que la invención sí cumple con el requisito en mención.

En virtud de las anteriores aclaraciones, la presente invención sí cumple el requisito de nivel inventivo de conformidad con el Artículo 18 de la Decisión 486.

6. Habiendo atendido a cabalidad a cada una de las observaciones planteadas por ese Despacho, cumpliendo con las disposiciones de los artículos 30, 14, 16 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito se otorgue la patente de invención a las Reivindicaciones 1 a 14 que presento con este memorial. En el evento que ese Despacho considere que, a pesar de las modificaciones y argumentos aquí presentados, persisten defectos para la concesión, solicito se notifique de oficio al solicitante para dar la oportunidad de corregirlos.

Atentamente,



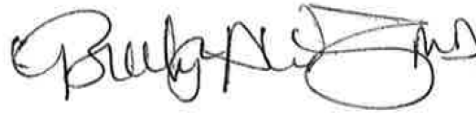
J. IAN RAISBECK
C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.
T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexos:

Pliego Reivindicatorio modificado
Listado de Secuencias
Declaración de la Dra. Breelyn A. Wilky, MD y su traducción al español.
Copia de la Hoja de Vida de la Dra. Breelyn A. Wilky (se omite información personal)

CURRICULUM VITAE

Breelyn A. Wilky, MD



1. Date: August 14, 2018

I. Personal

II. Higher Education

11. Institutional:

08/2002 – 05/2006: University of Medicine and Dentistry of New Jersey – Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway, NJ
Degree: Doctor of Medicine with Distinction in Research

08/1997 – 05/2001: Bates College, Lewiston, ME
Degree - Bachelor of Science, Cum Laude
Majors – Biology, Music (Honors)

12. Non-Institutional:

07/2009 – 06/2013: Johns Hopkins University, Baltimore, MD
Medical Oncology Fellowship
Certificate – Medical Oncology

07/2006 – 06/2009: The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD
William Osler Internal Medicine Residency
Certificate – Internal Medicine

13. Certification and Licensure:

Board Status: Diplomate American Board of Internal Medicine
Internal Medicine (2009-2019)
Medical Oncology (2011-2021)

State of Florida License: (Expiration Date: 01/31/2019)

DEA Registration: (Expiration date: 05/31/2019)

BLS Certification (Expiration date: 06/2019)

III. Experience

14. Academic:

07/2018 – Present Phase I Co-Director for Medical Oncology
Sylvester Comprehensive Cancer Center

07/2013 – Present Assistant Professor, Department of Medicine
Division of Hematology/Oncology
University of Miami Miller School of Medicine

15. Hospital Appointments:

Sylvester Comprehensive Cancer Center (2013 – present)

University of Miami Hospital and Clinics (2013 – present)

University of Miami Hospital (2013 – present)

Jackson Memorial Hospital (2013 – present)

IV. Publications

18 Books and Monographs Published:

:

1. Florou V, **Wilky BA**, Rosenblatt JD, Zhang Y. B Cells in the Tumor Microenvironment. In: Cancer Immunotherapy Principles and Practice. Kirkwood J, Boyiadzis M, Whiteside T (eds). McGraw-Hill. (*In Press*)
 2. Florou V, **Wilky BA**. Part I: The Immune Sarcoma Microenvironment: 3. Regulatory T Cells. In: Immunotherapy of Sarcoma. D'Angelo S, Pollack S (eds). Springer Nature. (*In Press*)
19. Juried or Refereed Journal Articles or Exhibitions:
1. Khazeni, K, LaBove H, Paulus E, **Wilky BA**, Chim H, Pearson JM, Rosenberg AE, Yakoub D. Myoepithelial carcinoma or epithelioid sarcoma - a rare diagnosis with poor prognosis. A case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2018. 49:239-243.
 2. Espejo-Freire A, Ramdial J, **Wilky BA**, Kerr DA, Trent JC. A nonrandom association of sarcoidosis in patients with gastrointestinal stromal tumor and other sarcomas. *Rare Tumors*. 2018. 10:2036361318787626.
 3. Ramey S, Yechieli RL, Zhao W, Kodiyan J, Asher D, Chienea F, Patel V, Reis I, Wang L, **Wilky BA**, Subhawong TK, Trent JC. Limb-sparing surgery plus radiotherapy results in superior survival: An analysis of patients with high-grade, extremity soft-tissue sarcoma from the NCDB and SEER. *Cancer Med*. 2018 Jul 29. [Epub ahead of print]
 4. Ezuddin NS, Pretel-Mazzini J, Yechieli RL, Kerr DA, **Wilky BA**, Subhawong TK. Local recurrence of soft-tissue sarcoma: issues in imaging surveillance strategy. *Skeletal Radiol*. 2018 May 21. [epub ahead of print]
 5. Sebio A, **Wilky BA**, Keedy VL, Jones RL. The current landscape of early drug development for patients with sarcoma in the immunotherapy era. *Future Oncol*. 2018. 14(12):1197-1211.
 6. Alavi SN, Florou V, Tinoco G, Trent JC, **Wilky BA**. A precision medicine approach in sarcomas: Identification of patients who may benefit from earlier pazopanib. *Discov Med*. 2018. 25(137):131-144.
 7. Upadhyaya SA, McGee R, **Wilky BA**, Broniscer A. Malignant progression of a peripheral nerve sheath tumor in the setting of rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2018. 65(7):e27030.
 8. Sheth PJ, del Moral S, **Wilky BA**, Trent JC, Cohen J, Rosenberg AE, Temple HT, Subhawong TK. Desmoid Fibromatosis: MRI features of response to systemic therapy. *Skeletal Radiol*. 2016. 45(1):1365-73.
 9. Reiss KA, Rangachari D, Cosgrove D, **Wilky B**, Donehower R. Growing Pains: A Simulation-Based Curriculum for Improving the Transition to Hematology/Oncology Fellowship. *J Cancer Educ*. 2016. 32(3):496-502.

10. **Wilky BA**, Kim C, McCarty G, Montgomery E, Kammers K, DeVine L, Cole RN, Raman V, Loeb DM. RNA Helicase DDX3: A novel therapeutic target in Ewing sarcoma. *Oncogene*, 2016. 35(20):2574-83.
11. Li L, Paz AC, **Wilky BA**, Johnson B, Rosenberg A, Bodamer O, Trent JC. Treatment with a small molecule IDH1 inhibitor inhibits tumorigenic activity and decreases production of the oncometabolite 2-hydroxyglutarate in IDH-mutant chondrosarcoma cells. *PLOS One*. 2015 Sep;10(9):e0133813.
12. Subhawong TK, **Wilky BA**. Value added: Functional MR Imaging in Management of Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Curr Opin Oncol*, 2015. 27(4):323-31.
13. Tinoco G, **Wilky BA**, Paz-Mejia A, Rosenberg A, Trent JC. The biology and management of cartilaginous tumors: a role for targeting isocitrate dehydrogenase. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015. 35:e648-55.
14. **Wilky BA**, Rudek M, Ahmed S, Laheru D, Cosgrove D, Donehower R, Nelkin B, Ball D, Doyle LA, Chen H, Ye X, Buckley G, Womack C, Azad NS. A phase I trial of vertical inhibition of IGF signaling using cixutumumab, an anti-IGF1-R antibody, and selumetinib, a MEK 1/2 inhibitor, in advanced solid tumors. *Br J Cancer*, 2015. 112(1):24-31.
15. Kikuchi K, Hettmer S, Aslam MI, Michalek JE, Laub W, **Wilky BA**, Loeb DM, Rubin BP, Wagers AJ, Keller C. Cell-cycle dependent expression of a translocation-mediated fusion oncogene mediates checkpoint adaptation in rhabdomyosarcoma. *PLOS Genetics*, 2014. 10(1):e1004107.
16. Trucco MM, Awad O, **Wilky BA**, Goldstein SD, Huang R, Walker RL, Shah P, Katuri V, Gul N, Zhu YJ, McCarthy EF, Paz-Priel I, Meltzer PS, Austin CP, Xia M, Loeb DM. A Novel Chordoma Xenograft Allows In Vivo Drug Testing and Reveals the Importance of NF- κ B Signaling in Chordoma Biology. *PLOS One*, 2013. 8(11): e79950.
17. **Wilky BA**, Montgomery E, Guzzetta A, Ahuja N, Meyer C. Extrathoracic location and “borderline” histology are associated with recurrence of solitary fibrous tumors after surgical resection. *Ann Surg Oncol* 2013, 20(13) 4080-9.
18. Thornton KA, Chen AR, Trucco MM, Shah P, **Wilky BA**, Gul N, Carrera-Haro MA, Ferreira MF, Shafique U, Powell JD, Meyer CF, Loeb DM. A dose finding study of temsirolimus and liposomal doxorubicin for patients with recurrent and refractory bone and soft tissue sarcoma. *Int J Cancer*, 2013, 133(4): 997-1005.
19. Scannell C, Pederson E, Mosher J, Krook M, Nicholls L, **Wilky BA**, Loeb D, Lawlor E. LGR5 is expressed by Ewing sarcoma and potentiates Wnt/ β -catenin signaling. *Front Oncol*, 2013, 3:81.
20. Other Works, Publications and Abstracts:

Invited Articles and Reviews

1. Florou V, **Wilky BA**. Current and future directions for angiosarcoma therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2018. 19(3):14.
2. Florou V, **Wilky BA**, Trent JC. Latest advances in adult gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol*, 2017. 113(24):2183-2193.
3. **Wilky BA**, Jones RL, Keedy VL. The current landscape of early drug development for patients with sarcoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2017. 37:807-810.
4. **Wilky BA** and Goldberg JM. From vision to reality: Deploying the immune system for treatment of sarcoma. *Discov Med*, 2017. 23(124):61-74.
5. **Wilky BA**. The fifth pillar of cancer treatment: Is it time to explore immunotherapy for GIST? *The GIST and Sarcoma Journal*, 2016. 3(4):78-83.
6. Tan Y, Trent JC, **Wilky BA**, Kerr DA, Rosenberg AE. Current status of immunotherapy for Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancer Gene Ther*, 2017. 24(3):130-133.
7. **Wilky BA**, Goldberg JM. Immunotherapy in sarcoma: a new frontier. *Discov Med*, 2014, 17(94):201-6.
8. **Wilky BA**, Meyer CF, Trent JC. Pazopanib in sarcomas: Expanding the PALETTE. *Curr Opin Oncol*. 2013, 25(4):373-8.
9. **Wilky BA**, Loeb DM. Beyond Palliation: Therapeutic Applications of ¹⁵³Samarium-EDTMP. *Clin Exp Pharmacol*, 2013, 3:131. doi: 10.4172/2161-1459

Online Publications

Wilky BA and Agulnik M. ASCO Tumor Boards: Gastrointestinal Stromal Tumor (*in press*). 2018.

Sharda, Monika. 10/19/2017. Conquering Sarcoma with Clinical Research: A doctor and her patient are paving the way with support from the Conquer Cancer Foundation. *ASCO Connection*. <https://connection.asco.org/magazine/society-member-news/conquering-sarcoma-clinical-research-doctor-and-her-patient-are-paving>

Connelly, Shannon. 12/15/2016. Immunotherapy Agents Emerging as Key Players in Sarcoma. *OncLive*. <http://www.onclive.com/web-exclusives/immunotherapy-agents-emerging-as-key-players-in-sarcoma>

Connelly, Shannon. 11/28/2016. New Agents, Targets Continue to Emerge in Sarcoma, Cementing Role for Immunotherapy. <http://www.targetedonc.com/news/new-agents-targets-continue-to-emerge-in-sarcoma-cementing-role-for-immunotherapy>

Miller, Lisa. 7/21/2016. PD-1 Inhibitors Gain Momentum in Soft Tissue Sarcomas. *Targeted Oncology*. <http://www.targetedonc.com/publications/targeted-therapy-news/2016/july-2016/pd1-inhibitors-gain-momentum-in-soft-tissue-sarcomas>

Wilky BA. 7/2016. Interview: Checkpoint Inhibitors and Sarcomas: ASCO Offers Insights Into What to Expect and Why There Is Optimism. *The GIST Cancer Journal*. http://thegistcancerjournal.org/wilky_v3n2/

Trent JC, **Wilky BA.** 10/16/2015. *Treating Bone and Soft Tissue Sarcomas*. <http://www.onclive.com/publications/Oncology-live/2015/October-2015/treating-bone-and-soft-tissue-sarcomas>

Personal Blog: Stories of a Sarcoma Medical Oncologist. <http://breelynwilkymd.com>

V. Professional

22. Funded Research Performed:

Investigator-Initiated Research

Role: PI

Sponsor: American Cancer Society Mentored Research Scholar Grant

Proposal Title: Enhancing Efficacy of Checkpoint Inhibitors with VEGF Blockade in Sarcoma

Period of Support: 7/1/18 – 6/30/22

Role: PI

Sponsor: Stanley J. Glaser Foundation Research Award

Proposal Title: Identification of Immune Cells and Antigen Targets in Soft Tissue Sarcoma Patients Treated with Combination Axitinib plus Pembrolizumab

Period of Support: 6/1/17 – 5/31/18

Role: PI

Sponsor: Desmoid Tumor Research Foundation

Proposal Title: Correlation of CTNNB1 Mutation Status with Chemotherapy Response by MRI in Patients with Desmoid Tumors

Period of Support: 3/1/16 – 12/31/18

Role: PI

Sponsor: American Cancer Society Institutional Research Grant Program

Proposal Title: Profiling tumor-infiltrating and circulating lymphocytes in sarcoma patients treated with alternating axitinib, a pan-VEGF inhibitor, and pembrolizumab, an anti-PD1 monoclonal antibody.

Period of Support: 12/1/2015 – 5/31/2018

Role: PI – Investigator Initiated Trial

Sponsor: Merck

Proposal Title: A Phase II Clinical Trial of Axitinib Plus Pembrolizumab for Patients with Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma and Other Soft Tissue Sarcomas

Period of Support: 3/1/16 – 3/1/19

Role: PI – Investigator Initiated Trial

Sponsor: Sylvester Comprehensive Cancer Center Clinical Trial Acceleration Grant

Proposal Title: A phase II clinical trial of combination axitinib plus pembrolizumab for advanced soft tissue sarcomas.

Period of Support: 9/1/2015 – 8/31/2018 (renewed)

Role: PI – Investigator Initiated Trial

Sponsor: Sylvester Comprehensive Cancer Center

Proposal Title: A Phase I Trial of Dendritic Cell Vaccination with and without Inhibition of Myeloid Derived Suppressor Cells by Gemcitabine Pre-Treatment for Children and Adults with Sarcoma.

Period of Support: 7/1/2015 – 7/1/2018

Industry Protocols

Role: Institutional PI

Sponsor: Advenchen

Proposal Title: Phase III Study of AL3818 (Anlotinib) Hydrochloride Monotherapy in Subjects with Metastatic or Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma, Leiomyosarcoma and Synovial Sarcoma

Period of Support: 3/9/17 - 3/8/21

Role: Institutional PI

Sponsor: Agenus, Inc.

Proposal Title: A Phase 1 / 2, Open-Label, Multiple Ascending Dose Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of AGEN2034 in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors, With Expansion to Second-Line Cervical Cancer

Period of Support: 1/1/2017 to present

Role: Institutional PI
Sponsor: Agenus, Inc.
Proposal Title: A Phase 1 Study of Safety, Tolerability and Feasibility of AutoSynVax Vaccine as a Single Agent in Subjects with Advanced Cancer
Period of Support: 1/1/2017 to present

Role: Institutional PI
Sponsor: Agenus, Inc.
Proposal Title: A Phase 1 Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, PK, and PD of an Anti-CTLA4 Human Monoclonal Antibody (AGEN1884) and to estimate the MTD in Subjects with Advanced or Refractory Cancer
Period of Support: 8/2016 to present

Sponsor: Adaptimmune LLC
Role: Institutional PI
Proposal Title: Protocol Number ADP-04511- A Pilot Study of Genetically Engineered NY-ESO-1 Specific NY-ESO-1c259T in HLA-A2+ Patients with Synovial Sarcoma
Period of Support: 4/5/2016 to present

Sponsor: Daiichi Sankyo
Role: Institutional PI
Proposal Title: Protocol PLX108-10 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Orally Administered PLX3397 in Patients With Pigmented Villonodular Synovitis or Giant Cell Tumor of the Tendon Sheath
Period of Support: 7/6/15 – 7/5/19

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals
Role: Institutional PI
Proposal Title: A Phase II randomized, double-blind, placebo controlled study to assess safety, tolerability and effect on tumor size of MCS110 in patients with pigmented villonodular synovitis (PVNS)
Period of Support: 6/8/12 – 11/2/15

Completed:

Sponsor: Arqule, Inc
Role: Institutional PI
Proposal Title: Protocol ARQ 197-299: An Extension Protocol for Subjects Who Were Previously Enrolled in other ARQ 197 Protocols.
Period of Support: 11/19/15 – 10/4/16

Sponsor: Millennium Pharmaceuticals

Role: Institutional PI

Proposal Title: Protocol Number: C14019 - Pharmacokinetics of Oral Alisertib (MLN8237) in Adult Patients With Advanced Solid Tumors or Relapsed/Refractory Lymphoma With Varying Degrees of Hepatic Function.

Period of Support: 4/7/15 – 4/6/19

Sponsor: Celgene

Role: Institutional PI

Proposal Title: Clinical Study Protocol AG221-C-003A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of AG-221 in Subjects with Advanced Solid Tumors, including Glioma, and with Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma, that Harbor an IDH2 Mutation.

Period of Support: 5/1/15 – 4/30/18

NIH Loan Repayment Program

Role: PI

Proposal Title: The Role of RNA Helicase DDX3 in Ewing's Sarcoma Stem Cells

Period of Support: 7/1/12 through 6/30/15

Alpha Omega Alpha Postgraduate Award 2012

Role: PI

Proposal Title: The Role of RNA Helicase DDX3 in Ewing's Sarcoma

Period of Support: 10/1/12 through 9/30/13

Conquer Cancer Foundation/ASCO Young Investigator Award 2012

Role: PI

Sponsor: WWW (QuadW) Foundation, Inc.

Proposal Title: The Role of RNA Helicase DDX3 in Ewing's Sarcoma Stem Cells

Period of Support: 7/1/12 through 6/30/13

Application ID: 2T32CA009071-31

Role: Trainee

Proposal Title: Molecular Targets for Cancer Detection and Treatment Training Grant

Period of Support: 8/1/11 through 8/1/12

Project Period Begin/End Date: 09/15/1979-06/30/2016

PIs: William G. Nelson, M.D., Ph.D /Ben Ho Park, M.D., Ph.D

23. Editorial Responsibilities:

Invited Reviewer: Oncotarget, Cancer, PLoS One, Saudi Medical Journal (2014-present)

24. Professional and Honorary Organizations:

Member, Society of Immunotherapy for Cancer (2015 – present)
Member, National Radiation Group Oncology (2014 – present)
Member, Children’s Oncology Group (2013 – present)
Member, SARC – Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration (2010 – present)
Member, American Society of Clinical Oncology (2010 – present)
Member, Connective Tissue Oncology Society (2010 – present)
Member, American Association of Cancer Research (2010 – present)

25. Honors and Awards:

Stanley J. Glaser Foundation Research Award (2017)
Sylvester Comprehensive Cancer Center Outstanding Clinical Researcher of the Year (2017)
American Cancer Society Institutional Research Award (2015)
American Society of Clinical Oncology Young Investigator Award (2012)
Connie Caplan Fellowship (2011)
Gold Humanism Honor Society (2006)
Alpha Omega Alpha, elected Junior year of medical school (2005)

27. Other Professional Activities:

Research Presentations/Abstracts

1. Phase 1/2 open-label, multiple ascending dose trial of AGEN2034, an anti-PD-1 monoclonal antibody, in advanced solid malignancies: Results of dose escalation. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2018. Abstract 3086. Poster.
2. Phase 1 open-label, ascending dose trial of AGEN1884, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in advanced solid malignancies: Dose selection for combination with PD-1 blockade. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2018. Abstract 3075. Poster.
3. Utility of circulating tumor DNA (ctDNA) in the management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST): Analysis of 152 patients. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2018. Abstract 11539. Poster.
4. A phase II trial of axitinib plus pembrolizumab for patients with advanced alveolar soft part sarcoma (ASPS) and other soft tissue sarcomas (STS). *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2018. Abstract 11547. Poster.
5. Frequency of genomic biomarkers of response to immunotherapy in sarcoma. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2018. Abstract 11579. Poster.

6. Antitumor activity of axitinib plus pembrolizumab in a phase II trial for patients with advanced alveolar soft part sarcoma (ASPS) and other soft tissue sarcomas. *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting, Maui, HI, November 2017. Podium.
7. Open label non-randomized multi-cohort pilot study of NY-ESO-1 SPEAR T-cells in HLA-A2+ patients with synovial sarcoma (NCT01343043). *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting, Maui, HI, November 2017. Podium, co-author.
8. Impact of local treatment modalities on survival for patients with high-grade extremity soft-tissue sarcomas: An analysis of 2,937 patients. *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting, Maui, HI, November 2017. Poster.
9. Personalizing treatment for desmoid fibromatosis: β -catenin mutations and responses to chemotherapy. *Desmoid Tumor Research Foundation*, Annual Patient Meeting, Philadelphia, PA, September 2017. Podium.
10. Precision medicine in desmoid fibromatosis: mutation phenotypes and responses to chemotherapy. *Desmoid Tumor Research Foundation*, Annual Research Workshop, Philadelphia, PA, September 2017. Podium.
11. Phase 1 open-label, multiple ascending dose trial of AGEN1884, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in advanced solid malignancies. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2017. Poster.
12. Factors impacting contemporary management of high-grade extremity sarcoma: An analysis of 12,020 patients. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2017. Abstract 11017, Poster Discussion.
13. A pilot study of NY-ESO-1c259 T cells in subjects with advanced myxoid/round cell liposarcoma (NCT02992743). *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2017. Podium, co-author.
14. A Phase I Trial of Autologous Dendritic Cell Vaccination With and Without Gemcitabine-Mediated Inhibition of Myeloid Derived Suppressor Cells For Children And Adults With Sarcoma. *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting, Lisbon, Portugal, November 2016. Poster.
15. Feasibility of Volumetric ADC Mapping to Tumor Habitats Derived from Dynamic Contrast Enhanced MRI in Soft Tissue Sarcomas. *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting, Lisbon, Portugal, November 2016. Poster.
16. A Phase 2 Clinical Trial of Concurrent Axitinib and Pembrolizumab in Subjects with Advanced ASPS and Other Soft Tissue Sarcomas. *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting, Lisbon, Portugal, November 2016. Poster.

17. The Role of RNA Helicase DDX3 in Ewing Sarcoma. *QuadW-AACR Sarcoma Expert Panel: Envisioning the Future of Sarcoma Research and Improved Patient Outcomes*, Jackson Hole, WY, September 2015. Podium.
18. Panobinostat and carfilzomib cytotoxicity in IDH-mutant human chondrosarcoma. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2016. Poster.
19. Decreased Fractal Lacunarity Reflects Giant Cell Tumor Response to Denosumab. *Society of Skeletal Radiology*, Annual Meeting, New Orleans, LA, March 2016. Poster.
20. A phase II study of temsirolimus and liposomal doxorubicin for patients with recurrent and refractory bone and soft tissue sarcomas. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2015. Poster.
21. RNA helicase DDX3 is a novel therapeutic target for Ewing sarcoma. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2015. Poster.
22. Inhibition of RNA helicase DDX3 disrupts translation of protein targets critical for sarcoma cell physiology. *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting, Berlin, Germany, October 2014. Poster.
23. MRI features of response in the systemic therapy of aggressive fibromatosis. *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting: Berlin, Germany, October 2014. Poster.
24. Evaluation of IDH mutation, IDH1 inhibition and 2-hydroxyglutarate in human chondrosarcoma cell lines and patient plasma. *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting: Berlin, Germany, October 2014. Poster.
25. MCS110, an anti-CSF-1 antibody, for the treatment of pigmented villonodular synovitis (PVNS). *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting, Berlin, Germany, October 2014. Poster.
26. RNA Helicase DDX3 – a Novel Therapeutic Target in Sarcoma. *AACR Special Conference: Pediatric Cancer at the Crossroads: translating Discovery into Improved Outcomes*. San Diego, CA, November 2013. Poster.
27. RK-33, a small molecule DDX3 inhibitor, enhances radiosensitivity of bone sarcoma cell lines. *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting, New York City, NY, October 2013. Poster.
28. A Phase I trial of vertical inhibition of IGF signaling using IMC-A12, an IGF1-R inhibitor, and AZD6244, a MEK 1/2 inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *AACR-NCI-EORTC Molecular Targets and Cancer Therapeutics*. Boston, MA, October 2013. Poster.

29. A Phase I study determining the safety and tolerability of combination therapy with Pazopanib, a VEGFR/PDGFR/Raf inhibitor, and GSK1120212, a MEK inhibitor, in advanced solid tumors with expansion cohorts in advanced differentiated thyroid cancer, cholangiocarcinoma, and soft tissue sarcoma. *AACR-NCI-EORTC Molecular Targets and Cancer Therapeutics*. Boston, MA, October 2013. Poster.
30. RNA helicase DDX3: A novel therapeutic target in sarcoma. *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting, Prague, Czech Republic. November, 2012. Poster.
31. RNA helicase DDX3: A novel therapeutic target in Ewing's sarcoma. *European Science Foundation Research Conference on Molecular Biology and Innovative Therapies of Childhood Sarcomas*, Warsaw, Poland. October, 2012. Poster.
32. RNA helicase DDX3: A novel therapeutic target in Ewing's sarcoma. *Johns Hopkins University Fellow's Research Day*, Baltimore, MD. May, 2012. Poster.
33. Establishment of a chordoma xenograft and in vivo testing of compounds identified by high-throughput screening. *American Association of Cancer Research*, Annual Meeting, Washington, DC. 2012. Poster.
34. Establishment of a chordoma xenograft and in vivo testing of compounds identified by high-throughput screening. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, 2012 Poster.
35. Extrathoracic solitary fibrous tumors are more likely to exhibit high-risk pathologic features and recur following resection. *Connective Tissue Oncology Society*, Annual Meeting, Chicago, IL, 2011. Poster.
36. Phase I safety and pharmacokinetic/pharmacodynamic results of the histone deacetylase inhibitor vorinostat in combination with bevacizumab in patients with kidney cancer. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL 2008. Poster.
37. Aggrecan Protects Cartilage Collagen Matrix from Chondrocyte-Derived Reactive Oxygen Radical Damage. *American College of Rheumatology*, Annual Scientific Meeting, San Diego, CA, 2005. Poster.
38. Aggrecan Surrounding Collagen Network in Cartilage Matrix Moderates Effects of Reactive Oxygen Species on Collagen Degradation. *UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School Research Day*, Piscataway, NJ, 2003. Poster.

Invited Speakers/Discussions/Panels:

1. Invited Speaker: Updates in Sarcoma: *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting Review 2018*, Sylvester Comprehensive Cancer Center. Ft. Lauderdale, FL, June 2018.

2. Invited Speaker: Introduction to Immunotherapy. Broward Oncology Nursing Society Education Day. Pembroke Pines, FL, June 2018.
3. Invited Speaker: Biomarkers in Cancer. Preceptorship in Molecular Pathology: Prognostic and Predictive Roles in Cancer Treatment. Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL. April 2018.
4. Invited Speaker: Board of Directors Meeting and All-Hands Employee Meeting. Agenus Bio, Lexington, MA, March 2018.
5. Invited Speaker: Basic Principles of Cancer Immunotherapy. Society for Immunotherapy of Cancer Advances in Cancer Immunotherapy, Miami, FL, March 2018.
6. Invited Speaker: Immunotherapy in Sarcoma: A New Frontier. University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, February 2018.
7. Invited Speaker: Immunotherapy in Sarcoma: A New Frontier. Davenport Family Endowed Lecturer. University of Arizona Cancer Center, Tucson, AZ, October 2017.
8. Invited Speaker: Recognizing Autoimmune Toxicities from Immunotherapy in Cancer Patients. University of Miami Department of Medicine Grand Rounds, Miami, FL, October 2017.
9. Invited Speaker: Updates in Sarcoma. *American Society of Clinical Oncology* Annual Meeting Review 2017, Sylvester Comprehensive Cancer Center. Ft. Lauderdale, FL, August 2017.
10. Invited Speaker: Early-Phase Immunotherapy, Cellular Therapy, and Vaccine Trials in Sarcoma. *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, June 2017.
11. Invited Speaker: Soft Tissue Sarcomas: Using Precision Medicine to Guide Therapy. *3rd International Congress on Molecular Targeting Therapy*. Kibbutz Hagroshrim, Israel. April 28, 2017.
12. Invited Speaker: Deploying the immune system for treatment of GIST. The Liferaft Group GIST Day of Learning, Miami, FL, March 2017.
13. Invited Speaker: The Future of Trials in Osteosarcoma. Osteosarcoma Alliance FACTOR Conference. Miami, FL. February 24, 2017.
14. Invited Speaker: From Vision to Reality: Deploying the Immune System for Treatment of Sarcoma. Junior Faculty Lecture Series. University of Miami, Miami, FL. February 13, 2017.
15. Invited Speaker: New Frontiers in Sarcoma Treatment. Sarcoma Foundation of America Patient Education Conference. Miami, FL. September 24, 2016.

16. Invited Speaker: Overview of Alveolar Soft Part Sarcoma: Past – Present – Future. Alveolar Soft Part Sarcoma Day of Learning and Research Workshop. Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL. September 23, 2016.
17. Invited Speaker: The Basics of GIST from the Expert in Layman's Terms. Eighth Annual GIST Summit. Houston, TX, September 17, 2016.
18. Discussant: Immunotherapy for Sarcomas: Where Do We Go From Here? *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL, 2016.
19. Invited Speaker: In Pursuit of a Cure – Current and Future Clinical Trials in GIST. *New Horizons GIST Meeting*, Sitges/Barcelona, Spain. May 19, 2016.
20. Invited Speaker: Approach to Progressive Disease in GIST. *New Horizons GIST Meeting*, Sitges/Barcelona, Spain. May 19, 2016.
21. Invited Speaker: GIST 101. The Life Raft Group GIST Day of Learning, University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL. April 3, 2016.
22. Invited Speaker: Gastrointestinal Stromal Tumors – A Model for Precision Medicine in Oncology. Department of Medicine Grand Rounds, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL. October 7, 2015.
23. Invited Speaker: New Frontiers in Sarcoma Therapy. Sarcoma Foundation of America/Sylvester Comprehensive Cancer Center Patient Educational Conference, Miami, FL. September 26, 2015.
24. Session Co-Chair: Sarcoma Poster Highlights Session, *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL. June 2015.
25. Invited Speaker: GIST 101. The Life Raft Group GIST Day of Learning, University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL. May 16, 2015.
26. Invited Speaker: The importance of clinical trials for sarcoma patients. Cancer Support Community Greater Miami, Miami FL. January 30, 2015.
27. Invited Speaker: Management of imatinib side effects. The Life Raft Group Life Fest, Teaneck, NJ. November 9, 2014.
28. Session Co-Chair: Sarcoma Poster Highlights Session, *American Society of Clinical Oncology*, Annual Meeting, Chicago, IL. June 2014.
29. Invited Speaker: The future of sarcoma therapy. The Life Raft Group GIST Awareness Day, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL. July 13, 2014.
30. Invited Speaker: Oncology Exchange: Evidence-based Recommendations for Gastrointestinal Stromal Tumors. Billings Clinic, Billings, MT. April 29, 2014.

31. Invited Speaker: GIST 101. The Life Raft Group GIST Day of Learning, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL. February 9, 2014.
32. Panel Member: Internal Medicine Interest Group, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD. November 9, 2011.

DECLARATION OF BREELYN A. WILKY, M.D.

I, Breelyn A. Wilky, do declare that:

1. I am a United States citizen residing in Miami, Florida. I am currently Assistant Professor in the Department of Medicine at the *University of Miami Miller School of Medicine* and am Phase I Co-Director for Medical Oncology at the *Sylvester Comprehensive Cancer Center*. My *curriculum vitae* is attached hereto.
2. I am currently a Principal Investigator conducting a Phase I clinical trial with anti-CTLA-4 monoclonal antibody AGEN1884 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02694822). During this clinical trial, a complete response was observed in a patient with cutaneous angiosarcoma treated with AGEN1884. This finding is discussed in more detail below.
3. Angiosarcomas are among the most aggressive soft tissue sarcomas. Due to their infiltrative nature, management of localized angiosarcomas can often be challenging. Systemic chemotherapy is used in the metastatic setting and occasionally in high risk localized disease in the neoadjuvant or adjuvant settings. However, responses tend to be short-lived, and most patients succumb to metastatic disease. With a median overall survival time of 30-50 months for angiosarcoma patients, novel therapies for treating angiosarcoma are urgently needed.
4. I treated a 58-year-old female patient having cutaneous angiosarcoma, who had recurrent disease after seven lines of systemic therapy, definitive radiation and surgical resection, with anti-CTLA-4 monoclonal antibody AGEN1884 in the context of the aforementioned Phase I clinical trial.
5. The patient had been diagnosed with cutaneous angiosarcoma of the nose and cheeks after presenting with a six-month history of acneiform rash associated with cervical lymphadenopathy. PET/CT imaging showed focal radiotracer uptake surrounding the nasal region near the midline with no evidence of distant hypermetabolic lesions. On biopsy, malignant cells stained positive for CD31 on immunohistochemistry, supporting the diagnosis of angiosarcoma. She was initially treated with neoadjuvant Doxorubicin 75mg/m² on day 1 and Ifosfamide 2,000mg/m² every twelve hours for five days every 3 weeks. She received five cycles with partial response of her lesions, which was followed

by 70Gy definitive radiation therapy for consolidation. Upon completion of radiation she had biopsy proven residual disease, as well as residual hypermetabolic activity on PET/CT scan; thus, additional chemotherapy was pursued. She received one cycle of Gemcitabine 900mg/m² and Docetaxel 75mg/m², followed by single-agent Gemcitabine dose due to anaphylactic reaction to Docetaxel during the second cycle. Subsequently, she underwent rhinectomy with cheek resection. There was still viable angiosarcoma, grade 2/3, 3.5cm with positive margins at resection; hence, she received additional chemotherapy with Ifosfamide alone 2,000mg/m² every twelve hours for four days, every 3 weeks for four cycles in total. In view of her high-risk disease and multiple recurrences, I and my colleagues decided to treat her with maintenance Pazopanib at 200mg daily (dosing limited due to hypertension) after completion of Ifosfamide monotherapy. She received Pazopanib for five months, before developing again local recurrence. She was then treated on a Phase I trial (NCT01695005) with a NOTCH inhibitor for approximately two months prior to disease progression. She subsequently completed two cycles of Temozolamide 150mg/m² orally on Day 1 to 7 and Day 15 to 22 with Bevacizumab 5mg/kg on Day 8 and Day 22, but disease progression was again noted, and her therapy was switched to single agent Doxorubicin 75mg/m² with Dexrazoxane every 3 weeks for six cycles. Doxorubicin was chosen because of her initial partial response to combination of Doxorubicin and Ifosfamide.

6. Eventually after failure of standard chemotherapy, the patient enrolled in the Phase I clinical trial (NCT02694822) with monoclonal antibody AGEN1884 approximately 34 months after her original presentation in our clinic. She enrolled on the first dose level, receiving 0.1 mg/kg of monoclonal antibody AGEN1884, which is a relatively low dose.
7. The patient tolerated AGEN1884 well with no grade 3 or 4 toxicities. The cutaneous lesions improved dramatically after the first two cycles, and upon Institutional Review Board (IRB) approval of single patient protocol, she remained on AGEN1884 every three-week schedule (Supplemental Figure 1). MRI imaging normalized at approximately seven months after the first dose. She had complete resolution of her skin lesions, with no viable angiosarcoma detected on tissue biopsies at the time of trial discontinuation after 52 weeks of therapy (14 doses). She remains in complete remission without evidence of recurrence on imaging and physical examination twelve months after completion of therapy.

- 8 In summary, I describe a heavily pre-treated patient with cutaneous angiosarcoma who had a complete response to monotherapy with anti-CTLA-4 antibody AGEN1884 at a relatively low dose. The patient remains in complete remission without evidence of recurrence on imaging and physical examination twelve months after completion of therapy.
9. To my knowledge, this is the first description in the literature of a complete response in a patient with cutaneous angiosarcoma with CTLA-4 inhibition.

October 16, 2018
Date

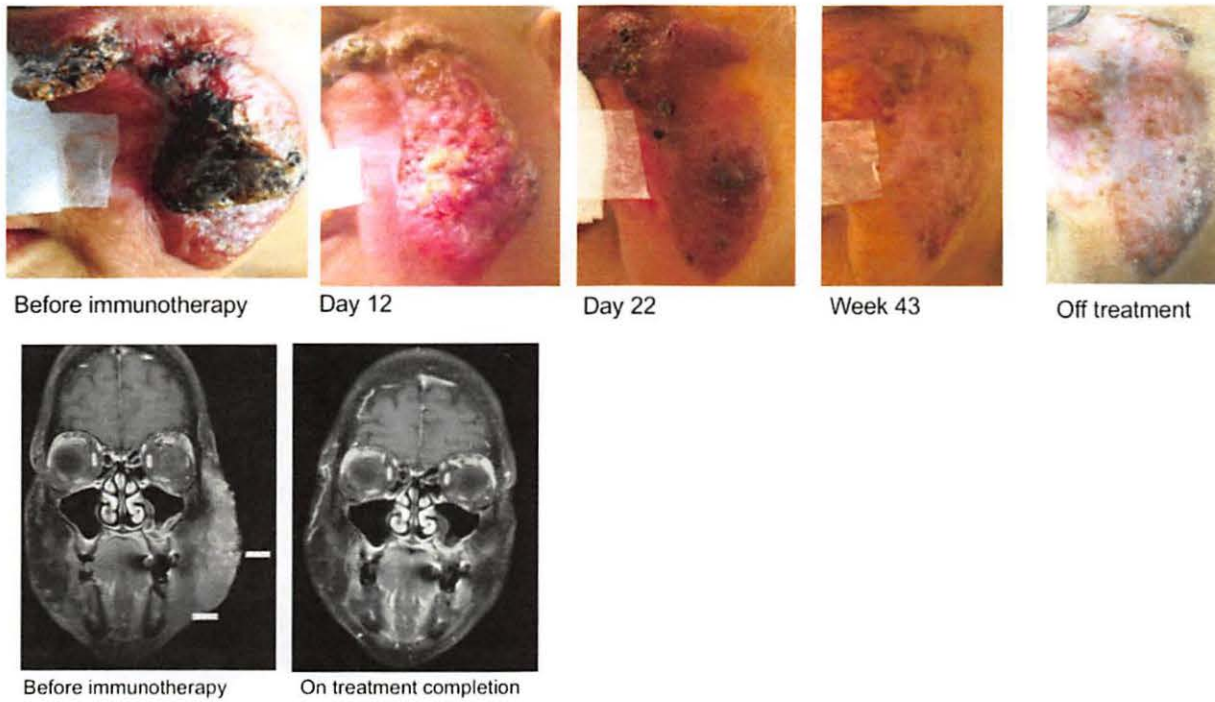

Breelyn A. Wilky, M.D.

Annexes:

Supplemental Figure 1

Curriculum vitae of Breelyn A. Wilky, M.D., including publication list

Supplemental Figure 1



First row: Clinical examination before and after initiation of immunotherapy

Second row: MRI of the face showing lesion before and after treatment completion