ANTICUERPOS VISTA ANTIHUMANOS Y SU USO

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad de las solicitudes provisionales estadounidenses n.° 62/323,193 presentada el 15 de abril de 2016, 62/343,355 presentada el 31 de mayo de 2016, 62/372,362 presentada el 9 de agosto de 2016, 62/385,627 presentada el 9 de setiembre de 2016, 62/425,184 presentada el 22 de noviembre de 2016, 62/363,929 presentada el 19 de julio de 2016, 62/365,085 presentada el 21 de julio de 2016, 62/385,805 presentada el 9 de setiembre de 2016, 62/363,931 presentada el 19 de julio de 2016, 62/365,102 presentada el 21 de julio de 2016, 62/385,871 presentada el 9 de setiembre de 2016, 62/363,917 presentada el 19 de julio de 2016, 62/365,081 presentada el 21 de julio de 2016, 62/385,888 presentada el 9 de setiembre de 2016, 62/364,073 presentada el 19 de julio de 2016, 62/365,166 presentada el 21 de julio de 2016, 62/385,893 presentada el 9 de setiembre de 2016, 62/363,925 presentada el 19 de julio de 2016, 62/365,087 presentada el 21 de julio de 2016, 62/385,785 presentada el 9 de setiembre de 2016, 62/406,632 presentada el 11 de octubre de 2016, cada una de las cuales se incorpora en la presente a modo de referencia. La presente solicitud se refiere a la solicitud PCT _____ presentada el ___ de abril de 2017 "ANTI-HUMAN VISTA ANTIBODIES AND USE THEREOF" (Expediente del agente n.° 43260.2214) que se incorpora a modo de referencia y respecto de la cual también se reivindica prioridad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a la identificación de anticuerpos VISTA antihumanos novedosos y fragmentos de anticuerpos, es decir, anticuerpos **VISTA** (**S**upresor de la **A**ctivación de

células **T** que contiene **I**nmunoglobulina de la región **V**(1)) ("VISTA") y fragmentos de anticuerpos de estos. Más específicamente, la presente solicitud proporciona agonistas VISTA humanos novedosos, es decir, anticuerpos VISTA antihumanos y fragmentos de anticuerpos que agonizan o promueven los efectos supresores de VISTA humano en la inmunidad, particularmente la inmunidad de las células T. Además, la invención se refiere al uso de tales agonistas para potenciar o imitar los efectos supresores de VISTA en la inmunidad tales como sus efectos supresores en la proliferación de células T $CD4^+$ o $CD8^+$, activación de células T $CD4^+$ o $CD8^+$ y su efecto supresor en la producción de citocinas inmunes, particularmente citocinas proinflamatorias. Además la invención se refiere al uso específico de estos anticuerpos agonistas y fragmentos de anticuerpos como profilácticos o productos terapéuticos, especialmente para el tratamiento de afecciones donde la prevención o inhibición de la inmunidad de células T y la expresión de citocinas proinflamatorias es terapéuticamente beneficiosa tal como autoinmunidad, inflamación, trastornos alérgicos, sepsis, GVHD o para aliviar los efectos secundarios inflamatorios de algunas afecciones como el cáncer.

La presente solicitud proporciona además antagonistas novedosos, es decir, anticuerpos VISTA antihumanos y fragmentos de anticuerpos que antagonizan o inhiben los efectos supresores de VISTA humano en la inmunidad, particularmente los efectos de VISTA en la inmunidad de las células T. Además, la invención se refiere al uso de tales antagonistas novedosos para bloquear o inhibir los efectos

supresores de VISTA en la inmunidad, es decir, sus efectos supresores en la proliferación de células T $CD4^+$ o $CD8^+$, activación de células T $CD4^+$ o $CD8^+$ y la producción de citocinas inmunes. Además, la invención también se refiere al uso específico de estos anticuerpos antagonistas y fragmentos de anticuerpos como profilácticos o productos terapéuticos, especialmente en el tratamiento de afecciones donde la promoción de la inmunidad de las células T es terapéuticamente beneficiosa tal como en el tratamiento de cáncer o enfermedades infecciosas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las vías del regulador de punto de control negativo inmunitario (NCR) han demostrado ser objetivos clínicos extraordinarios en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario humano. El bloqueo de dos NCR, CTLA-4 y PD-1, mediante el uso de anticuerpos monoclonales (mAb) para mejorar la inmunidad tumoral está revolucionando el tratamiento del cáncer y ha establecido estas vías como objetivos clínicamente validados en la enfermedad humana. Además las versiones solubles de los ligandos de NCR que desencadenan las vías de NCR han ingresado a la clínica como fármacos inmunosupresores para tratar la autoinmunidad (es decir, AMP-110/B7-H4-Ig para la artritis reumatoide).

VISTA (véase Ref. 1), es un ligando de NCR, cuyo familiar filogenético más cercano es PD-L1. VISTA tiene homología con PD-L1 pero muestra un patrón de expresión único restringido al compartimiento hematopoyético. Específicamente, VISTA se expresa constitutivamente y altamente en células mieloides $CD11b^{high}$ y se expresa en menores niveles en células T $CD4^+$ y

$CD8^+$. Al igual que el PD-L1, VISTA es un ligando que suprime profundamente la inmunidad (Ref. 1) y, como el PD-L1, el bloqueo de VISTA permite el desarrollo de la inmunidad terapéutica contra el cáncer en modelos oncológicos preclínicos (véase Ref. 2). Mientras que el bloqueo de VISTA mejora la inmunidad, especialmente la inmunidad de células T mediadas por $CD8^+$ y $CD4^+$, el tratamiento con una proteína de fusión de Ig soluble del dominio extracelular de VISTA (VISTA-Ig) suprime la inmunidad y ha demostrado detener el avance de múltiples modelos murinos de la enfermedad autoinmune.

Una clara evidencia científica ha mostrado que VISTA es un ligando que induce una profunda supresión de células T. Diferentes grupos han informado diversos anticuerpos VISTA antihumanos antagonistas, inclusive Dartmouth College y Jannsen. Estos anticuerpos son útiles en el tratamiento de las afecciones donde se desea la supresión de los efectos inmunosupresores de VISTA en la inmunidad de las células T, tal como en el cáncer y la infección. Sin embargo, a leal saber del inventor, no se ha identificado ningún anticuerpo VISTA antihumano o fragmento de anticuerpo previamente que agonice los efectos de VISTA humano. Estos anticuerpos VISTA antihumanos agonistas y fragmentos de anticuerpo se desearían para tratar afecciones donde se desea la supresión de la inmunidad, particularmente la inmunidad de las células T y/o afecciones donde la expresión de VISTA se regula por disminución de forma anormal.

COMPENDIO

Es un objeto de la invención proporcionar anticuerpos y fragmentos de anticuerpo novedosos que se unen

específicamente a VISTA humano y variantes de estos, por ejemplo, anticuerpos VISTA antihumanos quiméricos, humanos, humanizados o multiespecíficos que se unen específicamente a VISTA humano y que promueven o imitan los efectos de VISTA humano en la inmunidad.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo se une al mismo epítopo o a uno superpuesto que cualquiera de los anticuerpos VISTA antihumanos con las CDR y polipéptidos de cadena pesada y ligera variables mostrados en la **Figura 4**.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo aislado o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente al supresor de la activación de células T de Ig de dominio V humano (VISTA humano), donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo agoniza o promueve uno o más de los efectos de VISTA en la inmunidad, por ejemplo, comprende una región constante de IgG2 humana o Fc de IgG2 humana opcionalmente donde la región constante o Fc de IgG2 humana se une a receptores gamma Fc inclusive CD32A humano y/o que contiene una región constante o Fc de IgG2 humana que comprende la unión de IgG2 humana natural a receptores gamma Fc y/o una IgG2 que se une a FcγRs inclusive uno o más de hFcγRI(CD64), FcγRIIA o hFcγRIIB, (CD32 o CD32A) y FcγRlllA (CD16A) o FcγRlllB (CD16B).

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos

que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo se une a un epítopo de VISTA que incluye o se superpone con un epítopo unido a cualquiera de los anticuerpos VISTA antihumanos con las secuencias de la Figura 4.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo se une o interactúa con uno o más residuos de un epítopo que comprende los residuos de LLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVH.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo se une o interactúa con uno o más residuos de un epítopo que comprende uno o más residuos de 79EVQTCSERRPIR90, 48NVTLTCRLLGPV60, 153HHHSEHRVHGAM164 , 52LTCRLLGPV60, 56LLGPVDKGHDVTFYK70, 113LAQRHGLESASDHHG127, 153HHHSEHRVHGAM164, 93TFQDLHLHHGGHQAA107, 146CLVVEIRHHHSEH158, 53TCRLLGPVDKG63, 123SDHHG127 y/o 153HHHSEHRVHGAM164.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo se une o interactúa con uno o más

residuos de un epítopo que comprende uno o más residuos de 79EVQTCSERRPIR90.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo promueve o potencia al menos un efecto de VISTA humano en la inmunidad, por ejemplo, su efecto supresor sobre uno cualquiera o más de inmunidad de células T, activación de monocitos, inducción de la proliferación de células T; inducción o supresión de la expresión de citocinas, mayor supervivencia de monocitos, inducción de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) en células que expresan VISTA e inducción de fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) en células que expresan VISTA.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano, donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende secuencias de cadena pesada y ligera variables con polipéptidos de CDR idénticos como cualquiera de los anticuerpos VISTA antihumanos que tienen las CDR y polipéptidos de cadena pesada y ligera variable mostrados en la Figura 4, con la condición de que si dicho anticuerpo o fragmento comprende un anticuerpo VISTA antihumano antagonista o fragmento de anticuerpo, entonces el anticuerpo o fragmento de anticuerpo

no comprende las mismas CDR que ninguno de VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 o VSTB60.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo que comprende un anticuerpo VISTA antihumano antagonista o fragmento, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo no comprende las mismas CDR que ninguno de VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 o VSTB60.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo comprende un polipéptido de cadena pesada variable y/o ligera variable con al menos 90 % de identidad de secuencia con los de un anticuerpo VISTA antihumano que se selecciona de cualquiera de VSTB49-VSTB116, donde las secuencias de cadenas de polipéptidos pesadas y ligeras variables de estos se muestran en la Figura 4, con la condición de que si dicho anticuerpo o fragmento comprende un anticuerpo VISTA antihumano antagonista o fragmento, entonces el anticuerpo o fragmento de anticuerpo no comprende las mismas CDR que ninguno de VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 o VSTB60.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento comprende una región de unión al antígeno que se

une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo comprende un polipéptido de cadena pesada variable y/o ligera variable con al menos 95 % de identidad de secuencia con los de un anticuerpo VISTA antihumano que se selecciona de cualquiera de VSTB49-VSTB116, donde las secuencias de polipéptidos pesadas y ligeras variables de estos se muestran en la Figura 4, con la condición de que si dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende un anticuerpo VISTA antihumano antagonista o fragmento de anticuerpo, entonces el anticuerpo o fragmento de anticuerpo no comprende las mismas CDR que ninguno de VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 o VSTB60.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo comprende un polipéptido de cadena pesada variable y/o ligera variable con al menos 96-99 % de identidad de secuencia con los de un anticuerpo VISTA antihumano que se selecciona de cualquiera de VSTB49-VSTB116, donde las secuencias de polipéptidos pesadas y ligeras variables de estos se muestran en la Figura 4, con la condición de que si dicho anticuerpo o fragmento comprende un anticuerpo VISTA antihumano antagonista o fragmento de anticuerpo, entonces el anticuerpo o fragmento de anticuerpo no comprende las mismas CDR que ninguno de VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 o VSTB60.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos de estos que comprenden una región de unión al antígeno que se une

específicamente a VISTA humano donde el anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo que comprende un polipéptido de cadena pesada variable y/o ligera variable idéntico a los de un anticuerpo VISTA antihumano que se selecciona de uno de VSTB49-VSTB116, donde las secuencias de polipéptidos pesadas y ligeras variables de estos se muestran en la Figura 4, con la condición de que si dicho anticuerpo o fragmento comprende un anticuerpo VISTA antihumano antagonista o fragmento de anticuerpo, entonces el anticuerpo o fragmento de anticuerpo no comprende las mismas CDR que ninguno de VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 o VSTB60.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo antagonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que antagoniza o bloquea al menos un efecto de VISTA humano en la inmunidad.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que agoniza o promueve al menos un efecto de VISTA humano en la inmunidad.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que comprende un dominio constante humano.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que

comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que comprende un dominio constante humano que se selecciona de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, que opcionalmente se modifica, por ejemplo, por mutaciones de eliminación, sustitución o adición o cualquier combinación de lo que antecede.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede donde el fragmento de anticuerpo comprende o es un fragmento de anticuerpo Fab, F(ab')2 o scFv.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo antagonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que bloquea o suprime al menos uno de los efectos de VISTA humano en la inmunidad, por ejemplo, seleccionado de su efecto supresor en la inmunidad de células T, activación de monocitos o proliferación de células T; inducción o supresión de la expresión de citocinas, mayor supervivencia de monocitos, supresión de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) de células que expresan VISTA y supresión de fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) de células que expresan VISTA.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une

específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que promueve o potencia al menos uno de los efectos de VISTA humano en la inmunidad, por ejemplo, seleccionado de su efecto supresor de inmunidad de células T, activación de monocitos, supresión de la proliferación de células T; inducción o supresión de la expresión de citocinas, mayor supervivencia de monocitos, supresión de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) en células que expresan VISTA y supresión de fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) de células que expresan VISTA.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que comprende una región constante o Fc de IgG2 humana.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmentos de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que promueve o potencia el efecto supresor de VISTA humano en la inmunidad, por ejemplo, su efecto en uno cualquiera o más de inmunidad de células T, activación de monocitos, proliferación de células T; expresión de citocinas, supervivencia de monocitos, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) en células que expresan VISTA y fagocitosis celular dependiente de anticuerpo (ADCP) en células que expresan VISTA.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que inhibe la inmunidad de células T y/o la expresión de citocina proinflamatoria.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que es un anticuerpo humano, humanizado o quimérico que comprende una región Fc humana, por ejemplo IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humana o una quimera de cualquiera de lo que antecede.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que es quimérico, humano o humanizado.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que comprende un dominio constante de IgG2 humana o región Fc que potencialmente puede mutarse.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que comprende un dominio constante de IgG2

humana o fragmento de este o un hlgG1, hIgG3, hIgG4, IgA, IgD, IgE, o IgM, donde todo o sustancialmente todo el dominio bisagra y CH1 de dicho anticuerpo y opcionalmente toda o sustancialmente toda la región constante de cadena ligera se reemplazó con toda o sustancialmente toda la cadena ligera correspondiente y los dominios bisagra y CH1 ("regiones H2" o "dominios H2") de hlgG2.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que (i) comprende una región Fc de IgG2 donde cualquiera o ambos del residuo de cisteína de cadena pesada en la posición 127 y el residuo de cisteína de cadena ligera en la posición 214 (donde la numeración es según Kabat) se eliminan o cambiar a un residuo de aminoácidos diferente, resultando en un aumento de las propiedades agonistas del anticuerpo modificado resultante respecto de un anticuerpo donde estos residuos permanecen sin cambios, (ii) el residuo de cisteína en la posición 214 en la región H2 de dicho anticuerpo se muta o sustituye con otro aminoácido y/o uno o más de los residuos de cisteína en las posiciones 127, 232 o 233 de la cadena pesada se eliminan o sustituyen con otro aminoácido, (iii) comprende un dominio constante de IgG2 humana donde al menos un residuo de cisteína se elimina o cambia a otro aminoácido, (iv) compite con o se une al mismo epítopo en VISTA humano que VSTB95 (secuencias pesada y ligera variables mostradas en la Figura 4).

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que

comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que:

(i) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:100, 101 y 102 y las CDR V_L de SEQ ID NO:103, 104 y 105;

(ii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:110, 111 y 112 y las CDR V_L de SEQ ID NO:113, 114 y 115;

(iii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:120, 121 y 122 y las CDR V_L de SEQ ID NO:123, 124 y 125;

(iv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:130, 131 y 132 y las CDR V_L de SEQ ID NO:133, 134 y 135;

(v) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:140, 141 y 142 y las CDR V_L de SEQ ID NO:143, 144 y 145;

(vi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:150, 151 y 152 y las CDR V_L de SEQ ID NO:153, 154 y 155;

(vii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:160, 161 y 162 y las CDR V_L de SEQ ID NO:163, 164 y 165;

(viii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:170, 171 y 172 y las CDR V_L de SEQ ID NO:173, 174 y 175;

(ix) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:180, 181 y 182 y las CDR V_L de SEQ ID NO:183, 184 y 185;

(x) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:190, 191 y 192 y las CDR V_L de SEQ ID NO:193, 194 y 195;

(xi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:200, 201 y 202 y las CDR V_L de SEQ ID NO:203, 204 y 205;

(xii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:210, 211 y 212 y las CDR V_L de SEQ ID NO:213, 214 y 215;

(xiii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:220, 221 y 222 y las CDR V_L de SEQ ID NO:223, 224 y 225;

(xiv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:230, 231 y 232 y las CDR V_L de SEQ ID NO:233, 234 y 235;

(xv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:240, 241 y 242 y las CDR V_L de SEQ ID NO:243, 244 y 245;

(xvi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:250, 251 y 252 y las CDR V_L de SEQ ID NO:253, 254 y 255;

(xvii) comprende las CDR VH de SEQ ID NO:260, 261 y 262 y las CDR V_L de SEQ ID NO:263, 264 y 265;

(xviii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:270, 271 y 272 y las CDR V_L de SEQ ID NO:273, 274 y 275;

(xix) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:280, 281 y 282 y las CDR V_L de SEQ ID NO:283, 284 y 285;

(xx) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:290, 291 y 292 y las CDR V_L de SEQ ID NO:293, 294 y 295;

(xxi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:300, 301 y 302 y las CDR V_L de SEQ ID NO:303, 304 y 305;

(xxii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:310, 311 y 312 y las CDR V_L de SEQ ID NO:313, 314 y 315;

(xxiii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:320, 321 y 322 y las CDR V_L de SEQ ID NO:323, 324 y 325;

(xxiv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:330, 331 y 332 y las CDR V_L de SEQ ID NO:333, 334 y 335;

(xxv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:340, 341 y 342 y las CDR V_L de SEQ ID NO:343, 344 y 345;

(xxvi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:350, 351 y 352 y las CDR V_L de SEQ ID NO:353, 354 y 355;

(xxvii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:360, 361 y 362 y las CDR V_L de SEQ ID NO:363, 364 y 365;

(xxviii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:370, 371 y 372 y las CDR V_L de SEQ ID NO:373, 374 y 375;

(xxix) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:380, 381 y 382 y las CDR V_L de SEQ ID NO:383, 384 y 385;

(xxx) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:390, 391 y 392 y las CDR V_L de SEQ ID NO:393, 394 y 395;

(xxxi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:400, 401 y 402 y las CDR V_L de SEQ ID NO:403, 404 y 405;

(xxxii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:410, 411 y 412 y las CDR V_L de SEQ ID NO:413, 414 y 415;

(xxxiii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:420, 421 y 422 y las CDR V_L de SEQ ID NO:423, 424 y 425;

(xxxiv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:430, 431 y 432 y las CDR V_L de SEQ ID NO:433, 434 y 435;

(xxxv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:440, 441 y 442 y las CDR V_L de SEQ ID NO:443, 444 y 445;

(xxxvi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:450, 451 y 452 y las CDR V_L de SEQ ID NO:453, 454 y 455;

(xxxvii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:460, 461 y 462 y las CDR V_L de SEQ ID NO:463, 464 y 465;

(xxxviii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:470, 471 y 472 y las CDR V_L de SEQ ID NO:473, 474 y 475;

(xxxix) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:480, 481 y 482 y las CDR V_L de SEQ ID NO:483, 484 y 485;

(xl) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:490, 491 y 492 y los polipéptidos de CDR VL de SEQ ID NO:493, 494 y 495;

(xli) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:500, 501 y 502 y los polipéptidos de CDR VL de SEQ ID NO:503, 504 y 505;

(xlii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:510, 511 y 512 y los polipéptidos de CDR VL de SEQ ID NO:513, 514 y 515;

(xliii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:520, 521 y 522 y los polipéptidos de CDR VL de SEQ ID NO:523, 524 y 525;

(xliv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:530, 531 y 532 y los polipéptidos de CDR VL de SEQ ID NO:533, 534 y 535;

(xlv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:540, 541 y 542 y los polipéptidos de CDR VL de SEQ ID NO:543, 544 y 545;

(xlvi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:550, 551 y 552 y los polipéptidos de CDR VL de SEQ ID NO:553, 554 y 555;

(xlvii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:560, 561 y 562 y las CDR V_L de SEQ ID NO:563, 564 y 565;

(xlviii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:570, 571 y 572 y las CDR V_L de SEQ ID NO:573, 574 y 575;

(xlix) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:580, 581 y 582 y las CDR V_L de SEQ ID NO:583, 584 y 585;

(l) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:590, 591 y 592 y las CDR V_L de SEQ ID NO:593, 594 y 595;

(li) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:600, 601 y 602 y las CDR V_L de SEQ ID NO:603, 604 y 605;

(lii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:610, 611 y 612 y las CDR V_L de SEQ ID NO:613, 614 y 615;

(liii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:620, 621 y 622 y las CDR V_L de SEQ ID NO:623, 624 y 625;

(liv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:630, 631 y 632 y las CDR V_L de SEQ ID NO:633, 634 y 635;

(lv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:640, 641 y 642 y las CDR V_L de SEQ ID NO:643, 644 y 645;

(lvi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:650, 651 y 652 y las CDR V_L de SEQ ID NO:653, 654 y 655;

(lvii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:660, 661 y 662 y las CDR V_L de SEQ ID NO:663, 664 y 665;

(lviii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:670, 671 y 672 y las CDR V_L de SEQ ID NO:673, 674 y 675;

(lix) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:680, 681 y 682 y las CDR V_L de SEQ ID NO:683, 684 y 685;

(lx) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:690, 691 y 692 y las CDR V_L de SEQ ID NO:693, 694 y 695;

(lxi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:700, 701 y 702 y las CDR V_L de SEQ ID NO:703, 704 y 705;

(lxii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:710, 711 y 712 y las CDR V_L de SEQ ID NO:713, 714 y 715;

(lxiii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:720, 721 y 722 y las CDR V_L de SEQ ID NO:723, 724 y 725;

(lxiv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:730, 731 y 732 y las CDR V_L de SEQ ID NO:733, 734 y 735;

(lxv) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:740, 741 y 742 y las CDR V_L de SEQ ID NO:743, 744 y 745;

(lxvi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:750, 751 y 752 y las CDR V_L de SEQ ID NO:753, 754 y 755;

(lxvii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:760, 761 y 762 y las CDR V_L de SEQ ID NO:763, 764 y 765;

(lxviii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:770, 771 y 772 y las CDR V_L de SEQ ID NO:773, 774 y 775;

(lxix) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:780, 781 y 782 y las CDR V_L de SEQ ID NO:783, 784 y 785;

(lxx) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:790, 791 y 792 y las CDR V_L de SEQ ID NO:793, 794 y 795;

(lxxi) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:800, 801 y 802 y las CDR V_L de SEQ ID NO:803, 804 y 805;

(lxxii) comprende las CDR V_H de SEQ ID NO:810, 811 y 812 y las CDR V_L de SEQ ID NO: 813, 814 y 815.

Es un objeto de la invención proporcionar un agonista de VISTA de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que:

(i) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:106 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:108;

(ii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:116 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:118;

(iii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:126 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:128;

(iv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:136 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:138;

(v) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:146 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:148;

(vi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:156 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:158;

(vii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:166 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:168;

(viii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:176 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:178;

(ix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:186 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:188;

(x) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:196 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:198;

(xi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:206 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:208;

(xii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:216 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:218;

(xiii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:226 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:228;

(xiv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:236 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:238;

(xv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:246 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:248;

(xvi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:256 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:258;

(xvii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:266 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:268;

(xviii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:276 y el polipéptido VL de SEQ ID NO:278;

(xix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:286 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:288;

(xx) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:296 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:298;

(xxi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:306 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:308;

(xxii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:316 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:318;

(xxiii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:326 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:328;

(xxiv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:336 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:338;

(xxv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:346 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:348;

(xxvi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:356 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:358;

(xxvii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:366 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:368;

(xxviii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:376 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:378;

(xxix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:386 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:388;

(xxx) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:396 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:398;

(xxxi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:406 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:408;

(xxxii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:416 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:418;

(xxxiii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:426 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:428;

(xxxiv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:436 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:438;

(xxxv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:446 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:448;

(xxxvi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:456 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:458;

(xxxvii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:466 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:468;

(xxxviii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:476 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:478;

(xxxix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:486 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:488;

(xl) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:496 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:498;

(xli) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:506 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:508;

(xlii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:516 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:518;

(xliii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:526 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:528;

(xliv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:536 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:533, 534 y 535;

(xlv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:546 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:548;

(xlvi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:556 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:558;

(xlvii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:566 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:568;

(xlviii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:576 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:578;

(xlix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:586 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:588;

(l) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:596 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:598;

(li) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:606 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:608;

(lii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:616 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:618;

(liii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:626 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:628;

(liv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:636 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:638;

(lv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:646 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:648;

(lvi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:656 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:658;

(lvii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:666 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:668;

(lviii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:676 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:678;

(lix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:686 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:688;

(lx) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:696 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:698;

(lxi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:706 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:708;

(lxii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:716 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:718;

(lxiii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:726 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:728;

(lxiv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:736 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:738;

(lxv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:746 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:748;

(lxvi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:756 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:758;

(lxvii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:766 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:768;

(lxviii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:776 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:778;

(lxix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:786 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:788;

(lxx) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:796 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:798;

(lxxi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:806 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO:808; y

(lxxii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO:816 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 818.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que comprende un dominio constante de IgG2

humana donde opcionalmente al menos un residuo de cisteína se elimina o cambia a otro aminoácido.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede que media cualquier combinación de al menos uno de los siguientes efectos inmunoinhibidores: (i) reduce la respuesta inmunitaria, (ii) reduce la activación de células T, (iii) reduce la actividad de células T citotóxicas, (iv) reduce la actividad de linfocitos citolíticos naturales (NK), (v) reduce la actividad de células T, (vi) reduce la secreción de citocinas proinflamatorias, (vii) reduce la secreción de IL-2; (viii) reduce la producción de interferón-γ, (ix) reduce la respuesta de Th1, (x) reduce la respuesta de Th2, (xi) aumenta la cantidad de células y/o actividad de células T reguladoras, (xii) aumenta la actividad de células reguladoras y/o una o más células supresoras derivadas mieloides (MDSC), iMC, células estromales mesenquimales, monocitos que expresan TIE2, (xiii) aumenta la actividad de células reguladoras y/o la actividad de una o más células supresoras derivadas mieloides (MDSC), iMC, células estromales mesenquimales, monocitos que expresan TIE2, (xiii) aumenta los macrófagos M2, (xiv) aumenta la actividad de macrófagos M2, (xv) aumenta los neutrófilos N2, (xvi) aumenta la actividad de neutrófilos N2, (xvii) aumenta la inhibición de la activación de células T, (xviii) aumenta la inhibición de la activación de CTL, (xix) aumenta la inhibición de la activación de linfocitos NK, (xx) aumenta el agotamiento de

células T, (xxi) reduce la respuesta de células T, (xxii) reduce la actividad de células citotóxicas, (xxiii) reduce las respuestas de la memoria específicas del antígeno, (xxiv) inhibe la apoptosis o lisis de células, (xxv) reduce el efecto citotóxico o citostático en las células, (xxvi) reduce la destrucción directa de células, (xxvii) reduce la actividad de Th17 y/o (xxviii) reduce la citotoxicidad dependiente del complemento y/o citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, con la condición de que dicho anticuerpo anti-VISTA o fragmento de unión al antígeno pueda provocar un efecto opuesto a uno o más de (i)-(xxviii) y opcionalmente se use para tratar la autoinmunidad, alergia, inflamación, trasplante o sepsis.

Es un objeto específico de la invención proporcionar una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de este que comprende una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano de acuerdo con cualquiera de lo que antecede.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un método para el tratamiento y/o diagnóstico, o uso de una composición que contiene al menos un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden para uso diagnóstico o terapéutico, cuyo método o uso comprende la administración a un sujeto que lo necesita de al menos una dosificación o composición que comprende una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico o de diagnóstico de al menos un anticuerpo antagonista o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de lo que antecede, por ejemplo, cáncer o un

trastorno infeccioso, opcionalmente donde el cáncer es un cáncer de sangre o tumor sólido, por ejemplo, uno rodeado por un estroma tumoral que comprende células mieloides, células T, o una combinación de células mieloides y células T o un cáncer que se selecciona de leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásico o mieloma, cáncer de pulmón o una combinación de estos o una leucemia que comprende leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide (mielógena) aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML); leucemia de células pilosas, leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular grande o leucemia de células T en adultos.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un método para el tratamiento y/o diagnóstico, o uso de una composición que contiene al menos un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden para uso diagnóstico o terapéutico, cuyo método o uso comprende la administración a un sujeto que lo necesita de al menos una dosificación o composición que comprende una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico o de diagnóstico de al menos un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de lo que antecede o una composición de acuerdo con cualquiera de lo que antecede.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un método o uso de cualquier anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de lo que antecede para lograr un efecto in vitro y/o in vivo de cualquiera o una combinación de al menos uno de los siguientes efectos inmunoinhibidores: (i) reducir la respuesta inmunitaria, (ii)

reducir la activación de células T, (iii) reducir la actividad de células T citotóxicas, (iv) reducir la actividad de linfocitos citolíticos naturales (NK), (v) reducir la actividad de células T, (vi) reducir la secreción de citocinas proinflamatorias, (vii) reducir la secreción de IL-2; (viii) reducir la producción de interferón-γ, (ix) reducir la respuesta de Th1, (x) reducir la respuesta de Th2, (xi) aumentar la cantidad de células y/o actividad de linfocitos T reguladores, (xii) aumentar la actividad de células reguladoras y/o una o más células supresoras derivadas mieloides (MDSC), iMC, células estromales mesenquimales, monocitos que expresan TIE2, (xiii) aumentar la actividad de células reguladoras y/o la actividad de una o más células supresoras mieloides (MDSC), iMC, células estromales mesenquimales, monocitos que expresan TIE2, (xiii) aumentar los macrófagos M2, (xiv) aumentar la actividad de macrófagos M2, (xv) aumentar los neutrófilos N2, (xvi) aumentar la actividad de neutrófilos N2, (xvii) aumentar la inhibición de la activación de células T, (xviii) aumentar la inhibición de la activación de CTL, (xix) aumentar la inhibición de la activación de linfocitos NK, (xx) aumentar el agotamiento de células T, (xxi) reducir la respuesta de células T, (xxii) reducir la actividad de células citotóxicas, (xxiii) reducir las respuestas de la memoria específicas del antígeno, (xxiv) inhibir la apoptosis o lisis de células, (xxv) reducir el efecto citotóxico o citostático en las células, (xxvi) reducir la destrucción directa de células, (xxvii) reducir la actividad de Thl7 y/o (xxviii) reducir la citotoxicidad dependiente del complemento y/o citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, con la condición de que

dicho anticuerpo anti-VISTA o fragmento de unión al antígeno pueda provocar un efecto opuesto a uno o más de (i)-(xxviii) y opcionalmente se use para tratar la autoinmunidad, alergia, inflamación, trasplante o sepsis.

Es un objeto específico de la invención proporcionar un método o uso de cualquiera anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de lo que antecede para usarse en el tratamiento o prevención de alergia, autoinmunidad, trasplante, terapia génica, inflamación, cáncer, GVHD o sepsis, o para tratar o prevenir efectos secundarios inflamatorios, autoinmunes o alérgicos asociados con cualquiera de lo que antecede en un sujeto humano.

Cualquier anticuerpo anti-VISTA o fragmento de unión al antígeno o composición, o método o uso de acuerdo con cualquiera de lo que antecede, que comprende además otro anticuerpo inmunomodulador o proteína de fusión que se selecciona de anticuerpos inmunoinhibidores o proteínas de fusión que se dirigen a uno o más de CTLA4, PD-1, PDL-1, LAG-3, TIM-3, BTLA, B7-H4, B7-H3, VISTA, y/o anticuerpos agonistas o proteínas de fusión que se dirigen a uno o más de CD40, CD137, OX40, GITR, CD27, CD28 o ICOS.

Un método o uso de cualquiera de lo que antecede que incluye analizar la proteína VISTA por las células del individuo o en fluidos corporales antes, simultáneamente con y/o después del tratamiento.

Un método o uso de cualquiera de lo que antecede que incluye analizar los niveles de VISTA en células hematopoyéticas.

Un método o uso de cualquiera de lo que antecede que incluye analizar los niveles de VISTA en células hematopoyéticas seleccionadas de cualquiera de una o más células de linaje

mieloide y/o linfocitos, monocitos o neutrófilos, células T, células B, linfocitos citolíticos naturales (NK) o linfocitos citolíticos T naturales (NKT).

Un método o uso de cualquiera de lo que antecede donde al anticuerpo VISTA antihumano agonista o fragmento comprende las mismas CDR que un anticuerpo que se selecciona de VSTB49-VSTB116 y una región Fc de IgG2 humana que opcionalmente puede mutarse o donde la región constante o Fc de IgG2 retiene la unión a FcR natural y/o la capacidad de unirse a CD32A.

El anticuerpo, composición, método o uso de cualquiera de lo que antecede donde el anticuerpo VISTA antihumano o fragmento comprende una afinidad o KD por VISTA humano que es 50M o menos como se determina por resonancia de plasmones superficiales a 37 °C.

El anticuerpo, composición, método o uso de cualquiera de lo que antecede donde el anticuerpo VISTA antihumano o fragmento comprende una afinidad o KD por VISTA humano que es 1nM o menos como se determina por resonancia de plasmones superficiales a 37 °C.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos VISTA antihumanos antagonistas y agonistas aislados y fragmentos de anticuerpo agonista que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos comprenden secuencias pesada y ligera variables donde los polipéptidos de CDR de cualquiera de los anticuerpos VISTA antihumanos tienen las secuencias mostradas en la **Figura 4**, con la condición de que si dicho anticuerpo o fragmento comprende un anticuerpo VISTA antihumano

antagonista o fragmento de anticuerpo, entonces el anticuerpo o fragmento de anticuerpo no comprende las mismas CDR que ninguno de VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 o VSTB60.

Es un objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos VISTA antihumanos antagonistas y agonistas aislados y fragmentos de anticuerpos agonistas que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano donde los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos comprenden secuencias pesada y ligera variables con los polipéptidos de CDR de un anticuerpo VISTA antihumano que se selecciona de VSTB49-VSTB116, con la condición de que si dicho anticuerpo o fragmento comprende un anticuerpo VISTA antihumano antagonista o fragmento de anticuerpo VISTA antihumano, entonces el anticuerpo VISTA antihumano o el fragmento de anticuerpo no comprende las mismas CDR que ninguno de VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 o VSTB60.

Es otro objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos antagonistas y agonistas aislados o fragmentos de anticuerpos que comprenden las CDR de un anticuerpo VISTA antihumano que se selecciona de VSTB49-VSTB116, que comprende un polipéptido de cadena pesada variable y/o ligera variable con al menos 90 %, 95 % o 96-99 % de identidad de secuencia con las secuencias de polipéptidos pesadas y ligeras variables de VSTB49-VSTB116, con la condición de que si dicho anticuerpo o fragmento comprende un anticuerpo VISTA antihumano antagonista o fragmento, entonces el anticuerpo o fragmento de anticuerpo no comprende las mismas CDR que ninguno de VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 o VSTB60.

Es otro objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos antagonistas y agonistas aislados o fragmentos de

anticuerpos que comprenden las mismas CDR que cualquiera de VSTB49-VSTB116, que comprenden un polipéptido de cadena pesada variable y/o ligera variable que es/son idénticas a las secuencias de polipéptidos pesadas y ligeras variables de VSTB49-VSTB116, con la condición de que si dicho anticuerpo o fragmento comprende un anticuerpo VISTA antihumano antagonista o fragmento, entonces el anticuerpo o fragmento de anticuerpo no comprende las mismas CDR que ninguno de VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 o VSTB60.

Es otro objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos VISTA antihumanos quiméricos, humanos, humanizados, multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos) antagonistas o agonistas aislados o fragmentos de anticuerpos que comprenden una región de unión al antígeno que se une específicamente a VISTA humano que comprenden secuencias pesada y ligera variables que tienen los polipéptidos de CDR como cualquiera de los anticuerpos VISTA antihumanos que comprenden las CDR y polipéptidos de cadena pesada y ligera variable divulgados en la **Figura 4**, con la condición de que si dicho anticuerpo o fragmento comprende un anticuerpo VISTA antihumano antagonista o fragmento de anticuerpo, entonces el anticuerpo o fragmento de anticuerpo no comprende las mismas CDR que ninguna de VSTB112, VSTB116, VSTB95, VSTB50, VSTB53 o VSTB60.

Es otro objeto específico de la invención proporcionar inmunosupresores novedosos, es decir, anticuerpos VISTA antihumanos y fragmentos de anticuerpos, por ejemplo, los que contienen dominios constantes de IgG2 humana o regiones Fc de IgG2, opcionalmente donde la capacidad de unión a FcR de los dominios constantes de IgG2 humana o regiones Fc de IgG2 se

mantienen o potencian en comparación con los dominios constantes de IgG2 humana de tipo salvaje o regiones Fc de IgG2, que agonizan, provocan o imitan los efectos de VISTA humano en la inmunidad, por ejemplos, sus efectos supresores en la actividad, diferenciación y proliferación de células T y sus efectos supresores en la expresión de citocinas proinflamatorias.

Es otro objeto específico de la invención proporcionar antagonistas novedosos, es decir, anticuerpos VISTA antihumanos novedosos y fragmentos de anticuerpos que antagonizan o bloquean los efectos de VISTA humano en la inmunidad, particularmente sus efectos supresores en la actividad, diferenciación y proliferación de células T y sus efectos supresores en la expresión de citocinas proinflamatorias.

Es otro objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos inmunosupresores novedosos y fragmentos de anticuerpos que mejoran o imitan los efectos supresores de VISTA en la inmunidad de las células T, es decir, que suprimen la proliferación de células T $CD4^+$ o $CD8^+$, activación de células T $CD4^+$ o $CD8^+$ y su supresión de la producción de citocinas inmunes, particularmente citocinas proinflamatorias como IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, TNF-α, y/o GM-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos) y sus efectos promotores en la expresión de quimiocinas o quimioatrayentes tales como KC (quimioatrayente de queratinocitos) o MIP-2 (proteína inflamatoria de macrófagos 2).

Es otro objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos novedosos y fragmentos de anticuerpos que

bloquean o reducen los efectos supresores de VISTA en la inmunidad de las células T , es decir, que potencian la proliferación de células T $CD4^+$ o $CD8^+$, activación de células T $CD4^+$ o $CD8^+$ y sus efectos supresores en la producción de citocinas inmunes proinflamatorias, particularmente citocinas proinflamatorias como IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, TNF-α, y/o GM-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos) y sus efectos promotores en la expresión de quimiocinas o quimioatrayentes tales como KC (quimioatrayente de queratinocitos) o MIP-2 (proteína inflamatoria de macrófagos 2).

Es otro objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos VISTA antihumanos agonistas o inmunosupresores novedosos y fragmentos de anticuerpos de especificidad epitópica específica o que compiten por unirse a VISTA humano con anticuerpos VISTA antihumanos específicos.

Es otro objeto específico de la invención proporcionar anticuerpos VISTA antihumanos agonistas o inmunosupresores novedosos y fragmentos de especificidad epitópica específica o que compiten por unirse a VISTA humano con anticuerpos VISTA antihumanos específicos que agonizan (potencian, provocan o imitan) los efectos supresores de VISTA en la inmunidad, por ejemplo, sus efectos supresores en la inmunidad de células T , es decir, proliferación de células T $CD4^+$ o $CD8^+$, activación de células T $CD4^+$ o $CD8^+$ y/o que suprimen la producción de citocinas inmunes proinflamatorias tales como IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, TNF-α, y/o GM-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos) y sus efectos promotores en la expresión de quimiocinas o quimioatrayentes tales como KC (quimioatrayente de

queratinocitos) o MIP-2 (proteína inflamatoria de macrófagos 2).

Además la invención también se refiere al uso específico de estos anticuerpos VISTA antihumanos agonistas y fragmentos de anticuerpos como profilácticos o productos terapéuticos, especialmente en el tratamiento de afecciones donde la prevención o inhibición o reducción de reacciones inmunes es deseable desde el punto de vista terapéutico y, más particularmente, donde la prevención o inhibición o reducción dela inmunidad de células T, o más específicamente la inmunidad de células T mediada por $CD4^+$ o $CD8^+$ es beneficiosa desde el punto de vista terapéutico tal como autoinmunidad, inflamación, trastornos alérgicos, sepsis, GVHD y/o en el tratamiento de receptores de terapia celular o trasplante, por ejemplo, receptores de CAR-T o para aliviar los efectos secundarios inflamatorios de algunas afecciones como el cáncer.

Además la invención se refiere al uso de anticuerpos VISTA antihumanos antagonistas novedosos y fragmentos de anticuerpos como profilácticos o productos terapéuticos, especialmente en el tratamiento de afecciones donde se desea promover la inmunidad, por ejemplo, la inmunidad de células T o la inmunidad de células T mediada por $CD4^+$ o $CD8^+$ es beneficiosa desde el punto de vista terapéutico tal como cáncer o enfermedad infecciosa.

Otro objeto específico de la invención es proporcionar un anticuerpo VISTA antihumano agonista o antagonista de acuerdo con la invención que se acopla a una etiqueta detectable, enlazador o un resto terapéutico.

Otro objeto específico de la invención es proporcionar una composición de diagnóstico o terapéutica que comprende una cantidad eficaz desde el punto de vista de diagnóstico o terapéutico de un anticuerpo VISTA antihumano agonista o antagonista de acuerdo con la invención, por ejemplo, uno que contiene las mismas CDR que cualquiera de los anticuerpos con las secuencias mostradas en la **Figura 4**, que es adecuado para usar en la terapia humana, tal como una composición que se administra por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular.

Otro objeto específico de la invención es proporcionar métodos de diagnóstico o terapéuticos que usan un anticuerpo agonista de acuerdo con la invención junto con otro agonista inmune, por ejemplo, un agonista PD-1 o PD-L1, por ejemplo, en el que el agonista PD-1 o PD-L1 se selecciona de un anticuerpo anti-PD-1 o fragmento de anticuerpo, un anticuerpo anti-PD-L1 o fragmento de anticuerpo, un polipéptido PD-L1 o fragmento de este que puede ser monovalente o multimérico, un polipéptido PD-1 o fragmento de este que puede ser monovalente o multimérico, o un complejo o proteína de fusión que comprende cualquiera de los anteriores.

Es otro objeto específico de la invención proporcionar métodos de diagnóstico o terapéuticos que usan un anticuerpo antagonista de acuerdo con la invención junto con otro antagonista inmune, por ejemplo, un antagonista PD-1 o PD-L1, por ejemplo, donde el agonista PD-1 o PD-L1 se selecciona de un anticuerpo anti-PD-1 antagonista o fragmento de anticuerpo, un anticuerpo anti-PD-L1 antagonista o fragmento de anticuerpo.

Es otro objeto específico de la invención proporcionar métodos para poner en contacto células inmunes *in vitro* o *in*

vivo con un anticuerpo agonista o antagonista de acuerdo con la invención, por ejemplo, células inmunes humanas, por ejemplo, en el que las células puestas en contacto se inyectan en un sujeto humano tal como un sujeto que padece cáncer o una enfermedad infecciosa o alguien que padece una afección autoinmune, alérgica o inflamatoria.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1A-D. Esta figura muestra ensayos de tamizaje in vitro e in vivo que se pueden usar para identificar mAb VISTA supresores. **A**) células T purificadas se colocaron en placas arriba de anti-CD3 en presencia del mAb indicado durante 72 horas. Se midió la proliferación por incorporación de H3. **B**) Las células T DO11.10 purificadas se estimularon por ISQ APC pulsadas durante 6 días en presencia del anticuerpo indicado. La proliferación se midió a través del uso de tinte de dilución CTV. **C**) GVHD se indujo por transferencia de células C57BL/6 a receptores BALB/c irradiados. Se les inyectó a los ratones I.P. 200 µg de anticuerpo los días 0, 2 y 4 después de la transferencia y se analizó la supervivencia. **D**) Los ratones se trataron con 10 mpk del anticuerpo indicado 3 horas antes de la administración de ConA (15 mpk) y se analizó IL-2 en plasma a 6 por Luminex.

Figura 2A-F. Esta figura muestra que los anticuerpos VISTA agonistas son inmunosupresores en múltiples modelos de enfermedad autoinmune. **A**) Los ratones NZB/W F1 se trataron 3X/semana con 8G8 o Ham Ig (200 µg) comenzado a las 25 semanas hasta el final del experimento. "X" denota momentos en los que se sacrificó todo el grupo tratado con control. **B**) Los ratones se trataron con 200 µg de anticuerpo 3 horas antes de la administración de 15 mg/kg (mpk) de ConA y la

supervivencia se siguió durante 80 horas. **C**) Los ratones se trataron secuencialmente con mAb de colágeno II seguido de LPS y la artritis se midió por la inflamación de la patas. Se administró 8G8 y Ham-Ig (200 μg) 3X día por medio. **D**) Se aplicó Imiquimod a la oreja de los ratones diariamente. El día 14, se administró 8G8 o Ham-Ig (200 μg) día por medio y se midió el espesor de la oreja con calibradores. **E, F**) Se aplicó Imiquimod a los lomos de los ratones diariamente. El día 9, los ratones se sometieron a eutanasia y se separó piel y se tiñó para determinar la expresión de CD3 por IHC.

Figura 3. Esta figura muestra la expresión de VISTA en ratones WT y hV-KI. Las células T CD4+, células T $CD8^+$, Tregs ($CD4^+$ $FoxP3^+$), y monocitos, $CD11b^+$, $Ly6C^+$, $Ly6G^-$ se aislaron de los nódulos linfáticos de ratones WT y VISTA KI, y se tiñeron con anticuerpos αVISTA contra proteína de ratón o humano respectivamente.

La **Figura 4** contiene las secuencias de diferentes anticuerpos VISTA antihumanos incluyendo los de INX800, INX801 e INX900-INX919.

La **Figura 5** muestra los efectos de ejemplos de anticuerpos VISTA antihumanos, es decir, INX800 e INX801 en un modelo de hepatitis ConA que evalúa los efectos de estos en la expresión de diferentes citocinas, quimiocinas y quimioatrayentes.

La **Figura 6** muestra los efectos de ejemplos de anticuerpos VISTA antihumanos, es decir, INX800 e INX801 en un modelo de animal de enfermedad de hospedador versus injerto (GVHD) in vivo.

La **Figura 7** muestra los efectos de ejemplos de anticuerpos VISTA antihumanos agonistas, es decir, INX800 o INX801 en respuestas inmunitarias de células T impulsadas por CD3.

La **Figura 8** muestra los efectos de ejemplos de anticuerpos VISTA antihumanos agonistas, es decir, INX800 o INX801 en la cantidad de poblaciones de células T específicas o en la cantidad de células T totales.

La **Figura 9** compara los efectos de ejemplos de anticuerpos VISTA anti-humanos en ensayos ConA y en la expresión de citocinas proinflamatorias y marcadores de inflamación selectos, es decir, interferón IL-2, ɣ e IL-12p70.

Figura 10A-C: muestra diferentes isoformas de IgG2. (**A**) El reordenamiento de disulfuro lleva a isoformas A y B, junto con la transición de A/B (figura de Zhang, A. et ál., 2015). (**B**) Las isoformas son distinguibles por RP-HPLC. (**C**) Cromatograma de RP-HPLC observado para INX901.

Figura 11: muestra el enriquecimiento químico de las isoformas A o B de IgG2. (**Línea negra, parte superior**) el cromatograma muestra un pico dominante de más a la izquierda que define la forma B. (**Línea roja, parte inferior**) el cromatograma muestra un pico dominante de más a la derecha que define la forma A.

Figura 12: compara las variantes de Fc silenciosas de INX901 respecto del reordenamiento de disulfuro. (**Parte superior**) INX901 en una estructura principal de INX901 presenta una mezcla esperada de isoformas A, A/B y B. (**Medio**) INX901Si en una estructura principal de IgG1 silenciosa existe como una única isoforma. (**Parte inferior**) INX901HSi posee una región Fc silenciosa de IgG1 con CH1/bisagra de IgG2, lo que permite un reordenamiento de disulfuro equivalente a IgG2 natural.

Figura 13. Las formas de INX901 bioquímicamente desviadas igual pueden reducir la producción de citocina en la MLR. Los sobrenadantes de dos MLR separadas se analizaron para determinar la producción de citocina en el punto de tiempo de 72 horas por análisis Luminex. INX901 parental, desviación A y desviación B redujeron la producción de TNFα e IL-2 en una forma dependiente de la dosis.

Figura 14. Las formas de INX901 genéticamente bloqueadas igual pueden reducir la producción de citocina en la MLR pero las variantes de Fc silenciosa no pueden. Los sobrenadantes de cada MLR se analizaron para determinar la producción de citocina en el punto de tiempo de 72 horas por análisis Luminex. INX901 parental, bloqueo A y bloqueo B redujeron la producción de TNFα e IL-2 en una forma dependiente de la dosis. Las variantes Si y HSi, que contienen mutaciones para silenciar el dominio Fc, no suprimieron consecuentemente la producción de citocina.

Figura 15. Las formas de INX908 genéticamente bloqueadas igual pueden reducir la producción de citocina en la MLR pero las variantes de Fc silenciosa no pueden. Los sobrenadantes de cada MLR se analizaron para determinar la producción de citocina en el punto de tiempo de 72 horas por análisis Luminex. INX908 parental, bloqueo A y bloqueo B redujeron la producción de TNFα e IL-2 en una forma dependiente de la dosis. Las variantes Si y HSi, que contienen mutaciones para silenciar el dominio Fc, no suprimieron consecuentemente la producción de citocina.

Figura 16. Esta figura describe esquemáticamente la tecnología Pepscan® usada para identificar epítopos lineales

y discontinuados unidos por anticuerpos VISTA antihumanos agonistas.

Figura 17: Esta figura muestra que los anticuerpos VISTA antihumanos agonistas se unen a la misma secuencia central.

Figura 18: Esta figura resume el análisis de epítopos para diferentes anticuerpos VISTA antihumanos de acuerdo con la invención.

Figura 19: Esta figura muestra los epítopos unidos por anticuerpos VISTA antihumanos agonistas e identifica además residuos importantes implicados en la unión.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Si bien pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la invención o experimentación de la presente invención, se describen en la presente métodos y materiales adecuados. Los materiales, métodos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no se pretende que sean taxativos. La nomenclatura utilizada en relación con los procedimientos y técnicas de laboratorio, de química analítica, de química sintética orgánica y de química medicinal y farmacéutica descritos en la presente son aquellos bien conocidos y de uso común en la técnica. Se pueden utilizar técnicas de referencia para las síntesis químicas, los análisis químicos, la elaboración, formulación y administración farmacéutica y el tratamiento de pacientes.

Tal como se utiliza en la presente descripción y en las reivindicaciones que le siguen, el significado de “un”,

"uno/a" y "el/la", incluye la referencia al plural salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

"Receptor de activación", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a receptores de células inmunes que se unen al antígeno, antígeno en complejo (p. ej., en el contexto de moléculas MHC), proteínas de fusión con Ig, ligandos o anticuerpos. Los receptores de activación no se limitan a receptores de células T (TCR), receptores de células B (BCR), receptores de citocinas, receptores de LPS, receptores del complemento y receptores de Fc. Por ejemplo, los receptores de linfocitos T están presentes en las células T y están asociados con moléculas CD3. Los receptores de células T están estimulados por antígeno en el contexto de moléculas MHC (así como por reactivos de activación de células T policlonales). La activación de células T mediante TCR produce numerosos cambios, p. ej., fosforilación de proteínas, cambios en lípidos de membrana, flujos de iones, alteraciones de nucleótidos cíclicos, cambios en la transcripción de ARN, cambios en la síntesis de proteínas y cambios en el volumen celular. Por ejemplo, los receptores de células T están presentes en las células T y están asociados con moléculas CD3. Los receptores de células T están estimulados por antígeno en el contexto de moléculas MHC (así como por reactivos de activación de células T policlonales). La activación de células T mediante TCR produce numerosos cambios, p. ej., fosforilación de proteínas, cambios en lípidos de membrana, flujos de iones, alteraciones de nucleótidos cíclicos, cambios en la transcripción de ARN, cambios en la síntesis de proteínas y cambios en el volumen celular.

"Adyuvante", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a un agente que se utiliza para estimular el sistema inmunitario y aumentar la respuesta a una vacuna, sin tener ningún efecto antigénico específico en sí mismo.

"Agonista" en la presente, se refiere a una molécula, generalmente un anticuerpo o proteínas de fusión que potencian o imitan los efectos de una molécula específica en la inmunidad. Generalmente, en la presente solicitud esto se referirá a anticuerpos agonistas VISTA antihumanos y fragmentos de anticuerpos que potencian o imitan los efectos de VISTA humano en la inmunidad, particularmente los efectos supresores de VISTA en la inmunidad de las células T (inmunidad de las células T CD4+ y/o CD8+), la expresión de citocinas proinflamatorias y sus efectos de la expresión de quimiocinas y quimioatrayentes específicos.

"Ayuda en el diagnóstico" o "ayuda en la detección" de una enfermedad hace referencia en la presente a que el nivel de expresión de un polipéptido marcador particular o ARN expresado se detecta solo o junto con uno o más marcadores con el fin de evaluar si un sujeto tiene células características de una enfermedad especifica o la aparición de una enfermedad específica o comprende disfunción inmune tal como la inmunosupresión caracterizada por la expresión de VISTA o la regulación por aumento inmune anormal caracterizada por células que tienen menores niveles de VISTA, tal como durante la autoinmunidad, inflamación o respuestas alérgicas, p. ej., en individuos con enfermedades crónicas y no crónicas.

"Enfermedad alérgica", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una enfermedad que implica

reacciones alérgicas. Más específicamente, una “enfermedad alérgica” se define como una enfermedad para la cual se identifica un alérgeno, donde existe una fuerte correlación entre la exposición a ese alérgeno y el inicio del cambio patológico, y donde se ha demostrado que ese cambio patológico tiene un mecanismo inmunológico. En la presente, un mecanismo inmunológico significa que los leucocitos muestran una respuesta inmunitaria a la estimulación del alérgeno.

"Aminoácido", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a aminoácidos sintéticos y de origen natural, así como a análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de manera similar a los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos de origen natural son los codificados por el código genético, así como los aminoácidos que se modifican posteriormente (p. ej., hidroxiprolina, γ-carboxiglutamato y O-fosfoserina). Análogos de aminoácidos se refiere a compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido de origen natural (es decir, un carbono que está unido a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino) y un grupo R (p. ej., homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, metionina metil sulfonio). Los análogos pueden tener grupos R modificados (p. ej., norleucina) o estructuras principales peptídicas modificadas pero conservan la misma estructura química básica que el aminoácido de origen natural. Los miméticos de aminoácidos se refieren a compuestos químicos que tienen una estructura que es diferente a la estructura química general de un aminoácido pero que funciona de una manera similar a un aminoácido de origen natural.

"Anergia" o "tolerancia", o "supresión prolongada de células T específicas para antígenos" o "inmunosupresión prolongada", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a la refractividad para activar la estimulación mediada por el receptor. La refractividad, en general, es específica del antígeno y persiste después de que la exposición al antígeno de tolerancia cesó. Por ejemplo, la anergia en células T (a diferencia de la falta de respuesta) se caracteriza por la falta de producción de citocinas, p. ej., IL-2. La anergia de las células T ocurre cuando las células T se exponen al antígeno y reciben una primera señal (un receptor de células T o una señal mediada por CD-3) en ausencia de una segunda señal (una señal coestimuladora). En estas condiciones, una nueva exposición de las células al mismo antígeno (aun si la nueva exposición ocurre en presencia de una molécula coestimuladora) tiene como resultado la imposibilidad de producir citocinas y, por ende, la imposibilidad de proliferar. Sin embargo, las células T anérgicas montan respuestas a antígenos no relacionados y pueden proliferar si se cultivan con citocinas (p. ej., IL-2). Por ejemplo, la anergia de las células T se puede observar también mediante la falta de producción de IL-2 mediante células T como se mide por medio de un ensayo ELISA o de proliferación usando una línea celular indicadora. De manera alternativa, se puede usar una construcción génica indicadora. Por ejemplo, las células T anérgicas fallan en iniciar la transcripción del gen IL-2 inducida por un promotor heterólogo bajo el control del potenciador del gen IL-2 5' o por un multímero de la secuencia API que puede encontrarse dentro del potenciador (Kang et ál. (1992)

Science 257: 1134). La modulación de una señal coestimuladora provoca la modulación de la función efectora de una célula inmune.

"Antagonista" en la presente, se refiere a una molécula, generalmente un anticuerpo o proteínas de fusión que bloquean o reducen los efectos de una molécula específica en la inmunidad. Generalmente, en la presente solicitud esto se referirá a anticuerpos antagonistas VISTA antihumanos y fragmentos de anticuerpos que bloquean o reducen los efectos de VISTA humano en la inmunidad, particularmente los efectos supresores de VISTA en la inmunidad de las células T (inmunidad de las células T $CD4^+$ y/o CD8+), la expresión de citocinas proinflamatorias y los efectos de VISTA de la expresión de quimiocinas y quimioatrayentes específicos.

"Anticuerpo", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una "parte de unión al antígeno" de un anticuerpo (también utilizada de forma intercambiable con "parte de anticuerpo", "fragmento de unión al antígeno", "fragmento de anticuerpo"), así como moléculas de anticuerpo completas. La frase "parte de unión al antígeno", tal como se utiliza en la presente, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (p. ej., VISTA o partes específicas de estos). El término "anticuerpo", como se usa en la presente, incluye anticuerpos policlonales y monoclonales enteros y cualquier fragmento de unión al antígeno (es decir, "parte de unión al antígeno") o cadenas simples de estos así como anticuerpos biespecíficos y multiespecíficos, por ejemplo, los que se unen a múltiples antígenos o múltiples epítopos de antígenos. Un "anticuerpo"

hace referencia a una glicoproteína que comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, o una parte de unión al antígeno de estos. Cada cadena pesada comprende al menos una región variable de cadena pesada (abreviada en la presente como VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada está compuesta por tres dominios, C_{H1}, Cm y Cm- Cada cadena ligera está compuesta por al menos una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente como V_L) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está compuesta por un dominio, CL. Las regiones V_H y V_L pueden además subdividirse en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a los factores o tejidos hospedadores, incluyendo diversas células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema de complemento clásico. Más generalmente, el término “anticuerpo” pretende incluir cualquier estructura molecular que contiene una cadena de polipéptidos con una forma específica que se ajusta a un epítopo y lo reconoce, donde una o más interacciones de unión no covalente estabilizan el complejo entre la estructura

molecular y el epítopo. La molécula de anticuerpo arquetípica es la inmunoglobulina, y todos los tipos de inmunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, etc., de todas las fuentes, por ejemplo, de humano, roedor, conejo, vaca, oveja, cerdo, perro, otros mamíferos, pollos, otras aves, etc., se consideran "anticuerpos".

La función de unión al antígeno de un anticuerpo puede ser realizada por fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos no taxativos de fragmentos de unión al antígeno comprendidos dentro de la expresión "parte de unión al antígeno" de un anticuerpo incluyen (a) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios V_L, V_H, C_L y C_{H1}; (b) un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados mediante un puente disulfuro en la región bisagra; (c) un fragmento Fd que consiste en los dominios V_H y C_{H1}; (d) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo grupo de un anticuerpo, (e) un fragmento dAb (Ward et ál. (1989) *Nature* 341 : 544-546), que consiste en un dominio V_H y (f) una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, V_L y V_H, son codificados por genes separados, se pueden unir, utilizando métodos recombinantes, por un enlazador sintético que les permite formarse como una cadena de proteína simple donde las regiones V_L y V_H se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena simple (scFv)). Véase, por ejemplo, Bird, et ál. (1988) *Science* 242: 423-426; Huston, et ál. (1988) *Proc Natl. Acad. Sci*. EUA 85: 5879-5883; y Osbourn, et ál. (1998) *Nat. Biotechnol*. 16: 778. También se pretende que los anticuerpos de cadena simple

queden comprendidos dentro de la expresión "parte de unión al antígeno" de un anticuerpo. Cualquier secuencia V_H y V_L del scFv específico puede estar unida a un ADNc de región constante de inmunoglobulina humana o secuencias genómicas, para generar vectores de expresión que codifican moléculas de IgG completas u otros isotipos. VH y V_L también se pueden utilizar en la generación de Fab, Fv u otros fragmentos de inmunoglobulinas, con el uso de química de proteínas o tecnología de ADN recombinante. Otras formas de anticuerpos de cadena simple, tales como los diacuerpos, también están comprendidas. Los diacuerpos son anticuerpos bivalentes y biespecíficos, en los que los dominios V_H y V_L se expresan en una cadena de polipéptidos simple pero mediante el uso de un enlazador que es muy corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena, obligando de esta manera a los dominios a emparejarse con dominios complementarios de otra cadena y creando dos sitios de unión al antígeno. Véase, p. ej., Holliger, et ál. (1993) *Proc Natl. Acad. Sci. EUA* 90: 6444-6448; Poljak, et ál. (1994) *Structure 2*: 1121-1123. Además, un anticuerpo o parte de unión al antígeno de este (fragmento de unión al antígeno, fragmento de anticuerpo, parte de anticuerpo) puede ser parte de moléculas de inmunoadhesión más grandes, formadas por asociación covalente o no covalente del anticuerpo o parte de anticuerpo con una o más proteínas o péptidos diferentes. Los ejemplos de moléculas de inmunoadhesión incluyen el uso de la región núcleo de estreptavidina para elaborar una molécula scFv tetramérica (Kipriyanov, et ál. (1995) *Hum. Antibodies Hybridomas* 6: 93-101) y el uso de un residuo de cisteína, un péptido marcador y una etiqueta de polihistidina de extremo C

para elaborar moléculas scFv bivalentes y biotiniladas. Kipriyanov, et ál. (1994) *Mol. Immunol*. 31: 1047-1058. Se pueden preparar partes de anticuerpo, por ejemplo, fragmentos Fab y $F(ab')_2$, a partir de anticuerpos completos utilizando técnicas convencionales, por ejemplo digestión de papaína o pepsina, respectivamente, de anticuerpos completos. Además, se pueden obtener anticuerpos, partes de anticuerpos y moléculas de inmunoadhesión utilizando técnicas de ADN recombinante estándar, tal como se describe en la presente. Los anticuerpos pueden ser policlonales, monoclonales, xenogénicos, alogénicos, singénicos o formas modificadas de estos, p. ej., anticuerpos humanizados, quiméricos, biespecíficos o multiespecíficos.

"Anticuerpo que reconoce un antígeno" y "un anticuerpo específico para un antígeno" se utilizan de manera intercambiable en la presente con la expresión "un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno" y hacen referencia a una inmunoglobulina o fragmento de esta que se une específicamente a un antígeno.

"Antígeno", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una molécula o una parte de una molécula que puede unirse por un anticuerpo que también puede inducir a un animal a que produzca un anticuerpo que pueda unirse a un epítopo de dicho antígeno. Un antígeno puede tener un epítopo o tener más de un epítopo. La reacción específica mencionada en la presente indica que el antígeno reaccionará, de manera muy selectiva, con su anticuerpo correspondiente y no con la multitud de otros anticuerpos que pueden ser suscitados por otros antígenos. En el caso de una respuesta inmunitaria mejorada y deseada a antígenos específicos de

interés, los antígenos incluyen, por ejemplo y entre otros, antígenos de enfermedades infecciosas para los cuales se puede provocar una respuesta inmunitaria protectora.

"Célula presentadora de antígenos", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a células presentadoras de antígenos profesionales (p. ej., linfocitos B, monocitos, células dendríticas y células de Langerhans) así como otras células presentadoras de antígenos (p. ej., queratinocitos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos y oligodendrocitos).

"Molécula de ácido nucleico antisentido", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una secuencia de nucleótidos que es complementaria a un ácido nucleico "sentido" que codifica una proteína (p. ej., complementaria a la cadena de codificación de una molécula de ADNc de doble cadena) complementaria a una secuencia de ARNm o complementaria a la cadena de codificación de un gen. Por consiguiente, las moléculas de ácido nucleico antisentido pueden unirse mediante un hidrógeno a las moléculas de ácido nucleico sentido.

"Apoptosis", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a muerte celular programada que se puede caracterizar utilizando métodos conocidos en la técnica. La muerte celular apoptótica puede estar caracterizada por encogimiento celular, formación de ampollas en la membrana y condensación de cromatina que culminan en la fragmentación celular. Las células que experimentan apoptosis también presentan un patrón característico de escisión de ADN internucleosómico.

"Autoinmunidad" o "enfermedad o afección autoinmune", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una enfermedad o trastorno que surge y se dirige contra los propios tejidos de un individuo o un cosegregado o manifestación de este o una afección que resulta de este. En la presente las afecciones autoinmunes incluyen afecciones inflamatorias o alérgicas, p. ej., enfermedades crónicas caracterizadas por una reacción inmune del hospedador contra autoantígenos potencialmente asociados con la destrucción de tejidos tal como la artritis reumatoide.

"Receptor de células B" (BCR), tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales al complejo entre Ig de membrana (mIg) y otros polipéptidos transmembrana (p. ej., IgA. y Ig) encontrados en las células B. La función de transducción de señales de mlg es activada mediante reticulación de moléculas receptoras por antígenos oligoméricos y multiméricos. Las células B también pueden ser activadas por anticuerpos antiinmunoglobulina. Tras la activación de BCR, se producen varios cambios en las células B, incluso fosforilación de tirosina.

"Cáncer", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a cualquier enfermedad neoplásica (ya sea invasiva o metastásica) caracterizada por la división celular anormal y no controlada que provoca crecimiento maligno o tumor (p. ej., crecimiento celular no regulado). El término "cáncer" o "canceroso", tal como se utiliza en la presente, debe entenderse que abarca cualquier enfermedad neoplásica (ya sea invasiva, no invasiva o metastásica) que se caracteriza por la división celular anormal y no controlada que provoca el crecimiento maligno o tumor, cuyos ejemplos no

taxativos se describen en la presente. Esto incluye cualquier afección fisiológica en mamíferos que normalmente se caracteriza por un crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer se ejemplifican en los ejemplos prácticos. Los cánceres incluyen también, de modo no taxativo, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Los ejemplos más específicos de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón (que incluye cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar no microcítico, adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón), cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago (que incluye cáncer gastrointestinal), cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático y varios tipos de cáncer de cuello y cabeza, así como también linfoma de células B (que incluye linfoma no Hodgkin de grado bajo/folicular (LNH); LNH linfocítico pequeño (SL); LNH de grado intermedio/folicular; LNH difuso de grado intermedio; LNH inmunoblástico de grado alto; LNH linfoblástico de grado alto; LNH de células pequeñas no escindidas de grado alto; LNH de enfermedad voluminosa; linfoma de células del manto; linfoma relacionado con el SIDA; y macroglobulinemia de Waldenstrom); leucemia linfocítica crónica (LLC); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia de células pilosas; leucemia mieloblástica crónica; mieloma múltiple y síndrome linfoproliferativo

postrasplante (SLPT). Otros cánceres aptos para el tratamiento por la presente invención incluyen, de modo taxativo, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o neoplasias malignas linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen colorrectal, de vejiga, ovario, melanoma, cáncer de células escamosas, cáncer pulmonar (que incluye cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar no microcítico, adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón), cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago (que incluye cáncer gastrointestinal), cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático y diversos tipos de cáncer de cuello y cabeza, así como también linfoma de células B (que incluye linfoma no Hodgkin de grado bajo/folicular (LNH); LNH linfocítico pequeño (SL); LNH de grado intermedio/folicular; LNH difuso de grado intermedio; LNH inmunoblástico de grado alto; LNH linfoblástico de grado alto; LNH de células pequeñas no escindidas de grado alto; LNH de enfermedad voluminosa; linfoma de células del manto; linfoma relacionado con el SIDA; y macroglobulinemia de Waldenstrom); leucemia linfocítica crónica (LLC); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia de células pilosas; leucemia mieloblástica crónica y síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT), así como también proliferación vascular anormal asociada con la facomatosis, edema (tal como el que se asocia con los

tumores del cerebro) y síndrome de Meigs. Preferentemente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer pulmonar no microcítico, linfoma no Hodgkin (LNH), cáncer de células renales, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, sarcoma de tejido blando, sarcoma de Kaposi, carcinoma carcinoide, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, mesotelioma y mieloma múltiple. En una modalidad ejemplar, el cáncer es de vejiga, de ovario o melanoma temprano o avanzado (incluso metastásico). En otra modalidad el cáncer es cáncer colorrectal. Las afecciones cancerosas aptas para el tratamiento de la invención incluyen cánceres que expresan o no expresan VISTA e incluyen además cánceres no metastásicos o no invasivos, así como también cánceres invasivos o metastásicos donde la expresión de VISTA por las células inmunes, estromales o enfermas suprime las respuestas antitumorales y las respuestas inmunitarias antiinvasivas. El método de la presente invención es particularmente adecuado para el tratamiento de tumores vascularizados. Los cánceres de acuerdo con la invención incluyen cánceres que expresan o no expresan VISTA e incluyen además cánceres no metastásicos o no invasivos, así como también invasivos o metastásicos donde la expresión de VISTA por las células inmunes, estromales o enfermas suprime las respuestas antitumorales y las respuestas inmunitarias antiinvasivas y aquellas caracterizadas por tumores vascularizados.

"Anticuerpo quimérico", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una molécula de anticuerpo en la cual la región constante, o una parte de esta, se

altera, reemplaza o intercambia de modo que el sitio de unión al antígeno (región variable) está unido a una región constante de una clase, función efectora y/o especie diferente o alterada, o una molécula completamente diferente que le confiere propiedades nuevas al anticuerpo quimérico, por ejemplo, una enzima, toxina, hormona, factor de crecimiento, fármaco, la región variable o una parte de esta, se altera, reemplaza o intercambia con una región variable que tiene especificidad de antígeno diferente o alterada.

"Región codificante", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a regiones de una secuencia de nucleótidos que comprenden codones que se traducen en residuos de aminoácidos, mientras que la frase "región no codificante" se refiere a regiones de una secuencia de nucleótidos que no se traducen en aminoácidos (p. ej., las regiones no traducidas 3' y 5').

"Variantes modificadas de manera conservadora", tal como se utiliza en la presente, aplica tanto a secuencias de aminoácidos como a secuencias de ácidos nucleicos, y con respecto a secuencias de ácidos nucleicos particulares, se refiere en términos generales a variantes modificadas de manera conservadora y hace referencia a los ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o básicamente idénticas, o cuando el ácido nucleico no codifica una secuencia de aminoácidos, se refiere a secuencias básicamente idénticas. Debido a la degradación del código genético, una gran cantidad de ácidos nucleicos funcionalmente idénticos codifican cualquier proteína dada. "Variaciones silenciosas" son una especie de variaciones de ácidos nucleicos modificadas de manera conservadora. Cada

secuencia de ácido nucleico en la presente que codifica un polipéptido también describe cada variación silenciosa posible del ácido nucleico. Un experto reconocerá que cada codón en un ácido nucleico (excepto AUG, que comúnmente es el único codón para la metionina, y TGG que comúnmente es el único codón para el triptófano) puede ser modificado para proporcionar una molécula funcionalmente idéntica.

"Región determinante de la complementariedad", "región hipervariable" o "CDR", tal como se utilizan en la presente, se refieren en términos generales a una o más de las regiones hipervariables o determinantes de la complementariedad (CDR) encontradas en las regiones variables de cadenas ligeras o pesadas de un anticuerpo. Véase Kabat, et ál. (1987) Sequences of Proteins of Immunological Interest National Institutes of Health, Bethesda, Md. Estas expresiones incluyen las regiones hipervariables como se define en Kabat et ál. (1983) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos o los bucles hipervariables en estructuras tridimensionales de anticuerpos. Chothia y Lesk (1987) *J. Mol. Biol*. 196: 901-917. Las CDR en cada cadena se mantienen a gran proximidad mediante regiones marco y, junto con las CDR de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión al antígeno. Dentro de las CDR hay aminoácidos selectos que han sido descritos como las regiones determinantes de selectividad (SDR) que representan los residuos de contacto fundamentales usados por las CDR en la interacción anticuerpo-antígeno. (Kashmiri *Methods* 36: 25-34(2005)).

"Cantidad de control", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a un marcador que puede ser cualquier cantidad o un intervalo de cantidades que se compara con una cantidad de prueba de un marcador. Por ejemplo, una cantidad de control de un marcador puede ser la cantidad de un marcador en un paciente con una enfermedad o afección específica o una persona sin dicha enfermedad o afección. Una cantidad de control puede estar en una cantidad absoluta (p. ej., microgramo/ml) o una cantidad relativa (p. ej., intensidad relativa de señales).

"Receptor coestimulador", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a receptores que transmiten una señal coestimuladora a una célula inmune, p. ej., CD28 o ICOS. Tal como se utiliza en la presente, la frase "receptores inhibidores" incluye receptores que transmiten una señal negativa a una célula inmune, por ejemplo, una célula T o un linfocito citolítico natural.

"Coestimular", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a la capacidad de una molécula coestimuladora para proporcionar una segunda señal mediada por el receptor de no activación (una "señal coestimuladora") que induce la proliferación o la función efectora. Por ejemplo, una señal coestimuladora puede provocar secreción de citocinas (p. ej., en una célula T que ha recibido una señal mediada por el receptor de células T). Las células inmunes que han recibido una señal mediada por el receptor de células (p. ej., mediante un receptor de activación) en la presente se pueden denominar "células inmunes activadas". Con respeto a las células T, la transmisión de una señal coestimuladora a una célula T implica una vía de señalización que no es

inhibida por la ciclosporina A. Además, una señal coestimuladora puede inducir la secreción de citocinas (p. ej., IL-2 y/o IL-10) en una célula T y/o puede evitar la inducción de la falta de respuesta al antígeno, la inducción de anergia o la inducción de la muerte celular en la célula T.

"Polipéptido coestimulador" o "molécula coestimuladora" en la presente hace referencia a un polipéptido que, tras su interacción con una molécula de superficie de célula en las células T, modula las respuestas de las células T.

"Señalización coestimuladora" tal como se utiliza en la presente es la actividad de señalización que deriva de la interacción entre los polipéptidos coestimuladores en las células presentadoras de antígenos y sus receptores en las células T durante las respuestas de células T específicas para antígeno. Sin querer limitarnos a una única hipótesis, se cree que la respuesta de células T específicas para antígenos está mediada por dos señales: 1) acoplamiento del receptor de células T (TCR) con el péptido antigénico presentado en el contexto de la MHC (señal 1), y 2) una segunda señal independiente del antígeno suministrada por el contacto entre distintos pares de receptor/ligando coestimuladores (señal 2). Sin querer limitarnos a una única hipótesis, esta "segunda señal" es fundamental para determinar el tipo de respuesta de células T (activación frente a inhibición) así como también la resistencia y la duración de esa respuesta, y está regulada por señales tanto positivas como negativas a partir de moléculas coestimuladoras, tal como la familia B7 de proteínas.

El polipéptido “B7” en la presente significa un miembro de la familia B7 de proteínas que coestimula las células T que incluyen, de modo no taxativo, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H5, B7-Hl, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H6, B7-S3 y fragmentos biológicamente activos y/o variantes de estos. Los fragmentos biológicamente activos representativos incluyen el dominio extracelular o los fragmentos del dominio extracelular que coestimulan las células T.

“Dominio citoplasmático”, tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a la parte de una proteína que se extiende en el citoplasma de una célula.

“Diagnóstico”, tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a identificar la presencia o naturaleza de una afección patológica. Los métodos de diagnóstico difieren en su sensibilidad y especificidad. La “sensibilidad” de un ensayo de diagnóstico es el porcentaje de individuos enfermos con prueba positiva (porcentaje de “verdaderos positivos”). Los individuos enfermos no detectados por el ensayo son “falsos negativos”. Los sujetos que no están enfermos y con prueba negativa en el ensayo, se denominan “verdaderos negativos”. La “especificidad” de un ensayo de diagnóstico es 1 menos la tasa de falso positivo, donde la tasa de “falso positivo” se define como la proporción de los individuos sin la enfermedad con prueba positiva. Mientras que un método de diagnóstico particular puede no proveer un diagnóstico definitivo de una afección, basta si el método provee una indicación positiva que ayuda en el diagnóstico.

“Diagnóstico” o “ayuda en el diagnóstico”, tal como se utiliza en la presente, hace referencia en términos generales

a la clasificación de una enfermedad o un síntoma, y/o a la determinación de la probabilidad que un individuo padezca una enfermedad (p. ej., de acuerdo con la ausencia o presencia de la expresión de VISTA y/o mayor o menor expresión mediante células enfermas putativas y/o estromales, inmunitarias); la determinación de la gravedad de la enfermedad, el monitoreo del avance de la enfermedad, el pronóstico del resultado de una enfermedad y/o las posibilidades de recuperación. El término "detectar" también puede abarcar, opcionalmente, cualquiera de los anteriores. El diagnóstico de una enfermedad de acuerdo con la presente invención, en algunas modalidades, se puede ver afectado por la determinación de un nivel de un polinucleótido o un polipéptido de la presente invención en una muestra biológica obtenida del sujeto, donde el nivel determinado puede estar correlacionado con la predisposición a, presencia o ausencia de la enfermedad. Cabe señalar que una "muestra biológica obtenida del sujeto" también puede comprender, opcionalmente, una muestra que no se haya retirado físicamente del sujeto.

"Cantidad eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a la cantidad de un compuesto, anticuerpo, antígeno o células que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para lograr dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad eficaz puede ser una cantidad eficaz para profilaxis y/o una cantidad eficaz para prevención. La cantidad eficaz puede ser una cantidad eficaz para reducir, una cantidad eficaz para prevenir la incidencia de signos/síntomas, para reducir la gravedad de la incidencia de signos/síntomas, para eliminar la incidencia de signos/síntomas, para enlentecer el

desarrollo de la incidencia de signos/síntomas, para prevenir el desarrollo de la incidencia de signos/síntomas, y/o efectuar la profilaxis de la incidencia de signos/síntomas. La "cantidad eficaz" puede variar dependiendo de la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, la historia médica, la susceptibilidad y las afecciones preexistentes del paciente que se tratará. La expresión "cantidad eficaz" se sinónimo de "cantidad terapéuticamente eficaz" a los efectos de la presente invención.

"Dominio extracelular" o "ECD" tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a la parte de una proteína que se extiende desde la superficie de una célula.

"Vector de expresión", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a cualquier sistema de expresión recombinante con el fin de expresar una secuencia de ácido nucleico de la invención in vitro o in vivo, de forma constitutiva o inducible, en cualquier célula, incluida la célula procariota, de levadura, fúngica, de planta, de insecto o de mamífero. El término incluye sistemas de expresión lineales o circulares. El término incluye sistemas de expresión que permanecen episómicos o integrados en el genoma de la célula hospedadora. Los sistemas de expresión pueden tener la capacidad de autorreplicarse o no, es decir, solo impulsar la expresión transitoria en una célula. El término incluye casetes de expresión recombinante que solo contienen los elementos mínimos necesarios para la transcripción del ácido nucleico recombinante.

"Familia", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a las moléculas de polipéptido y ácido nucleico de la invención y significa dos o más moléculas de

polipéptido o ácido nucleico que tienen un dominio o motivo estructural común y que tienen suficiente homología de secuencia de aminoácidos o nucleótidos como se define en la presente. Los miembros de la familia pueden ser de origen natural o no y pueden ser de la misma especie o de especies diferentes. Por ejemplo, una familia puede contener un primer polipéptido de origen humano, así como otros polipéptidos de origen humano diferentes, o de manera alternativa puede contener homólogos de origen no humano (p. ej., polipéptidos de mono). Los miembros de una familia también pueden tener características funcionales comunes.

"Receptor Fc" (FcR), tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a receptores de superficie celular para la parte Fc de moléculas de inmunoglobulina (Ig). Los receptores Fc se encuentran en muchas células que participan en respuestas inmunitarias. Entre los FcR humanos que se han identificado hasta el momento, se encuentran los que reconocen IgG (denominados FcγR), IgE (FceRI), IgA (FcaR) e IgM/A polimerizado (FcεμR). Los FcR se encuentran en los siguientes tipos de células: FceRI (mastocitos), FceRII (muchos leucocitos), FcaR (neutrófilos) y FcμR (epitelio glandular, hepatocitos). (Hogg Immunol. Today 9: 185-86 (1988)). Los FcγR ampliamente estudiados son centrales en las defensas inmunes celulares y son responsables de estimular la liberación de mediadores de inflamación y enzimas hidrolíticas implicadas en la patogénesis de la enfermedad autoinmune. (Unkeless, Annu. Rev. Immunol. 6: 251-87 (1988)). Los FcγR proporcionan un enlace crucial entre células efectoras y los linfocitos que secretan Ig, ya que los FcγR de macrófagos/monocitos, leucocitos polimorfonucleares y

linfocitos citolíticos naturales (NK) confieren un elemento de reconocimiento específico mediado por IgG. Los leucocitos humanos tienen al menos tres tipos diferentes de FcyRs para IgG: hFcγRI(CD64) (encontrado en monocitos/macrófagos), hFcyRIIA o hFcyRIIB, (CD32 o CD32A) (encontrado en monocitos, neutrófilos, eosinófilos, plaquetas, posiblemente células B y la línea celular K562) y FcγRlllA (CD16A) o FcγRlllB (CD16B) (encontrado en linfocitos citolíticos naturales, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos).

"Región marco" o "FR", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una o más regiones marco dentro de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada de un anticuerpo. Véase Kabat, et ál. *Sequences of Proteins of Immunological Interest* Institutos Nacionales de la Salud, Bethesda, Md (1987). Estas expresiones incluyen las regiones de secuencias de aminoácidos interpuestas entre las CDR dentro de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada de un anticuerpo.

"Heterólogo", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a partes de un ácido nucleico, indica que el ácido nucleico comprende dos o más subsecuencias que no se encuentran en la misma relación entre sí en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido nucleico se produce típicamente de forma recombinante, con dos o más secuencias de genes no relacionados dispuestas para realizar un nuevo ácido nucleico funcional (p. ej., un promotor de una fuente y una región de codificación de otra fuente). De forma similar, una proteína heteróloga indica que la proteína comprende dos o más subsecuencias que no se encuentran en la misma relación

entre sí en la naturaleza (por ejemplo, una proteína de fusión).

"Alta afinidad", tal como se utiliza en la presente, hace referencia en términos generales a un anticuerpo o proteína de fusión que tiene una KD de al menos 10^{-6} M, más preferentemente 10^{-7} M, incluso más preferentemente al menos 10^{-8} M e incluso más preferentemente al menos 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M o 10^{-12} M para un antígeno o receptor diana. "Alta afinidad" para un anticuerpo de IgG o proteína de fusión en la presente hace referencia a un anticuerpo que tiene una KD de 10^{-6} M o menos, más preferentemente 10^{-7} M o menos, preferentemente 10^{-8} M o menos, más preferentemente 10^{-9} M o menos e incluso más preferentemente 10^{-10} M, 10^{-11} M o 10^{-12} M o menos para un antígeno o receptor diana. Con respecto particular a los anticuerpos, la unión de "alta afinidad" puede variar para distintos isotipos de anticuerpos. Por ejemplo, la unión de "alta afinidad" para un isotipo de IgM se refiere a un anticuerpo que tiene una K_D de 10^{-7} M o menos, más preferentemente 10^{-8} M o menos.

"Homología", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a un grado de similitud entre una secuencia de ácido nucleico y una secuencia de ácido nucleico de referencia o entre una secuencia de polipéptidos y una secuencia de polipéptidos de referencia. La homología puede ser parcial o completa. La homología completa indica que las secuencias de ácidos nucleicos o aminoácidos son idénticas. Una secuencia de ácidos nucleicos o aminoácidos parcialmente homóloga es una que no es idéntica a la secuencia de ácidos nucleicos o aminoácidos de referencia. El grado de homología se puede determinar mediante comparación de secuencias, por

ejemplo, usando el software BlastP del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI) que utiliza parámetros predeterminados. La frase "identidad de secuencia" se puede utilizar indistintamente con "homología".

"Célula hospedadora", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una célula en la cual se introduce una molécula de ácido nucleico de la invención, tal como un vector de expresión recombinante de la invención. Las células hospedadoras pueden ser células procariotas (p. ej., E. coli) o células eucariotas tal como células de levadura, de insecto (p. ej., SF9), de anfibio o de mamífero tal como CHO, HeLa, HEK-293, p. ej., células cultivadas, explantes y células in vivo. Las frases "célula hospedadora" y "célula hospedadora recombinante" se utilizan indistintamente en la presente. Se entenderá que dichas frases no solo se refieren a la célula del sujeto en particular, sino también a la progenie o progenie potencial de tal célula. Debido a que pueden ocurrir ciertas modificaciones en generaciones sucesivas ocasionadas por mutaciones o influencias ambientales, la progenie puede, de hecho, no ser idéntica a la célula original, pero igualmente puede estar incluida dentro del alcance del término tal como se usa en la presente.

"Anticuerpo monoclonal humano" se refiere a anticuerpos que presentan una especificidad de unión individual que tiene regiones variables donde las regiones marco y CDR derivan de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. En una modalidad, los anticuerpos monoclonales humanos se producen por un hibridoma que incluye una célula B obtenida de un animal no humano transgénico, por ej., un ratón

transgénico, que tiene un genoma que comprende un transgén de cadena pesada humana y un transgén de cadena ligera fusionados con una célula inmortalizada. Esto incluye los anticuerpos monoclonales completamente humanos y los conjugados y variantes de estos, por ejemplo, que se unen a agentes efectores tales como los agentes terapéuticos o de diagnóstico.

"Anticuerpo humanizado", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a la inclusión de anticuerpos hechos por una célula no humana que tiene regiones variables y constantes que han sido alteradas para parecerse más a anticuerpos hechos por una célula humana. Por ejemplo, al alterar la secuencia de aminoácidos de los anticuerpos no humanos para incorporar los aminoácidos que se encuentran en las secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los anticuerpos humanizados de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por las secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o específica del sitio *in vitro* o mediante mutación somática *in vivo)*, por ejemplo, en las CDR. La expresión "anticuerpo humanizado", tal como se utiliza en la presente, también incluye anticuerpos en los que se injertaron en secuencias marco humanas, secuencias CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón.

"Hibridación", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a la interacción física de cadenas de polinucleótidos complementarias (incluso parcialmente complementarias) mediante la formación de enlaces de

hidrógeno entre los nucleótidos complementarios cuando las cadenas están dispuestas antiparalelas unas con respecto a las otras.

"Dominio IgV" y "dominio IgC", tal como se utilizan en la presente, se refieren en términos generales a dominios miembros de la superfamilia Ig. Estos dominios corresponden a unidades estructurales que tienen patrones de plegamiento diferentes denominados pliegues de Ig. Los pliegues de Ig están compuestos por un sándwich de dos láminas β, donde cada una consiste en cadenas β antiparalelas de 5-10 aminoácidos con un enlace disulfuro conservado entre las dos láminas en la mayoría de los dominios pero no en todos. Los dominios IgC de moléculas Ig, TCR y MHC comparten los mismos tipos de patrones de secuencias y se denominan conjunto CI dentro de la superfamilia Ig. Otros dominios IgC se encuentran dentro de otros conjuntos. Los dominios IgV también comparten patrones de secuencias y se denominan dominios del conjunto V. Los dominios IgV son más largos que los dominios C y forman un par adicional de cadenas β.

"Célula inmune", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a células de origen hematopoyético y que desempeñan un papel en la respuesta inmunitaria. Las células inmunes incluyen, de modo no taxativo, linfocitos, tales como linfocitos B y células T; linfocitos citolíticos naturales; células dendríticas y células mieloides, por ejemplo, monocitos, macrófagos, eosinófilos, mastocitos, basófilos y granulocitos.

"Inmunoensayo", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a un ensayo que utiliza un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno. El

inmunoensayo puede estar caracterizado por el uso de propiedades de unión específicas de un anticuerpo particular para aislar, dirigir a y/o cuantificar el antígeno.

"Enfermedad (o trastorno o afección) relacionada con el sistema inmunitario", tal como se utiliza en la presente, debe entenderse que abarca cualquier enfermedad, trastorno o afección que se selecciona del grupo que incluyen, de modo no taxativo, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios y trastornos inmunes que se asocian con el rechazo al trasplante de injertos, tal como el rechazo agudo o crónico al trasplante de órganos, el trasplante alogénico de células madre, el trasplante autólogo de células madre, el trasplante de médula ósea y la enfermedad de injerto contra huésped.

"Respuesta inmunitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a respuestas inmunitarias mediadas por células T y/o mediadas por células B que están influenciadas por la modulación de la coestimulación de células T. Algunos ejemplos de respuestas inmunitarias incluyen respuestas de células B (p. ej., producción de anticuerpos), respuestas de células T (p. ej., producción de citocinas y citotoxicidad celular) y activación de células que responden a la citocina, p ej., macrófagos. Tal como se utiliza en la presente, la frase "modulación por disminución" con referencia a la respuesta inmunitaria incluye una disminución en una o más respuestas inmunitarias cualesquiera, mientras que la frase "modulación por aumento", con referencia a la respuesta inmunitaria, incluye un aumento en una o más respuestas inmunitarias cualesquiera. Se entenderá que la modulación por aumento de un tipo de respuesta inmunitaria puede conducir a una modulación por

disminución correspondiente en otro tipo de respuesta inmunitaria. Por ejemplo, la modulación por aumento de la producción de determinadas citocinas (p. ej., IL-10) puede conducir a la modulación por disminución de respuestas inmunitarias celulares.

Respuesta "inmunológica" o "inmunitaria" en la presente hace referencia al desarrollo de una respuesta humoral (mediada por anticuerpo) y/o celular (mediada por células T específicas para antígenos o sus productos de secreción) dirigida contra un péptido en un paciente receptor. Dicha respuesta puede ser una respuesta activa inducida por la administración de inmunógeno o una respuesta pasiva inducida por la administración de anticuerpo o células T sensibilizadas. Sin querer limitarnos a una única hipótesis, se provoca una respuesta inmunitaria celular mediante la presentación de epítopos de polipéptido junto con la Clase I o Clase II de moléculas MHC para activar las células T $CD4^+$ colaboradores específicas para antígenos y/o las células T citotóxicas $CD8^+$, respectivamente. La respuesta puede implicar también la activación de monocitos, macrófagos, linfocitos citolíticos naturales, basófilos, células dendríticas, astrocitos, células microgliales, eosinófilos, activación o selección de neutrófilos u otros componentes de inmunidad innata. La presencia de una respuesta inmunológica mediada por células puede determinarse mediante ensayos de proliferación (células T $CD4^+$) o ensayos de CTL (linfocito T citotóxico). Las contribuciones relativas de las respuestas celulares y humorales al efecto terapéutico o protector de un inmunógeno pueden distinguirse aislando por separado los anticuerpos y las células T de un animal inmunizado singénico

y midiendo el efecto protector o terapéutico en un segundo sujeto.

"Agente inmunogénico" o "inmunógeno" es un resto capaz de inducir una respuesta inmunológica contra sí mismo al administrarse a un mamífero, opcionalmente junto con un adyuvante.

Los "trastornos inflamatorios", las "afecciones inflamatorias" y/o la "inflamación", se utilizan de forma intercambiable en la presente, y hacen referencia en términos generales a las enfermedades inflamatorias crónicas o agudas, e incluyen expresamente las enfermedades inflamatorias autoinmunes y las afecciones alérgicas inflamatorias. Estas afecciones incluyen, a modo de ejemplo, anomalías inflamatorias caracterizadas por la respuesta inmunitaria no regulada para estímulos perjudiciales, tales como patógenos, células dañadas o irritantes. Los trastornos inflamatorios cimentan una amplia variedad de enfermedades humanas. Las enfermedades no inmunes con orígenes etiológicos en los procesos inflamatorios incluyen cáncer, aterosclerosis y enfermedad cardíaca isquémica. Los ejemplos de trastornos que se asocian con la inflamación incluyen: la prostatitis crónica, la glomerulonefritis, hipersensibilidades,la enfermedad inflamatoria pélvica, la lesión por reperfusión, sarcoidosis, vasculitis, cistitis intersticial, vasculitis urticarial normocomplementémica, pericarditis, miositis, síndrome antisintetasa, escleritis, síndrome de activación de macrófagos, síndrome de Behçet, síndrome PAPA, síndrome de Blau, gota, enfermedad de Still del joven y adulto, criropirinopatías, síndrome de Muckle-Wells, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío, enfermedad

inflamatoria multisistémica de inicio neonatal, fiebre mediterránea familiar, síndrome neurológico, cutáneo y articular infantil y crónico, artritis idiopática juvenil sistémica, síndrome de hiper-IgD, síndrome de Schnitzler, síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPSP), gingivitis, periodontitis, hepatitis, cirrosis, pancreatitis, miocarditis, vasculitis, gastritis, gota, artritis por gota, y trastornos inflamatorios de la piel, seleccionados del grupo que consisten en psoriasis, dermatitis atópica, eccema, rosácea, urticaria y acné.

"Señal inhibidora", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una señal transmitida mediante una molécula receptora inhibidora en una célula inmune. Una señal antagoniza una señal mediante un receptor de activación (p. ej., mediante una molécula TCR, CD3, BCR o Fc) y puede provocar, p. ej., la inhibición de: segunda generación mensajera; proliferación; o función efectora en la célula inmune, p. ej., reducción de fagocitosis, producción de anticuerpos o citotoxicidad celular, o la falta de producción de mediadores (p. ej., citocinas (p. ej., IL-2) y/o mediadores de respuestas alérgicas) por parte de la célula inmune; o el desarrollo de anergia.

"Aislado", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales al material retirado de su entorno original en el cual se produce naturalmente y, por ende, alterado por el hombre de su entorno natural e incluye polipéptidos "recombinantes". El material aislado puede ser, por ejemplo, ácido nucleico exógeno incluido en un sistema de vectores, ácido nucleico exógeno contenido dentro de una célula hospedadora o cualquier material que haya sido

retirado de su entorno original y, por ende, haya sido alterado por el hombre (p. ej., "anticuerpo aislado"). Por ejemplo, "aislado/a" o "purificado/a", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una proteína, ADN, anticuerpo, ARN o parte biológicamente activa de estos, que está sustancialmente libre de material celular u otras proteínas contaminantes de la fuente celular o tisular de la cual deriva la sustancia biológica, o sustancialmente libre de precursores químicos u otros químicos cuando se sintetiza químicamente. Tal como se utiliza en la presente el término "aislado/a" hace referencia a un compuesto de interés (por ejemplo, un polinucleótido o un polipéptido) que se encuentra en un entorno diferente del aquel en el que se produce el compuesto de forma natural, por ejemplo, separado de su medio natural tal como al concentrar un péptido en una concentración que no se encuentra en la naturaleza. "Aislado/a" incluye compuestos que se encuentren en muestras enriquecidas sustancialmente para el compuesto de interés y/o en las que el compuesto de interés está parcial o sustancialmente purificado.

Un "anticuerpo aislado", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (p. ej., un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA) está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos a VISTA). Además, un anticuerpo aislado puede carecer considerablemente de otro material celular y/o productos químicos.

“Isotipo” se refiere en la presente a la clase de anticuerpo (p. ej., IgM o IgG1) que se codifica por genes de la región constante de cadena pesada.

"K-asoc." o "Ka", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales la velocidad de asociación de una interacción anticuerpo-antígeno específica, mientras que el término "Kdiss" o "Kd", tal como se utiliza en la presente, se refiere a la velocidad de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno específica.

El término “K_D”, tal como se utiliza en la presente, pretende hacer referencia a la constante de disociación, que se obtiene de la proporción de Kd a Ka (es decir, Kd/Ka) y se expresa como una concentración molar (M). Los valores K_D para los anticuerpos se pueden determinar usando métodos bien establecidos en la técnica tales como la resonancia de plasmones (BIAcore®), ELISA y KINEXA. Un método preferido para determinar la K_D de un anticuerpo se constituye mediante el uso de una resonancia de plasmones superficiales, preferentemente utilizando un sistema de biosensor, tal como un sistema Biacore® o mediante ELISA. Típicamente, estos métodos se efectúan a 25 ° o 37 °C. Los anticuerpos para uso terapéutico generalmente poseerán una K_D cuando se determina por resonancia de plasmones superficiales de 50 nM o menos o más típicamente 1 nM o menos a 25 ° o 37 °C.

“Etiqueta” o un “resto detectable”, tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una composición que se puede detectar con medios espectroscópicos, fotoquímicos, bioquímicos, inmunoquímicos, químicos u otros medios físicos.

"Rigurosidad baja", "rigurosidad media", "rigurosidad alta" o "condiciones de rigurosidad muy alta", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a condiciones de lavado e hibridación de ácidos nucleicos. Las directrices para realizar las reacciones de hibridación se pueden encontrar en Ausubel, et ál., Short Protocols in Molecular Biology (5a ed.) John Wiley & Sons, NY (2002). Los ejemplos de condiciones de hibridación específicas incluyen, entre otros: (1) condiciones de hibridación con rigurosidad baja en 6 X de cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) a aproximadamente 45 °C, seguido de dos lavados en 0. 2XSSC, SDS al 0.1 % al menos a 50 °C. (la temperatura de los lavados puede aumentarse a 55 °C para condiciones con rigurosidad baja); (2) condiciones de hibridación con rigurosidad media en 6XSSC a aproximadamente 45 °C, seguido de uno o más lavados en 0. 2X SSC, SDS al 0. 1% a 60 °C; (3) condiciones de hibridación con rigurosidad alta en 6XSSC a aproximadamente 45 °C, seguido de uno o más lavados en 0. 2X. SSC, SDS al 0.1 % a 65 °C; y (4) las condiciones de hibridación con rigurosidad muy alta son 0. 5M de fosfato sódico, SDS al 7 % a 65 °C, seguido de uno o más lavados a 0.2XSSC, y SDS al 1 % a 65° C.

"Mamífero", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a cualquiera y todos los animales vertebrados de sangre caliente de la clase Mamíferos, incluso los seres humanos, caracterizados por una capa de pelo sobre la piel y, en las hembras, glándulas mamarias productoras de leche para alimentar a las crías. Algunos ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, alpacas, armadillos, capibaras, gatos, camellos, chimpancés, chinchillas, ganado,

perros, cabras, gorilas, hámsteres, caballos, seres humanos, lémures, llamas, ratones, primates no humanos, cerdos, ratas, ovejas, musarañas, ardillas y tapires y ratones de campo. Los mamíferos incluye, entre otros, especies bovina, canina, equina, felina, murina, ovina, porcina, primate y roedor. El mamífero también incluye cualquiera y todos los enumerados en las Especies de mamíferos del mundo (Mammal Species of the World) administradas por el Museo Nacional de Historia Natural del Instituto Smithsoniano, en Washington D.C.

"Anticuerpo multiespecífico" se refiere a un anticuerpo con 2 o más regiones de unión al antígeno. Esto incluye anticuerpos biespecíficos. Estas regiones de unión al antígeno puede unirse a diferentes antígenos o a diferentes epítopos del mismo antígeno.

"Molécula de ácido nucleico de origen natural", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una molécula de ARN o ADN que tiene una secuencia de nucleótidos que se produce en la naturaleza (p. ej., codifica una proteína natural).

"Ácido nucleico" o "secuencia de ácido nucleico", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a un oligonucleótido de ribonucleótido desoxi o ribonucleótido en forma de cadena simple o doble. El término abarca ácidos nucleicos, es decir, oligonucleótidos, que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales. El término también abarca estructuras parecidas a ácido nucleico con estructuras principales sintéticas. A menos que se indique lo contrario, una secuencia ácidos nucleicos en particular también abarca implícitamente las variantes modificadas de manera conservadora de esta (por ejemplo, sustituciones de codones

redundantes) y secuencias complementarias así como también la secuencia indicada de manera explícita. El término ácido nucleico se utiliza indistintamente con gen, ADNc, ARNm, oligonucleótido y polinucleótido.

"Unido operativamente", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a cuando dos fragmentos de ADN se unen de tal manera que las secuencias de aminoácidos codificadas por los dos fragmentos de ADN permanecen dentro del marco.

"Parátopo", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a la parte de un anticuerpo que reconoce un antígeno (p. ej., el sitio de unión al antígeno de un anticuerpo). Los parátopos pueden ser una pequeña región (p. ej., 15-22 aminoácidos) de la región Fv del anticuerpo y pueden contener partes de las cadenas ligera y pesada del anticuerpo. Véase Goldsby, et ál. Antigens (capítulo 3) Immunology (5ª Ed.) Nueva York: W. H. Freeman y Company, páginas 57-75.

"Paciente" o "sujeto" o "receptor", "individuo", o "individuo tratado" se utilizan de manera intercambiable en la presente, y hacen referencia en términos generales a cualquier animal que necesita tratamiento ya sea para aliviar un estado de la enfermedad o para prevenir la aparición o reaparición de un estado de enfermedad. Además, "paciente", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a cualquier animal que tiene factores de riesgo, antecedentes de enfermedad, susceptibilidad, síntomas y signos, que fue diagnosticado previamente, que corre riesgo de contraer una enfermedad o que es miembro de una población de pacientes de una enfermedad. El paciente puede ser un paciente clínico tal

como un ser humano o un paciente veterinario tal como un animal de compañía, domesticado, de ganado, exótico o de zoológico.

"Polipéptido", "péptido" y "proteína" se utilizan de forma indistinta y se refieren en términos generales a un polímero de residuos de aminoácidos de cualquier longitud, independientemente de la modificación (p. ej., fosforilación o glicosilación). Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos donde uno o más residuos de aminoácidos es un análogo o mimético de un aminoácido de origen natural correspondiente, así como a polímeros de aminoácidos de origen natural. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un aminoácido de origen natural correspondiente, así como también a polímeros de aminoácidos de origen natural y polímeros de aminoácidos de origen no natural. Los polipéptidos pueden modificarse, por ejemplo, por la adición de residuos de carbohidratos para formar glicoproteínas. Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" incluyen de forma expresa glicoproteínas, así como también no glicoproteínas.

"Promotor", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una serie de secuencias de ácido nucleico que dirigen la transcripción de un ácido nucleico. Tal como se utiliza en la presente, un promotor incluye secuencias de ácidos nucleicos necesarias cercanas al sitio de inicio de la transcripción, tales como, en el caso de un promotor de polimerasa tipo II, un elemento TATA. Un promotor también incluye opcionalmente elementos bloqueadores o potenciadores distales, que se pueden ubicar hasta a varios

miles de pares de bases del sitio de inicio de la transcripción. Un promotor "constitutivo" es un promotor que es activo en la mayoría de las condiciones ambientales y de desarrollo. Un promotor "inducible" es un promotor que es activo en regulación ambiental y de desarrollo.

"Cantidad profilácticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para profilaxis de una enfermedad o prevención de la reaparición de una enfermedad, es suficiente para llevar a cabo dicha profilaxis para la enfermedad o reaparición. La cantidad profilácticamente eficaz puede ser una cantidad eficaz para prevenir la incidencia de signos y/o síntomas. La "cantidad profilácticamente eficaz" puede variar dependiendo de la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, historia médica, predisposición a afecciones, afecciones preexistentes del paciente que será tratado.

"Vacuna profiláctica" y/o "vacunación profiláctica" hace referencia a una vacuna utilizada para prevenir una enfermedad o síntomas asociados con una enfermedad tal como un cáncer o una afección infecciosa.

"Profilaxis", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a un curso de terapia donde no hay signos y/o síntomas presentes en el paciente, se encuentran en remisión o estuvieron presentes anteriormente en un paciente. La profilaxis incluye evitar que se produzca una enfermedad después del tratamiento de una enfermedad en un paciente. Además, la prevención incluye tratar pacientes que potencialmente pueden desarrollar la enfermedad, especialmente pacientes que son susceptibles a la enfermedad

(p. ej., miembros de una población de pacientes que tienen factores de riesgo o se encuentran en riesgo de desarrollar la enfermedad).

"Recombinante", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a un producto, p. ej., a una célula, ácido nucleico, proteína o vector, indica que la célula, ácido nucleico, proteína o vector ha sido modificado mediante la introducción de una proteína o ácido nucleico heterólogo, o mediante la alteración de una proteína o ácido nucleico natural, o que la célula deriva de una célula modificada de este modo. Por lo tanto, por ejemplo, las células recombinantes expresan genes que no se encuentran dentro de la forma natural (no recombinante) de la célula o expresan genes naturales que de lo contrario se expresan de forma anómala, se subexpresan o no se expresan en lo absoluto.

La expresión "anticuerpo humano recombinante", tal como se usa en la presente, incluye todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como (a) anticuerpos aislados de un animal (p. ej., un ratón) que es transgénico o transcromosomal para genes de inmunoglobulina humana o un hibridoma preparado a partir de estos (que se describe adicionalmente más adelante), (b) anticuerpos aislados de una célula hospedadora transformada para expresar el anticuerpo humano, p. ej., de un transfectoma, (c) anticuerpos asilados de una biblioteca combinatoria de anticuerpos recombinantes, humanos y (d) anticuerpos preparados, expresados, creados o asilados por otros medios que implican corte y empalme de secuencias de genes de inmunoglobulina humana a otras

secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes presentan regiones variables en las que las regiones marco y CDR derivan de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. En determinadas modalidades, sin embargo, tales anticuerpos humanos recombinantes pueden ser sometidos a mutagénesis in vitro (o mutagénesis somática in vivo cuando se utiliza un animal transgénico para secuencias Ig humanas) y por lo tanto las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivan de y se relacionan a las secuencias VH y VL de la línea germinal humana puede que no existan naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal del anticuerpo humano in vivo

"Secuencia señal" o "péptido señal", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a un péptido que contiene aproximadamente 15 o más aminoácidos que se produce en el extremo N de polipéptidos secretores y unidos a la membrana y que contiene una gran cantidad de residuos de aminoácidos hidrofóbicos. Por ejemplo, una secuencia señal contiene al menos aproximadamente 10-30 residuos de aminoácidos, preferentemente aproximadamente 15-25 residuos de aminoácidos, más preferentemente aproximadamente 18-20 residuos de aminoácidos e incluso más preferentemente aproximadamente 19 residuos de aminoácidos, y tiene al menos aproximadamente 35-65 %, preferentemente aproximadamente 38-50 % e incuso más preferentemente aproximadamente 40-45 % de residuos de aminoácidos hidrofóbicos (p. ej., valina, leucina, isoleucina o fenilalanina). Una "secuencia señal", también denominada en la técnica "péptido señal", sirve para

dirigir un polipéptido que contiene dicha secuencia hacia una bicapa lipídica, y se escinde y se secreta.

"Se une específicamente (o selectivamente)" a un anticuerpo, "es específicamente (o selectivamente) inmunoreactivo con" o "interactúa o se une específicamente", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una proteína o péptido (u otro epítopo), y se refiere, en algunas modalidades, a una reacción de unión que es determinante de la presencia de la proteína en una población heterogénea de proteínas y otras biologías. Por ejemplo, en las condiciones designadas de inmunoensayo, los anticuerpos especificados se unen a una proteína particular al menos dos veces mayores que el fondo (señal no específica) y no se unen sustancialmente en una cantidad significativa a otras proteínas presentes en la muestra. Normalmente, una reacción específica o selectiva es al menos dos veces la señal o el ruido de fondo y más típicamente más de aproximadamente de 10 a 100 veces el fondo.

"Hibridable específicamente" y "complementario", tal como se utilizan en la presente, se refieren en términos generales a un ácido nucleico que puede formar enlaces hidrógeno con otra secuencia de ácido nucleico por tipos Watson-Crick tradicionales u otros tipos no tradicionales. La energía libre de unión para una molécula de ácido nucleico con su secuencia complementaria es suficiente para permitir que la función relevante del ácido nucleico continúe, p. ej., la actividad del ARNi. La determinación de energías de unión libres para moléculas de ácidos nucleicos se conoce en la técnica. (Véase, por ejemplo, Turner, et ál. *CSH Symp. Quant. Biol. LII*: 123-33 (1987); Frier, et ál. *PNAS* 83: 9373-77

1986); Turner, et ál. *J. Am. Chem. Soc*. 109:3783-85 (1987)). Un porcentaje de complementariedad indica el porcentaje de residuos contiguos en una molécula de ácido nucleico que pueden formar enlaces hidrógeno (p. ej., pares de bases Watson-Crick) con una segunda secuencia de ácido nucleico (p. ej., aproximadamente al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10 de 10 son aproximadamente al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % y 100 % complementarias, inclusive). "Perfectamente complementario" o 100 % complementarios se refiere en términos generales a todos los residuos contiguos de un enlace hidrógeno de secuencia de ácido nucleico con la misma cantidad de residuos contiguos en una segunda secuencia de ácido nucleico.

"Complementariedad sustancial" se refiere a cadenas de polinucleótidos que presentan aproximadamente al menos 90 % de complementariedad, excluyendo las regiones de las cadenas de polinucleótidos, por ejemplo excedentes, que se seleccionan para ser no complementarias. La unión específica requiere un grado suficiente de complementariedad para evitar la unión no específica del compuesto oligomérico a secuencias no diana en condiciones en las cuales se desea una unión específica, es decir, en condiciones psicológicas en el caso de ensayos o tratamiento terapéutico in vivo, o en el caso de ensayos *in vitro*, en las condiciones en las cuales se realizan los ensayos. Las secuencias no diana normalmente difieren en al menos 5 nucleótidos.

“Signos” de enfermedad, tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a cualquier anomalía que indica enfermedad, detectable en el examen del paciente; una indicación objetiva de enfermedad, a diferencia de un síntoma, que es una indicación subjetiva de enfermedad.

"Soporte sólido", "soporte" y "sustrato", tal como se utilizan en la presente, se refieren en términos generales a cualquier material que proporcione una estructura sólida o semisólida con la cual se puede unir otro material, incluso, entre otros, soportes lisos (p. ej., superficies de metal, vidrio, plástico, silicona y cerámica) así como materiales texturizados y porosos.

"Ectodominio (ECD) soluble" o "ectodominio" o "molécula(s)/proteína(s) de VISTA solubles" de VISTA como se utiliza en la presente, significa moléculas de VISTA no unidas a la superficie celular y cualquier parte de estas, que incluye, de modo no taxativo: proteínas de fusión VISTA o proteínas de fusión de ECD-Ig VISTA, donde el dominio extracelular VISTA o fragmento de este se fusiona con un resto de inmunoglobulina (Ig) que hace que la molécula de fusión se vuelva soluble, o fragmentos y derivados de esta, proteínas con el dominio extracelular de VISTA fusionado o unido a una parte de una proteína biológicamente activa o quiméricamente activa tal como el producto génico E7 del virus del papiloma, el antígeno p97 asociado al melanoma o proteínas del env del VIH, o fragmentos y derivados de estas; proteínas de fusión híbridas (quiméricas) tales como VISTA-Ig, o fragmentos y derivados de estas. Dichas proteínas de fusión se describen más detalladamente a continuación.

"Molécula(s)/proteína(s) de VISTA soluble" en la presente incluye también moléculas VISTA sin el dominio transmembrana para hacer que la proteína se vuelva soluble o fragmentos y derivados de esta; fragmentos, partes o derivados de esta, y moléculas mutantes VISTA solubles. Las moléculas de VISTA solubles utilizadas en los métodos de acuerdo con al menos

algunas modalidades de la invención pueden incluir o no una secuencia de péptido señal (líder).

"Sujeto" o "paciente" o "individuo" en el contexto de la terapia o diagnóstico en la presente incluye cualquier animal humano o no humano. La expresión "animal no humano" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, perros, gatos, caballos, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc., es decir, cualquiera adecuado para ser tratado de acuerdo con la presente invención incluye, de modo no taxativo, sujetos mamíferos y aves, y son preferentemente mamíferos. Cualquier sujeto mamífero que necesita ser tratado de acuerdo con la presente invención es adecuado. Los sujetos humanos de ambos géneros y en cualquier etapa de desarrollo (es decir, recién nacido, niño, joven, adolescente y adulto) pueden ser tratados de acuerdo con la presente invención. La presente invención también se puede llevar a cabo en sujetos animales, particularmente sujetos mamíferos tales como ratones, ratas, perros, gatos, ganado, cabras, ovejas y caballos con fines veterinarios, y con fines de análisis de fármacos y de desarrollo de fármacos. "Sujetos" se utiliza indistintamente con "individuos" y "pacientes".

"Sustancialmente libres de precursores químicos u otros químicos", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a preparaciones de proteína VISTA en las cuales la proteína se separa de precursores químicos u otros químicos implicados en la síntesis de la proteína. En una modalidad, la frase "sustancialmente libres de precursores químicos u otros químicos" incluye preparaciones de proteína VISTA que tienen menos de aproximadamente el 30 % (en peso

seco) de precursores químicos o químicos distintos de VISTA, más preferentemente menos de aproximadamente el 20 % de precursores químicos o químicos distintos de VISTA, aún más preferentemente menos de aproximadamente el 10 % de precursores químicos o químicos distintos de VISTA, y más preferentemente menos de aproximadamente el 5 % de precursores químicos o químicos distintos de VISTA.

"Síntomas" de enfermedad, tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a cualquier fenómeno mórbido o salida de lo normal en estructura, función o sensación, experimentado por el paciente y que indica enfermedad.

"Célula T", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a células T CD4+ y células T CD8+. El término célula T también incluye células T de tipo 1 auxiliares T y células T de tipo 2 auxiliares T.

"Terapia", "terapéutico", "que trata" o "tratamiento", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a tratar una enfermedad, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, y/o aliviar la enfermedad, provocando la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Terapia abarca profilaxis, tratamiento, remedio, reducción, alivio y/o proporcionar alivio de una enfermedad, signos y/o síntomas de una enfermedad. Terapia abarca un alivio de los signos y/o síntomas en pacientes con signos y/o síntomas de enfermedad en curso (p. ej., inflamación, dolor). Terapia también abarca "profilaxis". El término "reducido", con fines de terapia, se refiere en términos generales a la reducción clínica significativa de los signos y/o síntomas. Terapia incluye tratar recaídas o signos y/o síntomas recurrentes (p. ej.,

inflamación, dolor). Terapia abarca, entre otros, disipar la aparición de signos y/o síntomas en cualquier momento así como reducir los signos y/o síntomas existentes y eliminar los signos y/o síntomas existentes. Terapia incluye tratar enfermedad crónica ("mantenimiento") y enfermedad aguda. Por ejemplo, tratamiento incluye tratar o prevenir recaídas o la recurrencia de signos y/o síntomas (p. ej., inflamación, dolor).

"Célula Treg" (a veces también denominadas células T supresoras o células Treg inducibles o iTregs), tal como se utiliza en la presente, se refiere a una subpoblación de células T que modulan el sistema inmunitario y mantienen la tolerancia a autoantígenos y pueden detener enfermedades autoinmunitarias. Las células T reguladoras $Foxp3^+$ $CD4^+CD25^+$ (Tregs) son fundamentales para mantener la tolerancia periférica en condiciones normales.

"Dominio transmembrana", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una secuencia de aminoácidos de aproximadamente 15 residuos de aminoácidos de longitud que abarca la membrana plasmática. Más preferentemente, un dominio transmembrana incluye aproximadamente al menos 20, 25, 30, 35, 40 o 45 residuos de aminoácidos y abarca la membrana plasmática. Los dominios transmembrana son ricos en residuos hidrofóbicos y normalmente tienen una estructura helicoidal a. En una modalidad, al menos el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más de los aminoácidos de un dominio transmembrana son hidrofóbicos, p. ej., leucinas, isoleucinas, tirosinas o triptófanos. Los dominios transmembrana se describen en, por

ejemplo, Zagotta, et ál. *Annu. Rev. Neurosci*. 19:235-263 (1996).

"Animal transgénico", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a un animal no humano, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ratón, en el cual una o más de las células del animal incluyen un "transgén". El término "transgén" se refiere a ADN exógeno que está integrado en el genoma de una célula a partir del cual se desarrolla un animal transgénico y que permanece en el genoma del animal maduro, por ejemplo dirigiendo la expresión de un producto génico codificado en uno o más tipos de células o tejidos del animal transgénico.

"Falta de respuesta", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a la refractividad de las células inmunitarias a la estimulación, p. ej., la estimulación mediante un receptor de activación o una citocina. La falta de respuesta puede ocurrir, p. ej., debido a la exposición a inmunosupresores o altas dosis de antígeno.

"Región variable" o "VR", tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a los dominios dentro de cada par de cadenas ligera y pesada en un anticuerpo que están directamente involucrados en la unión del anticuerpo al antígeno. Cada cadena pesada tiene en un extremo un dominio variable (V_H) seguido de una cantidad de dominios constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable (V_L) en un extremo y un dominio constante en su otro extremo; el dominio constante de la cadena ligera está alineado con el primer dominio constante de la cadena pesada, y el dominio variable de cadena ligera está alineado con el dominio variable de la cadena pesada.

“Vector”, tal como se utiliza en la presente, se refiere en términos generales a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otra molécula de ácido nucleico a la cual ha sido unida. Un tipo de vector es un “plásmido”, lo que hace referencia a un bucle de ADN de doble cadena circular al que se pueden ligar segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector viral, en el que los segmentos de ADN adicionales se pueden ligar en el genoma viral. Determinados vectores pueden replicarse de forma autónoma en una célula huésped en la que se introducen (por ejemplo, vectores bacterianos que tienen un origen bacteriano de replicación y vectores episomales de mamíferos). Otros vectores (por ejemplo, vectores no episomales de mamíferos) están integrados en el genoma de una célula hospedadora luego de la introducción en la célula hospedadora, y desde allí se replican junto con el genoma hospedador. Además, determinados vectores pueden dirigir la expresión de genes a los que se encuentran unidos de forma operativa. Los vectores en la presente se denominan "vectores de expresión recombinantes" o simplemente "vectores de expresión". En general, los vectores de expresión de utilidad en las técnicas de ADN recombinante suelen encontrarse en forma de plásmidos. En la presente memoria descriptiva, “plásmido” y “vector” se pueden utilizar de forma indistinta, ya que el plásmido es la forma de vector más comúnmente utilizada. Sin embargo, la invención incluye otras formas de vectores de expresión, como vectores virales (p. ej., retrovirus, adenovirus y virus adenoasociados sin capacidad de replicación), que cumplen funciones equivalentes. Las técnicas y procedimientos por lo general se llevan a cabo mediante métodos convencionales bien conocidos

en la técnica y tal como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Sambrook et ál. *Molec. Cloning: Lab. Manual* [3a Ed] Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001). Se pueden utilizar técnicas estándares para el ADN recombinante, la síntesis de oligonucleótidos y el cultivo y la transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación se pueden realizar de acuerdo con las especificaciones del fabricante, o como se realiza comúnmente en la técnica o como se describe en la presente.

Tras haber definido determinados términos y expresiones utilizados en la presente solicitud, se describirán adicionalmente más adelante los anticuerpos anti-VISTA y fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno y métodos para la producción y uso de estos, los cuales se incluyen dentro de la invención.

La presente invención se refiere a anticuerpos y fragmentos de anticuerpos que comprenden una región de unión al antígeno que se une al supresor de la activación de células T de Ig de dominio V (VISTA). VISTA es un regulador del punto de control que suprime de manera negativa las respuestas inmunitarias. Véase Wang et ál., "VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses," *J. Exp. Med.*, 208(3) 577-92 (2011). Esta proteína se expresa en neutrófilos humanos normales, monocitos y subconjuntos de células T. Además, las células de monos cynomolgus expresan VISTA en un patrón similar a las células humanas normales.

VISTA también se expresa en las células de sangre periférica, por ejemplo, de pacientes con cáncer.

La unión de un anticuerpo anti-VISTA antagonista o fragmento de anticuerpo a VISTA de acuerdo con la invención antagonizará al menos uno de los efectos de VISTA en la inmunidad, suprimiendo de ese modo los efectos supresores de VISTA en la inmunidad, por ejemplo, inmunidad de células T y/o expresión de citocinas. Por contraste, la unión de un anticuerpo anti-VISTA agonista o fragmento de anticuerpo a VISTA de acuerdo con la invención agonizará, provocará o imitará al menos uno de los efectos de VISTA en la inmunidad promoviendo de ese modo al menos uno de los efectos supresores de VISTA en la inmunidad, por ejemplo, la supresión de la inmunidad de células T o la supresión de la expresión de citocinas proinflamatorias específicas o su efecto promotor de la expresión de determinados quimioatrayentes y quimiocinas.

Estos fragmentos de anticuerpo incluyen, a modo de ejemplo, fragmentos de anticuerpo Fab, $F(ab')_2$ y scFv. Estos anticuerpos o fragmentos de anticuerpos pueden comprender una región constante de anticuerpo o fragmento o variante de esta. Estos anticuerpos y fragmentos de anticuerpos incluyen los que se unen a proteínas VISTA expresadas en células hematopoyéticas y otras células, por ejemplo, células mieloides y/o linfocitos, monocitos, neutrófilos células T, linfocitos citolíticos naturales (NK), linfocitos citolíticos T naturales (NKT), una célula tumoral y/o en el microambiente del tumor (TME). El microambiente del tumor es el ambiente celular del tumor. Puede incluir células inmunes

circundantes, fibroblastos, vasos sanguíneos, otras células, moléculas de señalización y la matriz extracelular.

Los anticuerpos que bloquean o inhiben los efectos de VISTA se pueden utilizar para mejorar las respuestas inmunitarias humanas, en particular las respuestas inmunitarias a las neoplasias malignas e infección. Por el contrario, las moléculas que agonizan VISTA tales como VISTA soluble, por ejemplo VISTA-Ig y los anticuerpos VISTA antihumanos agonistas y fragmentos de la presente se pueden utilizar para suprimir las respuestas inmunitarias humanas no deseadas tales como las respuestas autoinmunitarias alérgicas, de GVHD, de sepsis o inflamatorias indeseadas .

La presente solicitud proporciona anticuerpos VISTA antihumanos agonistas y antagonistas novedosos inclusive los que comprenden las mismas CDR que cualquiera de los anticuerpos VISTA antihumanos con las secuencias mostradas en la **Figura 4**. Si bien antes de la presente invención se había informado en la literatura una cantidad de anticuerpos VISTA antihumanos antagonistas, no se había informado ningún anticuerpo VISTA antihumano agonista o fragmento de anticuerpo.

Como se divulga en los ejemplos experimentales que siguen, los inventores inicialmente produjeron 2 anticuerpos VISTA antihumanos quiméricos derivados de un anticuerpo VISTA antihumano murino (1E8 con las secuencias de la **Figura 4**) que respectivamente contienen regiones constantes humanas de IgG2 sin modificaciones o regiones constantes de IgG2 donde el residuo de cisteína en la posición 127 de la cadena kappa cambió a un residuo de serina. Tal como se muestra en los Ejemplos y las Figuras a las que se hace referencia allí, se

descubrió que ambos anticuerpos agonizaban o imitaban los efectos supresores de VISTA en la inmunidad con base al menos en (i) su capacidad de reducir la expresión de ciertas citocinas proinflamatorias tales como IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) y factor alfa de necrosis tumoral (TNF-α) así como reducir la expresión de ciertas quimiocinas o quimioatrayentes tales como KC (quimiocina derivada de queratinocito) o MIP-2 (proteína 2 inflamatoria de macrófagos); (ii) suprimir la actividad de células T en un modelo de GVHD y (iii) suprimir las respuestas de células T impulsadas por CD3.

Además, después de aislar estos 2 anticuerpos agonistas, se obtuvieron otros 10 anticuerpos VISTA antihumanos agonistas quiméricos que contienen regiones Fc o constantes de IgG2 humana usando métodos análogos. Estos anticuerpos se obtuvieron de los anticuerpos a los que se hace referencia en la presente como GG8, VSTB95 (INX903), VSTB103 (INX904), VSTB53 (INX905), VSTB92(INX908), VSTB50(INX900), VSTB56(INX901), VSTB63(INX902), VSTB54(INX906) y VSTB66(INX907) (con las secuencias en la **Figura 4**).

Particularmente, estos anticuerpos VISTA antihumanos quiméricos tienen las secuencias variables mostradas en la **Figura 4** y regiones constantes de IgG2 humana. Como se informa en las **Tablas de Resumen 1** y **2** que siguen, estos anticuerpo VISTA antihumanos, al evaluarse por el uso de agrupación de anticuerpos, demostraron unirse a 2 grupos de epítopos diferentes designados Grupo 1 y Grupo 2. Como se describe en la **Figura 4**, el epítopo que corresponde al Grupo

2 incluye residuos en 2 péptidos diferentes presentes en VISTA humano, es decir, NLTLLDSGL y VQTGKDAPSNC.

Como se indica en las **Tablas 1 y 2** que siguen, se descubrió que estos 12 anticuerpos VISTA antihumanos diferentes eran inmunosupresores en al menos un modelo de inmunosupresión y muchos en varios modelos de inmunosupresión. En particular, se demostró que INX905, INX908, INX901, INX902 e INX906 eran inmunosupresores en 2 formatos de ensayo diferentes. Si bien todos estos anticuerpos eran inmunosupresores y parecían provocar, promover o agonizar los efectos inmunosupresores de VISTA, INX901, INX902 e INX906 e INX908 parecen ser los más inmunosupresores.

Además, otros anticuerpos VISTA antihumanos quiméricos que comprenden dominios constantes de IgG2 humana que contienen las secuencias variables de otros anticuerpos anti-VISTA mostrados en la **Figura 4** se deben tamizar para determinar sus propiedades inmunosupresoras y su capacidad de agonizar o imitar los efectos inmunosupresores y de otro tipo de VISTA humano. En función de los resultados obtenidos a la fecha, este tamizaje debería identificar otros anticuerpos VISTA antihumanos agonistas, particularmente los que se unen al mismo epítopo. Además, los anticuerpos VISTA antihumanos agonistas de acuerdo con la invención han demostrado ser eficaces (inmunosupresores) en varios modelos de enfermedad animal autoinmune e inflamatoria inclusive artritis, lupus o SLE, GVHD, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) o colitis, enfermedad infecciosa crónica y aguda o hepatotoxicidad y psoriasis. En función de esto, los anticuerpos agonistas VISTA antihumanos de la presente deberían ser adecuados para usarse en el tratamiento

terapéutico y profiláctico de afecciones autoinmunitarias, alérgicas e inflamatorias.

Como se destaca, los anticuerpos VISTA antihumanos de IgG2 quiméricos con las secuencias mostradas en la **Figura 4** demostraron ser inmunosupresores en diferentes modelos de inmunosupresión. Estos anticuerpos además provocan estos efectos inmunosupresores en una forma inmunomoduladora específica en vez de efectuando el agotamiento de tipos específicos de células T o agotando las células T en general. Como se muestra en más detalle en los ejemplos, los anticuerpos VISTA antihumanos agonistas de IgG2 quiméricos que contienen una mutación en la región bisagra provocaron sustancialmente los mismos efectos supresores en la inmunidad, es decir, la mutación dentro de la región constante de IgG2 pareció no provocar mejora en la supresión en las condiciones experimentales evaluadas. Por el contrario, ambas formas IgG2A e IgG2 B y las mezclas de estas provocaron los mismos efectos inmunosupresores. Además, en función de los experimentos divulgados en los ejemplos, parecería que la unión de FcγR puede contribuir a las propiedades agonistas de los anticuerpos VISTA antihumanos en cuestión. En particular, se descubrió que la inclusión de regiones constantes de IgG2 silenciosas eliminaron las propiedades inmunosupresoras de los anticuerpos agonistas evaluados. En función de estos resultados, se realiza la hipótesis de que uno o más FcγR pueden afectar las propiedades agonistas de estos anticuerpos y, en particular, se realiza la hipótesis de que la unión de FcγRIIA (CD32 o CD32A) o FcγRIIB (CD32B) puede estar implicada en las

propiedades agonistas de los anticuerpos agonistas en cuestión.

Usando los mismos métodos, se espera que se puedan obtener otros anticuerpos VISTA antihumanos de IgG2, por ejemplo, otros derivados de anticuerpos VISTA antihumanos con las secuencias mostradas en la **Figura 4**. Como se mencionó, se obtuvieron 12 anticuerpos VISTA antihumanos agonistas a la fecha inclusive los que tienen las secuencias contenidas en la **Figura 4**. En función de estos resultados se anticipa que se pueden generar otros anticuerpos VISTA antihumanos agonistas y se puede demostrar que son inmunosupresores. También se anticipa que se pueden generar otros anticuerpos VISTA antihumanos agonistas que se unen al mismo epítopo o a uno superpuesto y/o compiten con cualquiera de los anticuerpos que contienen las secuencias mostradas en la **Figura 4**. En ejemplos de modalidades, estos anticuerpos se unirán al epítopo que corresponde a los anticuerpos del Grupo 1 o Grupo 2 o competirán por unirse a VISTA humano con tales anticuerpos.

Los métodos para identificar uno o más epítopos específicos unidos por un anticuerpo se conocen en la técnica. En los ejemplos de trabajo, los Solicitantes divulgan la elucidación del epítopo unido por una cantidad de anticuerpos anti-VISTA de acuerdo con la invención. Por lo tanto, en ejemplos de modalidades, los anticuerpos VISTA antihumanos agonistas de acuerdo con la invención comprenderán regiones constantes de IgG2 o fragmentos de estas, de la forma A, forma B o una mezcla de lo que antecede. En ejemplos de modalidades, estos anticuerpos se unirán a uno o más FcγRs, por ejemplo, se unirán al mismo FcγRs que una región Fc de IgG2 humana de

tipo salvaje o intacta. En otros ejemplos de modalidades, el anticuerpo se unirá a CD32 (CD32A y/o CD32B). Esto puede lograrse por el uso de regiones constantes de IgG2 modificadas o de tipo salvaje que se unen a CD32 (CD32A y/o CD32B). Además, el anticuerpo agonista puede modificarse para incorporar otro polipéptido tal como otro polipéptido Fc o región de unión al antígeno que se une a FcγRs tal como CD32A y/o CD32B.

Las regiones constantes o Fc de IgG2 contenidas en los anticuerpos VISTA antihumanos agonistas de la invención opcionalmente pueden modificarse, por ejemplo, para alterar la función efectora, por ejemplo, para alterar la unión a FcR, unión a FcRN, unión al complemento, glicosilación y similares. En particular, las regiones constantes o Fc de IgG2 contenidas en los anticuerpos VISTA antihumanos agonistas de la invención opcionalmente pueden modificarse por la conversión de la cisteína en la posición 27 o además opcionalmente por la conversión de otro residuo de cisteína u otros residuos, por ejemplo, en la región bisagra a otro aminoácido, por ejemplo, una serina. Otras potenciales modificaciones de Fc se divulgan a continuación.

Estos anticuerpos agonistas VISTA pueden usarse en el tratamiento o prevención de enfermedades o para tratar, reducir o mejorar los efectos patológicos asociados con estas, por ejemplo, inflamación, en el tratamiento o prevención de afecciones donde la supresión de la inmunidad de células T o la expresión de citocinas proinflamatorias y/o mayor expresión de quimiocinas y quimioatrayentes es beneficial desde el punto de vista terapéutico o profiláctico. Estas afecciones incluyen, en particular,

autoinmunidad, alergia, trastornos inflamatorios, sepsis, GVHD y para inhibir respuestas inmunitarias de células T indeseadas contra células, tejidos u órganos trasplantados, tales como células CAR-T o construcciones de terapia génica o células que las contienen.

Como se mencionó, los ejemplos de afecciones que pueden tratarse terapéuticamente o profilácticamente usando un anticuerpo VISTA antihumano agonista de acuerdo con la invención incluyen afecciones autoinmunitarias, afecciones alérgicas, afecciones inflamatorias, GVHD, trasplante y sepsis. Como se mencionó, los anticuerpos VISTA antihumanos agonistas de acuerdo con la invención han demostrado ser terapéuticamente eficaces e inmunosupresores en varios modelos de enfermedad animal inclusive artritis, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), lupus, GVHD, infección aguda o crónica/hepatotoxicidad y modelos de enfermedad psoriásica. Por lo tanto, los anticuerpos de la invención deberían ser adecuados para usarse en el tratamiento de afecciones donde se desea la supresión de la inmunidad, especialmente la inmunidad de las células T, desde el punto de vista terapéutico.

A. **USO DE ANTICUERPOS VISTA ANTIHUMANOS AGONISTAS O ANTAGONISTAS Y FRAGMENTOS DE ESTOS EN LA TERAPIA Y EL DIAGNÓSTICO**

Se pueden utilizar composiciones que contienen agonistas de acuerdo con la invención para inhibir la inmunidad de las células T y para tratar afecciones donde esto es terapéuticamente deseable tal como las afecciones de autoinmunidad, alergia o inflamatorias. Estas composiciones

comprenderán una cantidad de un anticuerpo agonista o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la invención eficaz para suprimir la activación o proliferación de células T o expresión de citocinas u otros efectos de VISTA en un sujeto que lo necesita. Estas afecciones autoinmunitarias, inflamatorias y alérgicas incluyen, por ejemplo, condiciones de artritis tales como RA, artritis psoriásica, psoriasis, escleroderma, esclerosis múltiple, lupus, IBD, ITP, diabetes, GVHD, sarcoidosis, asma alérgica, hepatotoxicidad asociada con hepatitis y para inhibir las respuestas inmunitarias de células T indeseadas contra células, tejidos u órganos trasplantados, tales como células CAR-T o construcciones de terapia génica o células que las contienen o similares.

Afecciones específicas donde los anticuerpos de la invención se pueden usar solos o junto con otros productos terapéuticos, especialmente otras moléculas inmunosupresoras incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), atrofia esplénica adquirida, uveítis anterior aguda, encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), artritis gotosa aguda, leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, sinusitis aguda o crónica, meningitis purulenta aguda (u otros trastornos inflamatorios del sistema nervioso central), inflamación grave aguda, enfermedad de Addison, adrenalitis, diabetes mellitus de inicio en adultos (diabetes tipo II), hipoparatiroidismo idiopático de inicio en adultos (AOIH), agammaglobulinemia, agranulocitosis, vasculitis, inclusive vasculitis, opcionalmente vasculitis de vasos grandes, opcionalmente polimialgia reumática y artritis de células gigantes (de Takayasu), afecciones alérgicas, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis alérgica, angeítis

granulomatosa alérgica, trastornos de hipersensibilidad alérgica, neuritis alérgica, reacción alérgica, alopecia areata, alopecia totalis, síndrome de Alport, alveolitis, opcionalmente alveolitis alérgica o alveolitis fibrosante, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, esclerosis lateral amilotrófica (ALS; enfermedad de Lou Gehrig), un trastorno relacionado con eosinófilos, opcionalmente eosinofilia, anafilaxis, espondilitis anquilosante, angiectasia, nefritis mediada por anticuerpos, nefritis Anti-GBM/Anti-TBM, enfermedades mediadas por el complejo de antígeno y anticuerpo, enfermedad antimembrana basal glomerular, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, síndrome antifosfolípido (APS), aftas, estomatitis aftosa, anemia aplásica, arritmia, arterioesclerosis, trastornos ateroescleróticos, artritis, opcionalmente artritis reumatoide tal como artritis aguda o artritis reumatoide crónica, artritis crónica progresiva, artritis deformantes, escariases, aspergiloma, eosinófilos que contienen granulomas, aspergilosis, espermiogénesis, asma, opcionalmente asthma bronchiale, asma bronquial o asma autoinmune, ataxia telangiectasia, esclerosis atáxica, ateroesclerosis, autismo, angiodema autoinmune, anemia aplásica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune, diabetes autoinmune, enfermedad autoinmune de testículos y ovario que incluye orquitis y ooforitis autoinmune, trastornos autoinmunes asociados con la enfermedad del colágeno, disautonomía autoinmune, enfermedad autoinmune del oído, opcionalmente enfermedad autoinmune del oído interno (AGED), enfermedades endócrinas autoinmunes que incluyen tiroiditis tales como la tiroiditis autoinmune, síndrome de enteropatía

autoinmune, insuficiencia gonadal autoinmune, pérdida auditiva autoinmune, hemólisis autoinmune, hepatitis autoinmune, trastorno hepatológico autoinmune, hiperlipidemia autoinmune, inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno (AIED), miocarditis autoinmune, neutropenia autoinmune, pancreatitis autoinmune, poliendocrinopatías autoinmunes, síndrome poliglandular autoinmune tipo I, retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica inmunitaria (ATP), enfermedad tiroidea autoinmunitaria, urticaria autoinmunitaria, enfermedades gastrointestinales mediadas por el sistema inmunitario, neuropatías axonales y neuronales, enfermedad de Baló, enfermedad de Behcet, lesión por reperfusión-isquemia y familiar benigna, angiitis linfocítica benigna, enfermedad de Berger (nefropatía por IgA), pulmón del cuidador de aves, ceguera, enfermedad de Boeck, bronquiolitis obliterante (sin trasplante) contra NSIP [neumonía intersticial no específica], bronquitis, aspergilosis bronconeumónica, síndrome de Bruton, penfigoide bulloso, síndrome de Caplan, cardiomiopatía, isquemia cardiovascular, síndrome de Castleman, enfermedad celíaca, esprúe celíaco (enteropatía por gluten), degeneración cerebelosa, isquemia cerebral y vascularización que acompaña la enfermedad, enfermedad de Chagas, canalopatías, opcionalmente epilepsia, canalopatías del SNC, coriorretinitis, coroiditis, un trastorno hematológico autoinmune, hepatitis activa crónica o hepatitis activa crónica autoinmune, dermatitis de contacto crónica, neumonía eosinofílica crónica, síndrome de fatiga crónica, hepatitis crónica, neumonitis por hipersensibilidad crónica, artritis inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante

inflamatoria crónica (CIDP), inflamación crónica intratable, candidiasis mucocutánea crónica, neuropatía crónica, opcionalmente polineuropatías de IgM o neuropatía mediada por IgM, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO), tiroiditis crónica (tiroiditis de Hashimoto) o tiroiditis subaguda, síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial/ penfigoide mucoso benigno, trastornos inflamatorios del SNC, vasculitis del SNC, enfermedad celíaca, síndrome de Cogan, enfermedad de aglutininas frías, colitis poliposa, colitis tales como colitis ulcerativa, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, afecciones que implican infiltración de células T y respuestas inflamatorias crónicas, bloqueo cardiaco congénito, infección por rubéola congénita, anemia positiva de Coombs, enfermedad de arteria coronaria, miocarditis de Coxsackie, síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud), enfermedad de Crohn, crioglobulinemia, síndrome de Cushing, ciclitis, opcionalmente ciclitis crónica, ciclitis heterocrómica, iridociclitis, o ciclitis de Fuch, fibrosis quística, toxicidad inducida por citocinas, sordera, artritis degenerativa, enfermedades desmielinizantes, opcionalmente, enfermedades desmielinizantes autoinmunes, neuropatías desmielinizantes, dengue, dermatitis herpetiforme y dermatitis atópica, dermatitis que incluye dermatitis por contacto, dermatomiositis, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), trastorno diabético de la arteria mayor, nefropatía diabética, retinopatía diabética, anemia de Diamond-Blackfan, fibrosis pulmonar intersticial difusa, cardiomiopatía

dilatada, lupus discoide, enfermedades que implican diapédesis de leucocitos, síndrome de Dressler, contractura de Dupuytren, infección por ecovirus, eccema que incluye eccema alérgico o atópico, encefalitis tal como la encefalitis de Rasmussen y la encefalitis del tronco encefálico y/o límbica, encefalomielitis, opcionalmente encefalomielitis alérgica o encefalomielitis alérgica y encefalomielitis alérgica experimental (EAE), hiperplasia endarterial, endocarditis, oftalmología endócrina, endometriosis, fibrosis endomiocárdica, endoftalmia facoanafiláctica, endoftalmitis, enteritis alérgica, síndrome de síndrome eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, queratoconjuntivitis epidérmica, epidermólisis ampollosa adquirida (EBA), episclera, epiescleritis, infección por virus de Epstein-Barr, eritema elevatum y diutinum, eritema multiforme, eritema nudoso leproso, eritema nudoso, eritroblastosis fetal, dismotilidad esofágica, crioglobulinemia mixta esencial, etmoide, síndrome de Evan, encefalomielitis alérgica experimental (EAE), deficiencia del factor VIII, pulmón de granjero, fiebre reumática, síndrome de Felty, fibromialgia, alveolitis fibrosante, filariasis, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), intoxicación por alimentos, atrofia gástrica frontal, artritis de células gigantes (artritis temporal), hepatitis de células gigantes, polimialgia de células gigantes, glomerulonefritidis, glomerulonefritis (GN) con y sin síndrome nefrótico tal como la glomerulonefritis crónica o aguda (p. ej., GN primaria), síndrome de Goodpasture, artritis por gota, síndromes asociados con la trasfusión de granulocitos, granulomatosis que incluye granulomatosis linfomatoide, granulomatosis con

poliangitis (GPA), uveítis granulomatosa, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré, psoriasis guttata, hemoglobinuria paroxística, enfermedad de Hamman-Rich, enfermedad de Hashimoto, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, hemocromatosis, anemia hemolítica o anemia hemolítica inmune que incluye la anemia hemolítica autoinmune (AIHA), anemia hemolítica, hemofilia A, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestationis, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hiperalgesia, hipogammaglobulinemia, hipogonadismo, hipoparatiroidismo, diabetes insípida idiopática, parálisis facial idiopática, hipotiroidismo idiopático, nefropatía por IgA idiopática, GN membranosa idiopática o nefropatía membranosa idiopática, síndrome nefrítico idiopático, fibrosis pulmonar idiopática, esprué idiopático, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía por Iga, enfermedades mediadas por IgE, opcionalmente anafilaxia y rinitis atópica o alérgica, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, ileítis regional, nefritis compleja inmune, respuestas inmunitarias asociadas con la hipersensibilidad retardada y aguda mediada por citocinas y células T, GN mediada por inmunidad, lipoproteínas inmunoreguladoras que incluyen el síndrome de dificultad respiratoria aguda o del adulto (SDRA), miositis por cuerpos de inclusión, artritis infecciosa, infertilidad debido a anticuerpos antiespermatozoides, inflamación de toda o parte de la úvea, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), enfermedades cutáneas hiperproliferativas inflamatorias, miopatía inflamatoria, diabetes dependiente de insulina (tipo 1), insulitis, cistitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar intersticial, iritis,

trastorno por reperfusión isquémica, inflamación articular, artritis juvenil, dermatomiositis juvenil, diabetes juvenil, diabetes mellitus de inicio juvenil (tipo 1), que incluye la diabetes mellitus con dependencia de la insulina pediátrica (IDDM), artritis reumatoide de inicio juvenil, síndrome de Kawasaki, queratoconjuntivitis seca, tripanosomiasis, síndrome de Lambert-Eaton, leishmaniasis, lepra, leucopenia, deficiencia de adhesión de leucocitos, vasculitis leucocitoclástica, leucopenia, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis leñosa, dermatosis IgA lineal, enfermedad IgA lineal (LAD), síndrome de Loffler, hepatitis lupoide, lupus (que incluye nefritis, cerebritis, alopecia discoide, extrarenal, no renal y pediátrica), lupus (LES), lupus eritematoso diseminado, artritis de Lyme, enfermedad de Lyme, neumonitis intersticial linfoide, malaria, infertilidad autoinmune masculina y femenina, maxiliar, vasculitis de vasos medios (que incluye enfermedad de Kawasaki y poliarteritis nodosa), GN proliferativa membranosa o de membrana (MPGN), que incluye GN rápidamente progresiva y de Tipo I y Tipo II, GN membranosa (nefropatía membranosa), enfermedad de Meniere, meningitis, colitis microscópica, poliangitis microscópica, migraña, nefropatía de cambios mínimos, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD), mononucleosis infecciosa, úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, neuropatía motora multifocal, insuficiencia endócrina múltiple, síndrome de lesión orgánica múltiple tal como aquel que sigue a la septicemia, trauma o hemorragia, síndrome de lesión orgánica múltiple, esclerosis múltiples (EM) tal como la ES óptico-espinal, esclerosis múltiple, paperas, trastornos musculares, miastenia grave tal como

miastenia grave asociada a la timoma, miastenia grave, miocarditis, miositis, narcolepsia, enterocolitis necrosante y colitis transmural y enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune, vasculistis necrosante, cutánea o de hipersensibilidad, síndrome de lupus neonatal (NLE), nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedad neurológica, neuromielitis óptica (de Devic), neuromielitis óptica, neuromiotonía, neutropenia, linfocitis no cancerosa, uveítis no granulomatosa, timoma no maligna, trastornos inflamatorios orbitales y oculares, penfigoide cicatricial ocular, ooforitis, oftalmía simpática, síndrome de opsoclono mioclono (OMS) o síndrome de opsoclono mioclono (OMS), y neuropatía sensorial, neuritis óptica, orquitis granulomatosa, osteoartritis, reumatismo palindrómico, pancreatitis, pancitopenia, PANDAS (trastornos pediátricos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a estreptococo), degeneración cerebelosa paraneoplásica, síndrome paraneoplásico, síndromes paraneoplásicos que incluyen síndromes paraneoplásicos neurológicos, opcionalmente síndrome miasténico de Lambert-Eaton o síndrome de Lambert-Eaton, enfermedades parasitarias tales como leishmania, hemoglobinuria paroxística nocturna (HNP), síndrome de Parry Romberg, pars planitis (uveítis periférica), síndrome de Parsonnage-Turner, infección por parvovirus, penfigoide tal como penfigoide ampolloso y penfigoide cutáneo, pénfigo (que incluye pénfigo vulgar), pénfigo eritematoso, pénfigo foliáceo, penfigoide de membranas mucosas de pénfigo, pénfigo, úlcera péptica, parálisis periódica, neuropatía periférica, encefalomielitis perivenosa, anemia perniciosa, uveítis facoantigénica, pneumonocirrosis, síndrome de POEMS,

poliarteritis nodosa, poliartritis crónica primaria de Tipo I, II y III, policondritis (p. ej., policondritis refractaria o recidivante) enfermedad autoinmune poliendócrina, deficiencia poliendócrina, síndromes poliglandulares, opcionalmente síndromes poliglandulares autoinmunes (o síndromes de endocrinopatía poliglandulares), polimialgia reumática, polimiositis, polimiositis/dermatomiositis, polineuropatías, polirradiculitis aguda, síndrome de poscardiotomía, uveítis posterior o uveítis autoinmune, síndrome de infarto postmiocárdico, síndrome pospericardiotomía, nefritis posestreptocócica, síndrome posvacunación, demencia presenil, cirrosis biliar primaria, hipotiroidismo primario, mixedema idiopática primaria, linfocitosis primaria, que incluye la linfocitosis de linfocitos B monoclonales, opcionalmente gamopatía monoclonal benigna y gamopatía monoclonal de importancia indeterminada, MGUS, mixedema primaria, EM progresiva primaria (EMPP), y ES con recaídas y remisiones (EMRR), colangitis esclerosante primaria, dermatitis por progesterona, esclerosis sistémica progresiva, artritis proliferativa, psoriasis tal como psoriasis en placa, psoriasis, artritis psoriásica, proteinosis alveolar pulmonar, eosinofilia por infiltración pulmonar, aplasia o anemia eritrocitaria pura (PRCA), aplasia eritrocitaria pura, sinusitis purulenta o no purulenta, psoriasis pustulosa y psoriasis en las uñas, pielitis, pioderma gangrenoso, tiroiditis de Quervain, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, aborto recurrente, reducción en la respuesta de la presión sanguínea, distrofia simpática refleja, esprué refractario, enfermedad o síndrome de Reiter, policondritis recidivante, lesión por reperfusión del tejido

de miocardio u otros, lesión por reperfusión, síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de las piernas inquietas, autoinmunidad de la retina, fibrosis retroperitoneal, síndrome de Reynaud, enfermedades reumáticas, fiebre reumática, reumatismo, artritis reumatoide, espondilitis reumatoidea, infección por virus de la rubeola, síndrome de Sampter, sarcoidosis, esquistosomiasis, síndrome de Schmidt, SCID [inmunodeficiencia combinada grave] y enfermedades asociadas al virus de Epstein-Barr, esclera, escleritis, esclerodactilia, escleroderma, opcionalmente escleroderma sistémica, colangitis esclerosante, esclerosis diseminada, esclerosis tal como esclerosis sistémica, pérdida auditiva neurosensorial, espondiloartropatías seronegativas, síndrome de Sheehan, síndrome de Shulman, silicosis, síndrome de Sjogren, autoinmunidad testicular y esperma, sinusitis esfenoide, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome del hombre rígido (o persona rígida), endocarditis bacteriana subaguda (SBE), lupus eritematoso cutáneo subagudo, pérdida auditiva repentina, síndrome de Susac, corea de Sydenham, oftalmía simpática, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso sistémico, LES cutáneo, vasculitis necrosante sistémica, vasculitis asociada a ANCA, opcionalmente vasculitis o síndrome de Churg-Strauss (CSS), tabes dorsal, arteritis de Takayasu, telangiectasia, arteritis de células gigantes/arteritis temporal, tromboangeítis obliterante, trombocitopenia, que incluye púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y trombocitopenia mediada por la inmunidad o autoinmune tal como la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) que incluye la PTI crónica o aguda, púrpura trombocitopénica (PTT), tirotoxicosis, lesión del tejido,

síndrome de Tolosa-Hunt, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome del choque tóxico, reacción a la transfusión, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, mielitis transversa, eosinofilia pulmonar tropical, tuberculosis, colitis ulcerativa, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (UCTD), urticaria, opcionalmente urticaria alérgica crónica y urticaria idiopática crónica, que incluye la urticaria autoinmune crónica, uveítis, uveítis anterior, uveoretinitis, valvulitis, disfunción vascular, vasculitis, artritis vertebral, dermatosis vesiculoampollosas, vitíligo, granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangeítis (GPA)), síndrome de Wiskott-Aldrich o síndrome de hiper-IgM ligado a x.

Por contraste, se pueden utilizar composiciones que contienen anticuerpos VISTA antagonistas de acuerdo con la invención para promover la inmunidad de células T y para tratar afecciones donde esto es terapéuticamente deseable tal como cáncer y afecciones infecciosas tales como infecciones virales, bacterianas, de levadura, fúngicas, de protozoarios y parásitos. Estas composiciones comprenderán una cantidad de un antagonista de acuerdo con la invención eficaz para promover la activación o proliferación de células T o expresión de citocinas u otros efectos de VISTA en un sujeto que lo necesita. Estas afecciones de cáncer incluyen, por ejemplo, cánceres sanguíneos y tumores sólidos tales como leucemias, linfomas, síndrome mielodisplásico, mieloma, cáncer de pulmón y otros cánceres identificados en la presente.

Debería entenderse que las enfermedades identificadas que se identificaron en la presente pretender ser ejemplares y no exhaustivas.

Los agonistas y antagonistas en cuestión se pueden combinar con otros productos terapéuticos que se pueden administrar en las mismas o distintas composiciones, al mismo tiempo o en momentos distintos. Por ejemplo, los agonistas en cuestión se pueden administrar en un régimen terapéutico que incluye la administración de un agonista de PD-1 o PD-L1, CTLA4-Ig, una citocina, un agonista o antagonista de citocina u otro agonista o antagonista del receptor.

Regulación por disminución de respuestas inmunitarias

La regulación por aumento o potenciación de la función inhibidora de un polipéptido VISTA puede usarse para regular por disminución las respuestas inmunitarias. La regulación por disminución puede ser en la forma de la inhibición o bloqueo de una respuesta inmunitaria que ya está en curso o puede implicar inducir una respuesta inmunitaria. Las funciones de las células inmunes activadas pueden inhibirse mediante la regulación por disminución de respuestas de células inmunes o por la inducción de anergia específica de células inmunes o ambas. Por ejemplo, los anticuerpos agonistas VISTA pueden unirse al polipéptido VISTA que se expresa en varias células inmunes y de ese modo regular por disminución de la respuesta inmunitaria. Este anticuerpo agonista puede ser monoespecífico o multiespecífico, por ejemplo, puede comprender un anticuerpo biespecífico tal como BiTE. Por ejemplo, tal anticuerpo puede comprender un resto de unión al antígeno VISTA y otro resto de unión al antígeno, por ejemplo, que se dirige a un receptor de superficie

celular en una célula inmune, por ejemplo, una célula T, una célula B o una célula mieloide. Tal anticuerpo, además de comprender un sitio de unión al antígeno VISTA, puede comprender un sitio de unión que se une a un receptor del antígeno de células B, un receptor del antígeno de células T o un Fc u otro receptor, para dirigir la molécula a una población de células específica. La selección de este segundo antígeno por el anticuerpo biespecífico proporciona flexibilidad en la selección de una población celular a la que dirigirse. Los anticuerpos agonistas VISTA que promueven o imitan la actividad de VISTA pueden potenciar la interacción de VISTA con sus compañeros de unión naturales. Como se divulga en la presente, otros anticuerpos agonistas o de activación de VISTA pueden identificarse por su capacidad de inhibir la actividad o proliferación de células T y/o en función de sus efectos inmunosupresores in vitro o modelos de enfermedad inflamatoria, alérgica o autoinmune.

Una cantidad de lecturas reconocidas en la técnica de activación celular puede emplearse para medir, por ejemplo, la proliferación celular o función efectora (por ejemplo, producción de anticuerpos, producción de citocinas, fagocitosis) en presencia del agente de activación. La capacidad de un anticuerpo de prueba de agonizar o promover los efectos de VISTA humano y de ese modo bloquear esta activación puede determinarse fácilmente al medir la capacidad del agente de afectar una reducción en la proliferación o función efectora que se está midiendo. Por consiguiente, la capacidad de un anticuerpo de prueba de ser inmunosupresor y bloquear la activación inmune puede

determinarse midiendo la producción de citocina y/o proliferación en diferentes concentraciones de antígeno.

La tolerancia puede inducirse contra antígenos específicos mediante la coadministración de un antígeno con un anticuerpo agonista VISTA de acuerdo con la invención. Por ejemplo, la tolerancia puede inducirse a las respuestas inmunitarias de polipéptidos específicos a alérgenos o se pueden inhibir los polipéptidos externos para los que es indeseable una respuesta inmunitaria. Por ejemplo, los pacientes que reciben Factor VIII frecuentemente generan anticuerpos contra este factor de coagulación. La coadministración de un anticuerpo agonista VISTA de acuerdo con la invención que estimula o imita la actividad de VISTA o la interacción con su compañero de unión natural, con el factor VIII recombinante puede suprimir esta respuesta inmunitaria indeseada.

Un anticuerpo agonista VISTA de acuerdo con la invención puede usarse en combinación con otro agente que bloquea la actividad de receptores coestimuladores en una célula inmune o que agoniza la actividad de otro receptor inmunosupresor o ligando expresado en células inmunes para modular por disminución las respuestas inmunitarias. Algunos ejemplos de moléculas incluyen: PD-1, agonistas de PDL-1, formas solubles de CTLA-4, anticuerpos anti-B7-1, anticuerpos anti-B7-2, anticuerpos antagonistas que se dirigen a uno o más de LAG-3, TIM-3, BTLA, B7-H4, B7H3, et al. y/o anticuerpos agonistas que se dirigen a uno o más de CD40, CD137, OX40, GITR, CD27, CD28 o ICOS o combinaciones de estos. Estos restos pueden combinarse en una única composición o compuesto, por ejemplo, un anticuerpo biespecífico que contiene un anticuerpo agonista VISTA de acuerdo con la invención y que comprende

además otro anticuerpo agonista inmune o puede comprender un polipéptido de fusión que contiene un anticuerpo agonista VISTA de acuerdo con la presente que se fusiona con otro polipéptido inmunosupresor u otro agente activo. De manera alternativa, estos restos pueden administrarse como entidades separadas o discretas (simultáneamente o en secuencia) en la misma composición o en composiciones diferentes para regular por disminución las respuestas inmunitarias mediadas por célula inmune en un sujeto.

Ejemplos de moléculas inmunoinhibidoras específicas que se pueden combinar con anticuerpos agonistas VISTA de acuerdo con la invención incluyen anticuerpos que bloquean una señal coestimuladora (por ejemplo, contra CD28 o ICOS), anticuerpos que activan una señal inhibidora mediante CTLA4, y/o anticuerpos contra otros marcadores de célula inmune (por ejemplo, contra CD40, ligando de CD40 o citocinas), proteínas de fusión (por ejemplo, CTLA4-Fc o PD-1-Fc) y fármacos inmunosupresores (por ejemplo, rapamicina, ciclosporina A o FK506).

En una modalidad adicional, los anticuerpos biespecíficos que contienen anticuerpos agonistas VISTA de acuerdo con la invención son útiles para dirigirse a una población celular específica, por ejemplo, usando un marcador que se encuentra solo en determinado tipo de célula, por ejemplo, linfocitos B, monocitos, células dendríticas o células de Langerhans. La regulación por disminución de las respuestas inmunitarias al activar la actividad de VISTA o las interacciones de células inmunes de VISTA (y por lo tanto la estimulación de la función de señalización negativa de VISTA) es útil en la regulación por disminución de la respuesta inmunitaria, por

ejemplo, en situaciones de trasplante de tejido, piel y órganos, en enfermedad de hospedador versus injerto (GVHD) o alergias o en enfermedades autoinmunes e inflamatorias tales como lupus eritematoso sistémico, IBD, RA, psoriasis y esclerosis múltiple. Por ejemplo, el bloqueo de la función de las células inmunes resulta en una reducción de la destrucción del tejido en trasplante de tejido. Típicamente, en trasplantes de tejido, el rechazo del trasplante comienza mediante su reconocimiento como extraño por las células inmunes, seguido de una reacción inmune que destruye el trasplante. La administración de una molécula que promueve la actividad de VISTA o la interacción de VISTA con sus compañeros de unión natural, o células inmunes solas o junto con otro agente de modulación por reducción antes de un trasplante, o a la misma vez, puede inhibir la generación de una señal coestimuladora. Además, la promoción de la actividad de VISTA también puede ser suficiente para anergizar las células inmunes, induciendo de ese modo la tolerancia en un sujeto.

Para lograr inmunosupresión o tolerancia suficiente en algunas enfermedades o en algunos sujetos, puede ser necesario bloquear la función coestimuladora de otras moléculas. Por ejemplo, puede ser deseable bloquear la función de B7-1 y B7-2 al administrar una forma soluble de una combinación de péptidos con una actividad de cada uno de estos antígenos o anticuerpos de bloqueo contra estos antígenos (separados o juntos en una única composición) antes del trasplante o a la misma vez. De manera alternativa, puede ser deseable promover la actividad inhibidora de VISTA e

inhibir adicionalmente una actividad coestimuladora de B7-1 y/o B7-2.

Los anticuerpos agonistas VISTA antihumanos en cuestión son especialmente útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmune. Muchos trastornos autoinmunes son el resultado de una activación inapropiada de células inmunes que reaccionan contra el tejido propio y que promueven la producción de citocinas y autoanticuerpos implicados en la patología de las enfermedades. Prevenir la activación de células inmunes autorreactivas puede reducir o eliminar los síntomas de la enfermedad. La administración de los anticuerpos agonistas VISTA antihumanos en cuestión que promueven la actividad de VISTA o la interacción de VISTA con sus compañeros de unión naturales puede inducir la tolerancia específica del antígeno de células inmunes autorreactivas que podría llevar a un alivio a largo plazo de la enfermedad. Además, la coadministración de agentes que bloquean la coestimulación de células inmunes al alterar las interacciones entre el receptor y el ligando de moléculas B7 con receptores coestimuladores puede ser útil para inhibir la activación de células inmunes para prevenir la producción de autoanticuerpos o citocinas que pueden estar implicados en el proceso de la enfermedad.

La regulación por disminución de una respuesta inmunitaria mediante estimulación de la actividad de VISTA o la interacción de VISTA con sus compañeros de unión naturales usando los anticuerpos agonistas VISTA antihumanos en cuestión también puede ser útil para el tratamiento de un ataque autoinmune de tejidos autólogos. Por lo tanto, las afecciones provocadas o empeoradas por un ataque autoinmune

(por ejemplo, enfermedad cardíaca, infarto del miocardio o aterosclerosis) puede mejorarse o potenciarse aumentando la actividad de VISTA o unión de VISTA a su compañero de unión natural. Por lo tanto, está dentro del alcance de la invención modular las afecciones empeoradas por un ataque autoinmune, tal como trastornos autoinmunes (así como afecciones tales como enfermedad cardíaca, infarto del miocardio y aterosclerosis) al estimular la actividad de VISTA o interacción de VISTA con su receptor contrario usando los anticuerpos agonistas VISTA antihumanos en cuestión.

Como se mencionó anteriormente, la eficacia de los anticuerpos VISTA antihumanos agonistas de acuerdo con la invención para prevenir o aliviar trastornos autoinmunes e inflamatorios puede determinarse usando una cantidad de modelos animales bien caracterizados de enfermedades autoinmunes e inflamatorias humanas. Ejemplos incluyen encefalitis autoinmune experimental murina, lupus eritematoso sistémico en ratones MRL/lpr/lpr o ratones híbridos NZB, artritis de colágeno autoinmune murina, diabetes mellitus en ratones NOD y ratas BB y miastenia grave experimental en murinos. Véase Paul ed., *Fundamental Immunology*, Raven Press, Nueva York, 1989, páginas 840-856.

La inhibición de la activación de células inmunes es además útil terapéuticamente en el tratamiento de alergias y reacciones alérgicas, por ejemplo, inhibiendo la producción de IgE. Los anticuerpos agonistas VISTA antihumanos en cuestión que promueven o imitan la actividad de VISTA o la interacción de VISTA con sus compañeros de unión naturales pueden administrarse a un sujeto alérgico para inhibir las respuestas alérgicas mediadas por células inmunes en el

sujeto. La estimulación de la actividad o interacción de VISTA con sus compañeros de unión naturales, puede acompañarse de la exposición a alérgenos junto con moléculas de MHC apropiadas. Las reacciones alérgicas pueden ser de naturaleza sistémica o local, dependiendo de la vía de entrada del alérgeno y el patrón de depósito de IgE en mastocitos o basófilos. Por lo tanto, las respuestas alérgicas mediadas por células inmunes pueden inhibirse local o sistémicamente mediante la administración de los anticuerpos agonistas VISTA antihumanos en cuestión.

Selección de anticuerpos anti-VISTA que se unen al mismo epítopo

En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-VISTA agonista de acuerdo con la invención posee las propiedades funcionales deseadas tales como la modulación de la estimulación inmunitaria y las funciones relacionadas. Como se muestra en la **Figura 4** y como se divulga en los ejemplos de trabajo, se aclaró la especificidad epitópica de una cantidad de anticuerpos agonistas VISTA antihumanos de acuerdo con la invención. Debido a que se descubrió que una cantidad de anticuerpos que se demostró que se unían al mismo epítopo eran inmunosupresores, se espera que se puedan identificar otros anticuerpos agonistas VISTA que se unen al mismo epítopo o uno superpuesto, es decir, interactuarán con uno o más de los residuos de aminoácidos del polipéptido VISTA humano con el que los ejemplos de anticuerpos agonistas VISTA se unen. Pueden seleccionarse otros anticuerpos con la misma especificidad de epítopo y/o aquellos que tienen la capacidad de competir de forma cruzada por la unión al antígeno VISTA con los anticuerpos deseados. Por ejemplo, se

puede determinar la especificidad epitópica de un anticuerpo deseado usando una genoteca de péptidos superpuestos que comprende el polipéptido VISTA entero, por ejemplo, 15 mer o una genoteca de péptidos superpuestos que constituye una parte que contiene un epítopo deseado de VISTA y anticuerpos que se unen a los mismos péptidos o se determina que uno o más residuos de estos en la genoteca se unen al mismo epítopo lineal o de conformación. En los ejemplos, la especificidad de epítopos se determinó usando métodos Pepscan® que se pueden usar para identificar epítopos lineales y de conformación.

Modificación de anticuerpos agonistas de acuerdo con la invención

Además o de forma alternativa a las modificaciones hechas dentro las regiones marco o CDR, los anticuerpos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención se pueden modificar genéticamente para que incluyan modificaciones dentro la región Fc, comúnmente para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo, tal como la semivida en suero, la fijación del complemento, la unión al receptor de Fc y/o la citotoxicidad celular dependiente del antígeno. Asimismo, un anticuerpo de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención se puede modificar químicamente (p. ej., se pueden acoplar uno o más restos químicos al anticuerpo) o se puede modificar para alterar su glicosilación, nuevamente para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo. Dichas modalidades se describen adicionalmente a continuación. La numeración de los residuos en la región Fc es la del índice EU de Kabat.

En una modalidad, la región bisagra de CH1 se modifica de manera que la cantidad de residuos de cisteína en la región bisagra se modifique, por ejemplo, aumente o disminuya. Este enfoque se describe adicionalmente en la patente estadounidense No. 5,677,425 por Bodmer et ál. Se modifica la cantidad de residuos de cisteína en la región bisagra de CHI para, por ejemplo, facilitar el montaje de las cadenas ligera y pesada, o para aumentar o disminuir la estabilidad del anticuerpo.

En otra modalidad, la región bisagra Fc de un anticuerpo se muta para disminuir la semivida biológica del anticuerpo. Más específicamente, se introducen una o más mutaciones de aminoácidos en la región de interfaz de dominio CH2-CH3 del fragmento Fc-bisagra de manera que el anticuerpo tenga una unión a la proteína A estafilocócica (SpA) alterada con respecto a la unión a SpA del dominio Fc-bisagra natural. Este enfoque se describe además más detalladamente en la patente estadounidense n.° 6,165,745 por Ward et ál.

En otra modalidad, el anticuerpo se modifica para aumentar su semivida biológica. Son posibles diversos enfoques. Por ejemplo, se pueden introducir una o más de las siguientes mutaciones: T252L, T254S y T256F, como se describe en la patente estadounidense n.° 6,277,375 concedida a Ward. De manera alternativa, para aumentar la semivida biológica, el anticuerpo se puede modificar dentro de la región CHI o CL para que contenga un epítopo de unión al receptor salvaje tomado de dos bucles de un dominio CH2 de una región Fc de una IgG, como se describe en las patentes estadounidenses n.° 5,869,046 y 6,121,022 concedidas a Presta et ál.

En incluso otras modalidades, la región Fc se altera al reemplazar al menos uno residuo de aminoácidos con un residuo de aminoácidos diferente para alterar las funciones efectoras del anticuerpo. Por ejemplo, uno o más aminoácidos que se seleccionan de los residuos de aminoácidos 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 y 322 se pueden reemplazar con un residuo de aminoácidos distinto, de manera que el anticuerpo tenga una afinidad modificada por un ligando efector pero conserve la capacidad de unión al antígeno del anticuerpo original. El ligando efector con respecto al cual se modifica la afinidad puede ser, por ejemplo, un receptor Fc o el componente C1 del complemento. Este enfoque se describe además más detalladamente en las patentes estadounidenses n.° 5,624,821 y 5,648,260, ambas de Winter et ál.

En otro ejemplo, uno o más aminoácidos seleccionados de los residuos de aminoácidos 329, 331 y 322 se pueden reemplazar con un residuo de aminoácidos distinto, de manera que el anticuerpo tenga una unión a C1q modificada y/o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) menor o inexistente. Este enfoque se describe además más detalladamente en las patentes estadounidenses n.° 6,194,551 por Idusogie et ál.

En otro ejemplo, se modifican uno o más residuos de aminoácidos dentro de las posiciones de aminoácido 231 y 239 para modificar de este modo la capacidad del anticuerpo de fijar el complemento. Este enfoque se describe adicionalmente en la publicación PCT WO 94/29351 por Bodmer et ál.

En incluso otro ejemplo, la región Fc se modifica para aumentar la afinidad del anticuerpo por un receptor Fγ mediante la modificación de uno o más aminoácidos en las siguientes posiciones: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255,

256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 o 439. Este enfoque se describe adicionalmente en la publicación PCT WO 00/42072 por Presta. Además, se han mapeado los sitio de unión en la IgG1 humana para FcγRI, FcγRII, FcγRIII y FcRn y se han descrito las variantes con mejor unión (véase Shields, R. L. et ál. (2001) *J. Biol. Chem*. 276:6591-6604). Las mutaciones específicas en las posiciones 256, 290, 298, 333, 334 y 339 se muestran para mejorar la unión a FcγRIII. De manera adicional, se ha demostrado que los siguientes mutantes de combinación mejoran la unión de FcγRIII: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A y S298A/E333A/K334A. Asimismo, las mutaciones tales como M252Y/S254T/T256E o M428L/N434S mejoran la unión a FcRn y aumentan la semivida en circulación del anticuerpo (véase Chan CA and Carter PJ (2010) *Nature Rev Immunol* 10:301-316)

En incluso otra modalidad, el anticuerpo puede modificarse para anular el intercambio de grupo Fab in vivo. Específicamente, este proceso implica el intercambio de las medias moléculas de IgG4 (una cadena pesada más una cadena ligera) entre otros anticuerpos de IgG4 lo que resulta de manera eficaz en anticuerpos específicos b que son funcionalmente monovalentes. Las mutaciones a la región bisagra y los dominios constantes de la cadena pesada pueden detener este intercambio (véase Aalberse, RC, Schuurman J., 2002, *Immunology* 105:9-19).

En incluso otra modalidad, se modifica la glicosilación de un anticuerpo. Por ejemplo, se puede realizar un anticuerpo aglicosilado (es decir, el anticuerpo carece de glicosilación). La glicosilación se puede modificar, por ejemplo, para aumentar la afinidad del anticuerpo para el antígeno. Dichas modificaciones de carbohidratos se pueden lograr, por ejemplo, mediante la modificación de uno o más sitios de glicosilación dentro de la secuencia de anticuerpo. Por ejemplo, se puede realizar una o más sustituciones de aminoácidos que provocan la eliminación de uno o más sitios de glicosilación marco de región variable para eliminar así la glicosilación en ese sitio. Dicha aglicosilación puede aumentar la afinidad del anticuerpo para el antígeno. Este enfoque se describe además más detalladamente en las patentes estadounidenses n.° 5,714,350 y 6,350,861 por Co et ál.

De manera adicional o alternativa, se puede elaborar un anticuerpo con un tipo modificado de glicosilación, como un anticuerpo hipofucosilado que tiene cantidades reducidas de residuos fucosilados o un anticuerpo que tiene más estructuras GlcNAc bisectantes. Se ha demostrado que estos patrones de glicosilación modificados aumentan la capacidad de ADCC de los anticuerpos. Estas modificaciones de carbohidratos se pueden lograr a través, por ejemplo, de la expresión del anticuerpo en una célula hospedadora con maquinaria de glicosilación modificada. En la técnica se han descrito células con maquinaria de glicosilación modificada y se pueden utilizar como células cuales en las cuales expresar los anticuerpos recombinantes de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención y producir así un anticuerpo con glicosilación modificada. Por ejemplo, las líneas celulares

Ms704, Ms705 y Ms709 carecen del gen de la fucosiltransferasa, FUT8 (una (1,6) fucosiltransferasa), de manera que los anticuerpos expresados en las líneas celulares Ms704, Ms705 y Ms709 carecen de fucosa en sus carbohidratos. Las líneas celulares Ms704, Ms705 y Ms709 FUT8 se crean por la interrupción dirigid del gen FUT8 en las células CHO/DG44 usando dos vectores de reemplazo (véase la publicación de patente estadounidense n.° 20040110704 por Yamane et ál. y Yamane-Ohnuki et ál. (2004) *Biotechnol Bioeng* 87:614-22). Como ejemplo adicional, EP 1,176,195 por Hanai et ál., describe una línea celular con un gen FUT8 funcionalmente interrumpido, que codifica una fucosiltransferasa, de manera que los anticuerpos expresados en dicha línea celular muestran hipofucosilación al reducir o eliminar la enzima relacionada con el enlace 1,6. Hanai et ál. también describieron las líneas celulares que tienen una actividad enzimática baja para agregar fucosa a la N-acetilglucosamina que se une a la región Fc del anticuerpo o no tiene la actividad enzimática, por ejemplo, la línea celular del mieloma de rata YB2/0 (ATCC CRL 1662). La publicación PCT WO 03/035835 por Presta describe una línea celular CHO variante, células Lecl3, con menor capacidad de acoplar la fucosa a los carbohidratos unidos a Asn(297), que provoca también la hipofucosilación de anticuerpos expresados en esa célula hospedadora (véase también Shields, R. L. et ál. (2002) *J. Biol. Chem*. 277:26733-26740). La publicación PCT WO 99/54342 por Umana et ál., describe las líneas celulares modificadas genéticamente para expresar las glicosiltransferasas que modifican la glicoproteína (p. ej., P(l,4)-N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnTIII)) de manera que los

anticuerpos expresados en las líneas celulares modificadas genéticamente muestran más estructuras GlcNac bisectantes que provocan mayor actividad de ADCC de los anticuerpos (véase también Umana et ál. (1999) *Nat. Biotech*. 17: 176-180). De manera alternativa, los residuos de fucosa del anticuerpo se pueden escindir usando una enzima fucosidasa. Por ejemplo, la fucosidasa α-L-fucosidasa quita los residuos fucosilo de los anticuerpos (Tarentino, A. L. et ál. (1975) *Biochem.* 14:5516-23).

Otra modificación de los anticuerpos en la presente contemplada por la invención es la pegilación o la adición de otros restos solubles en agua, comúnmente polímeros, por ejemplo, con el fin de mejorar la semivida. Un anticuerpo puede pegilarse, por ejemplo, para aumentar la semivida biológica (p. ej., suero) del anticuerpo. Para pegilar un anticuerpo, el anticuerpo o fragmento de este, se hace reaccionar comúnmente con polietilenglicol (PEG), tal como un éster reactivo o derivado de aldehído de PEG, en condiciones en las que uno o más grupos PEG se acoplan al anticuerpo o fragmento de anticuerpo. Preferentemente, la pegilación se realiza utilizando una reacción de acilación o una reacción de alquilación con una molécula PEG reactiva (o un polímero soluble en agua reactivo análogo). Tal como se utiliza en la presente, el término "polietilenglicol" comprende cualquiera de las formas de PEG que se usaron para obtener otras proteínas, tales como la mono (Ci-Cio) alcoxi- o ariloxi-polietilenglicol o polietilenglicol-maleimida. En determinadas modalidades, el anticuerpo que se quiere pegilar es un anticuerpo aglicosilado. Los métodos para pegilar las proteínas se conocen en la técnica y se pueden aplicar a los

anticuerpos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención. Véase, por ejemplo, EP 0 154 316 por Nishimura et ál. y EP 0 401 384 por Ishikawa et ál.

Métodos para modificar anticuerpos genéticamente

En determinadas modalidades, se puede utilizar un anticuerpo anti-VISTA agonista de acuerdo con la invención que tiene secuencias V_H y V_L para crear nuevos anticuerpos anti-VISTA, respectivamente, modificando las secuencias V_H y/o V_L o las regiones constantes acopladas a estas. Por lo tanto, en otro aspecto de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, las características estructurales de un anticuerpo anti-VISTA de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención se usan para crear anticuerpos anti-VISTA estructuralmente relacionados que conservan al menos una propiedad funcional de los anticuerpos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, tales como la unión al VISTA humano. Por ejemplo, una o más regiones CDR de un anticuerpo VISTA o mutaciones de estas se pueden combinar de forma recombinante con regiones marco conocidas y/u otras CDR para crear anticuerpos anti-VISTA modificados genéticamente de forma recombinante adicionales, de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, como se expuso anteriormente. Otros tipos de modificaciones incluyen aquellas que se describen en la sección anterior. El material de partida para el método de modificación genética es una o más de las secuencias V_H y/o V_L proporcionadas en la presente, o una o más regiones CDR de estas. Para crear el anticuerpo modificado genéticamente, no es necesario preparar en realidad (es decir, expresar como una proteína) un anticuerpo que tenga una o más de las secuencias V_H y/o V_L proporcionadas

en la presente o una o más regiones CDR de estas. En lugar de eso, la información incluida en las secuencias se utiliza como material de partida para crear secuencias de "segunda generación" derivadas de las secuencias originales y luego las secuencias de "segunda generación" se preparan y expresan como una proteína.

Las técnicas de biología molecular estándar se pueden utilizar para preparar y expresar la secuencia del anticuerpo modificado. Preferentemente, el anticuerpo anti-VISTA codificado por las secuencias de anticuerpos modificados es uno que conserva una, algunas o todas las propiedades funcionales de los anticuerpos anti-VISTA, respectivamente, producidos por medio de los métodos y con secuencias proporcionada en la presente, cuyas propiedades funcionales incluyen la unión al antígeno VISTA con un nivel de K_D específico o inferior y/o la modulación de respuestas inmunitarias y/o la unión selectiva a células diana deseadas tales como, por ejemplo, las que expresan el antígeno VISTA.

Las propiedades funcionales de los anticuerpos modificados se pueden evaluar usando ensayos estándar disponibles en la técnica y/o descritos en la presente. En determinadas modalidades de los métodos para modificar anticuerpos genéticamente de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, se pueden introducir mutaciones de forma aleatoria o selectiva en toda la secuencia de codificación de anticuerpos anti-VISTA o parte de esta y los anticuerpos anti-VISTA modificados resultantes se pueden analizar para determinar la actividad de unión y/u otras propiedades funcionales deseadas.

En la técnica se han descrito métodos mutacionales. Por ejemplo, la publicación PCT WO 02/092780 por Short describe los métodos para crear y analizar las mutaciones de anticuerpos usando mutagénesis por saturación, ensamblaje de ligación sintética o una combinación de estos. De manera alternativa, la publicación PCT WO 03/074679 por Lazar et ál. describe métodos para usar los métodos de investigación informática para optimar las propiedades fisicoquímicas de los anticuerpos.

Moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos

La invención proporciona además ácidos nucleicos que codifican un anticuerpo anti-VISTA de acuerdo con la invención, o un fragmento o conjugado de este. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en células completas, en un lisado celular o en una forma sustancialmente pura o parcialmente purificada. Un ácido nucleico está "aislado" o "se vuelve sustancialmente puro" cuando se purifica lejos de otros componentes celulares u otros contaminantes, por ejemplo, otros ácidos nucleicos celulares o proteínas, mediante técnicas estándar, que incluyen tratamiento alcalino/SDS, bandas de CsCl, cromatografía en columna, electroforesis en gel de agarosa y otras conocidas en la técnica. Véase, F. Ausubel, et ál., ed. (1987) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing and Wiley Interscience, Nueva York. Un ácido nucleico de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención puede ser, por ejemplo, ADN o ARN y puede contener o no secuencias intrónicas. En una modalidad preferida, el ácido nucleico es una molécula de ADNc.

Los ácidos nucleicos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención se pueden obtener usando técnicas estándar de biología molecular. Para los anticuerpos expresados por hibridomas (p. ej., hibridomas preparados a partir de ratones transgénicos que llevan genes de inmunoglobulina humana como se describirá adicionalmente más adelante), se puede obtener el ADNc que codifica las cadenas pesada y ligera del anticuerpo realizadas por el hibridoma mediante técnicas de amplificación por PCR estándar o clonación de ADNc. Para los anticuerpos obtenidos de una biblioteca de genes de inmunoglobulina (p. ej., usando técnicas de expresión en fago), se puede recuperar de la biblioteca el ácido nucleico que codifica el anticuerpo.

Una vez que se obtienen los fragmentos de ADN que codifican los segmentos V_H y V_L, estos fragmentos de ADN se pueden manipular adicionalmente mediante técnicas estándar de ADN recombinante, por ejemplo, para convertir los genes de la región variable en genes de cadena del anticuerpo de longitud completa, en genes de fragmento Fab o en un gen scFv. En estas manipulaciones, un fragmento de ADN que codifica V_L o V_H se une operativamente a otro fragmento de ADN que codifica otra proteína, tal como una región constante del anticuerpo o un enlazador flexible. Como se definió anteriormente, "unido operativamente" se refiere a que los dos fragmentos de ADN se unen de tal manera que las secuencias de aminoácidos codificadas por los dos fragmentos de ADN permanecen dentro del marco.

El ADN aislado que codifica la región V_H puede convertirse en un gen de cadena pesada de longitud completa al unir operativamente el ADN que codifica la V_H con otra molécula de

ADN que codifica las regiones constantes de cadena pesada (CH1, CH2 y CH3). Las secuencias de genes de la región constante de cadena pesada humana se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Kabat, E. A., el ál. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, quinta edición., Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos, publicación del NIH N.o 91-3242) y se pueden obtener fragmentos de ADN que abarcan estas regiones mediante amplificación por PCR estándar. La región constante de cadena pesada puede ser una región constante de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM o IgD, pero más preferentemente es una región constante de IgG1, IgG2 o IgG4. Para un gen de cadena pesada del fragmento Fab, el ADN que codifica VH puede unirse operativamente a otra molécula de ADN que codifica solamente la región constante de cadena pesada C_{H1}.

El ADN aislado que codifica la región V_L puede convertirse en un gen de cadena ligera de longitud completa (así como también en un gen de cadena ligera Fab) al unir operativamente el ADN que codifica V_L a otra molécula de ADN que codifica la región constante de cadena ligera, C_L. Se conocen en la técnica las secuencias de los genes de región constante de cadena ligera humana (véase, p. ej., Kabat, E. A., et ál. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, quinta edición., Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos, publicación del NIH N.o 91-3242) y se pueden obtener fragmentos de ADN que abarcan estas regiones mediante amplificación por PCR estándar. La región constante de cadena ligera puede ser una región constante kappa (κ) o lambda (λ), pero más preferentemente es una región constante κ.

Para crear un gen scFv, los fragmentos de ADN que codifican V_H y V_L se unen operativamente a otro fragmento que codifica un enlazador flexible, por ejemplo, que codifica la secuencia de aminoácidos (Gly4-Ser)3, de manera que las secuencias V_H y V_L pueden expresarse como una proteína de cadena simple contigua, es decir, con las regiones V_L y V_H unidas mediante el enlazador flexible (véase, p. ej., Bird et ál. (1988) *Science* 242:423-426; Huston et ál. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci., EUA* 85:5879-5883; McCafferty et ál., (1990) *Nature* 348:552-554).

Producción de anticuerpos monoclonales anti-VISTA

Los anticuerpos monoclonales anti-VISTA (mAbs) y los fragmentos de unión al antígeno de acuerdo con la presente invención pueden producirse mediante una variedad de técnicas, que incluyen la metodología convencional de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, la técnica estándar de hibridación celular somática de Kohler y Milstein (1975) *Nature* 256:495. Pese a que se prefieren procedimientos de hibridación celular somática, en principio, también se pueden usar otras técnicas para producir anticuerpos monoclonales, por ejemplo, transformación viral u oncogénica de linfocitos B.

Un sistema animal preferido para preparar hibridomas es el sistema murino. La producción de hibridomas en el ratón es un procedimiento muy bien establecido. En la técnica se conocen los protocolos y las técnicas de inmunización para el aislamiento de los esplenocitos inmunizados para su fusión. Los compañeros de fusión (por ej., células de mieloma murinas) y procedimientos de fusión también son conocidos. Los anticuerpos quiméricos o humanizados de la presente

invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de un anticuerpo monoclonal murino preparado como se describió anteriormente. El ADN que codifica la inmunoglobulina de cadena ligera y pesada se puede obtener del hibridoma murino de interés y modificarse genéticamente para que contenga secuencias de inmunoglobulina no murina (p. ej., humana) usando técnicas estándar de biología molecular. Por ejemplo, para crear un anticuerpo quimérico, las regiones variables murinas se pueden unir a regiones constantes humanas usando métodos conocidos en la técnica (véase, p. ej., la patente estadounidense n.º 4,816,567 concedida a Cabilly et ál.). Para crear un anticuerpo humanizado, las regiones CDR murinas se pueden insertar en un marco humano usando métodos conocidos en la técnica (véase, p. ej., la patente estadounidense n.º 5,225,539 concedida a Winter y la patente estadounidense n.º 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 y 6,180,370 concedida a Queen et ál.).

De acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, los anticuerpos son anticuerpos monoclonales humanos. Dichos anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra VISTA se generan usando ratones transgénicos o transcromosómicos que tienen partes del sistema inmunitario humano en vez del sistema del ratón. Los ratones transgénicos y transcromosómicos incluyen ratones que se denominan en la presente HuMAb Mouse™ (ratón HuMAb) y KM Mouse™ (ratón KM), respectivamente y se denominan de forma conjunta en la presente "ratones de Ig humana". El HuMAb Mouse™ (Medarex Inc.) contiene miniloci de genes de inmunoglobulina humana que codifican las secuencias de inmunoglobulina de cadena ligera κ y γ y cadena pesada μ no organizadas, junto con

mutaciones dirigidas que inactivan los loci de cadena μ y κ endógenas (véase, p. ej., Lonberg, et ál. (1994) *Nature* 368(6474): 856-859). Por consiguiente, los ratones presentan expresión reducida de IgM de ratón o κ y en respuesta a la inmunización, los transgenes introducidos de cadena pesada y ligera humanas experimentan cambio de clase y mutación somática para generar anticuerpos monoclonales κ de IgG humana con alta afinidad Lonberg, N. et ál. (1994), que antecede; revisado en Lonberg, N. (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113:49-101; Lonberg, N. y Huszar, D. (1995) Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93, y Harding, F. y Lonberg, N. (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 764:536-546). La preparación y uso del ratón HuMab ® y las modificaciones genómicas llevadas por dicho ratón, se describen adicionalmente en Taylor, L. et ál. (1992) *Nucleic Acids Research* 20:6287-6295; Chen, J. et ál. (1993) International Immunology 5:647-656; Tuaillon et ál. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 90:3720-3724; Choi et ál. (1993) *Nature Genetics* 4: 117-123; Chen, J. et ál. (1993) EMBO J. 12: 821-830; Tuaillon et ál. (1994) *J. Immunol*. 152:2912-2920; Taylor, L. et ál. (1994) *International Immunology* 6:579-591; y Fishwild, D. et ál. (1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851, cuyo contenido se incorpora específicamente en la presente en su totalidad a modo de referencia. Véanse adicionalmente las patentes estadounidenses n.° 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318; 5,874,299; y 5,770,429; todas concedidas a Lonberg y Kay; patente estadounidense n.° 5,545,807 concedida a Surani et ál.; publicación PCT n.° WO 92/03918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97/13852, WO 98/24884

y WO 99/45962, todas concedidas a Lonberg y Kay; y la publicación PCT n.° WO 01/14424 concedida a Korman et ál.

En otra modalidad, los anticuerpos humanos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención se pueden mejorar usando un ratón que lleva secuencias de inmunoglobulina humana en transgenes y transcromosomas, tal como un ratón que lleva un transgén de cadena pesada humana y un transcromosoma de cadena ligera humana. Dichos ratones, denominados en la presente "ratones™ KM" se describen más detalladamente en la publicación PCR WO 02/43478 concedida a Ishida et ál.

Además, los sistemas de animales transgénicos alternativos que expresan genes de inmunoglobulina humana se encuentran disponibles en la técnica y se pueden utilizar para mejorar los anticuerpos anti-VISTA de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención. Por ejemplo, se puede utilizar un sistema transgénico alternativo denominado Xenoratón (Abgenix, Inc.); dichos ratones se describen en, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.° 5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6, 150,584 y 6,162,963 concedidas a Kucherlapati et ál.

Asimismo, los sistemas de animales transcromosómicos alternativos que expresan genes de inmunoglobulina humana se encuentran disponibles en la técnica y se pueden utilizar para mejorar los anticuerpos anti-VISTA de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención. Por ejemplo, se pueden utilizar ratones que tienen tanto un transcromosoma de cadena pesada humana como un transcromosoma de cadena ligera humana, denominados "ratones TC"; dichos ratones se describen en Tomizuka et ál. (2000) *Proc. Natl. Acad Sci. USA* 97:722-727. Además, se han descrito en la técnica vacas que poseen

los transcromosomas de cadena ligera y pesada humana (Kuroiwa et ál. (2002) *Nature Biotechnology* 20:889-894) y se pueden utilizar para mejorar los anticuerpos anti-VISTA de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención.

Los anticuerpos monoclonales humanos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención pueden prepararse también usando métodos de expresión en fagos para analizar las genotecas de genes de inmunoglobulina humana. Dichos métodos de expresión en fagos para aislar los anticuerpos humanos se establecen en la técnica. Véase, por ejemplo: Las patentes estadounidenses n.° 5,223,409; 5,403,484 y 5,571,698 concedidas a Ladner et ál.; las patentes estadounidenses n.° 5,427,908 y 5,580,717 concedidas a Dower et ál.; las patentes estadounidenses n.° 5,969,108 y 6,172,197 concedidas a McCafferty et ál.; y las patentes estadounidenses n.° 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 y 6,593,081 concedidas a Griffiths et ál.

Los anticuerpos monoclonales humanos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención se pueden preparar también usando ratones SCID en los que se han reconstituido células inmunes humanas de manera que se pueda generar una respuesta del anticuerpo humano tras la inmunización. Dichos ratones se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.° 5,476,996 y 5,698,767 concedidas a Wilson et ál.

Inmunización de ratones con Ig humana

En algunas modalidades, los ratones con Ig humana se utilizan para mejorar los anticuerpos anti-VISTA humanos de acuerdo con la invención, por ejemplo, mediante la inmunización de dichos ratones con una preparación purificada o enriquecida

del antígeno VISTA y/o proteína de fusión VISTA o VISTA recombinante, como se describe por Lonberg, N. et ál. (1994) *Nature* 368(6474): 856-859; Fishwild, D. et ál. (1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851; y la publicación PCT WO 98/24884 y WO 01/14424. Preferentemente, los ratones tendrán 6-16 semanas de edad tras la primera infusión. Por ejemplo, se puede utilizar una preparación purificada o recombinante (en una dosis que varía de .5-50 µg) del antígeno VISTA para inmunizar a los ratones con Ig humana de forma intraperitoneal.

En general, los ratones transgénicos responden cuando se inmunizan inicialmente de forma intraperitoneal (IP) con el antígeno en el adyuvante completo de Freund, seguido de inmunizaciones IP semana por medio (hasta un total de 6) con antígeno en el adyuvante incompleto de Freund. Sin embargo, se descubrió que los adyuvantes que no son los de Freund son eficaces también. Además, se descubrió que las células completas en ausencia de adyuvante son sumamente inmunogénicas. La respuesta inmunitaria se puede monitorear durante el transcurso del protocolo de inmunización con muestras de plasma que se obtienen por sangrados retroorbitales. El plasma se puede analizar por ELISA (tal como se describe a continuación) y los ratones con suficientes titulaciones de inmunoglobulina humana anti-VISTA se pueden usar para las fusiones. Los ratones se pueden estimular intravenosamente con antígeno 3 días antes del sacrificio y la remoción del bazo. Se espera que pueda ser necesario realizar 2-3 fusiones por cada inmunización. Comúnmente se inmunizan entre 6 y 24 ratones para cada antígeno. Habitualmente se utilizan ambas cepas HCo7 y HCol2.

Asimismo, tanto el transgén HCo7 como el Hcol2 pueden hibridarse juntos en un único ratón que tiene dos transgenes de cadena pesada humana diferentes (HCo7/HCo 12). De forma alternativa o adicional, es posible utilizar la cepa del KM Mouse™ (ratón KM). En un ejemplo de modalidad, estos ratones se modificarán para producir selectivamente anticuerpos IgG2 humanos.

Generación de hibridomas que producen anticuerpos monoclonales humanos

En determinadas modalidades, pueden generarse hibridomas que producen un anticuerpo anti-VISTA monoclonal humano de acuerdo con la invención usando esplenocitos y/o células de nódulos linfáticos de ratones inmunizados que se pueden aislar y fusionar con una línea celular inmortalizada, tal como una línea celular de mieloma de ratón. Los hibridomas resultantes se pueden analizar para determinar la producción de anticuerpos específicos del antígeno. Por ejemplo, las suspensiones de células simples de linfocitos esplénicos de ratones inmunizados se pueden fusionar con un sexto de la cantidad de células de mieloma de ratón que no secretan P3X63-Ag8.653 (ATCC, CRL 1580) con PEG al 50 %. Las células se colocan en placas en aproximadamente 2X105 en una placa de microtitulación de fondo plano, seguido de una incubación de dos semanas en medio selectivo que contiene suero de clon fetal al 20 %, 18 % de medios acondicionados “653”, 5 % de origen (IGEN), 4 mM de L-glutamina, 1 mM de piruvato de sodio, 5 mM de HEPES, 0.055 mM de 2-mercaptoetanol, 50 unidades/ml de penicilina, 50 mg/ml de estreptomicina, 50 mg/ml de gentamicina y IX HAT (Sigma; se agrega HAT 24 horas después de la fusión). Luego de aproximadamente dos semanas,

las células se pueden cultivar en medio donde HAT se remplaza por HT. Los pocillos individuales se pueden analizar luego mediante ELISA para determinar anticuerpos IgM y IgG monoclonales humanos. Una vez que ocurre el crecimiento extensivo de hibridomas, el medio se puede observar generalmente después de 10-14 días. Los hibridomas que secretan anticuerpos se puede volver a colocar en placas, volver a analizarse y, si siguen siendo positivos para la IG humana, los anticuerpos monoclonales se pueden subclonar al menos dos veces mediante dilución limitante. Los subclones estables se pueden cultivar luego in vitro para generar pequeñas cantidades de anticuerpo en medio de cultivo de tejido para su caracterización.

Para purificar los anticuerpos monoclonales humanos, los hibridomas seleccionados pueden cultivarse en matraces de agitación de dos litros para la purificación de anticuerpos monoclonales. Los sobrenadantes pueden filtrarse y concentrarse antes de la cromatografía de afinidad con la proteína A-Sefarosa (Pharmacia, Piscataway, N.J.). La IgG eluida se puede verificar mediante electroforesis en gel y cromatografía líquida de alto rendimiento para asegurar la pureza. La solución amortiguadora se puede intercambiar en PBS y la concentración se puede determinar mediante OD280 usando 1.43 de coeficiente de extinción. Los anticuerpos monoclonales se pueden separar en alícuotas y almacenar a -80 °C.

<u>Generación de transfectomas que producen anticuerpos monoclonales</u>

En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-VISTA de acuerdo con la invención se puede producir en un transfectoma

de célula hospedadora usando, por ejemplo, una combinación de técnicas de ADN recombinante y métodos de transfección de genes como se conoce en la técnica (P. ej., Morrison, S. (1985) Science 229: 1202). Por ejemplo, para expresar anticuerpos o fragmentos de anticuerpos de estos, se pueden obtener ADN que codifican las cadenas pesadas y ligeras de longitud completa o parcial mediante técnicas estándar de biología molecular (p. ej., amplificación por PCR o clonación de ADNc usando un hibridoma que expresa el anticuerpo de interés) y los ADN se pueden insertar en vectores de expresión de manera que los genes se unen operativamente a secuencias de control de traducción y transcripción. En este contexto, la frase "unido operativamente" quiere decir que un gen del anticuerpo se liga a un vector de manera que las secuencias de control de traducción y transcripción dentro del vector cumplen su función prevista para regular la transcripción y traducción del gen del anticuerpo. El vector de expresión y las secuencias de control de expresión se seleccionan para que sean compatibles con la célula hospedadora de expresión utilizada. El gen de cadena ligera del anticuerpo y el gen de cadena pesada del anticuerpo se pueden insertar en un vector separado o, más típicamente, ambos genes se insertan en el mismo vector de expresión. Los genes del anticuerpo se insertan en el vector de expresión mediante métodos estándar (p. ej., ligadura de sitios de restricción complementarios en el fragmento del gen de anticuerpo y vector o ligadura de extremo romo si no está presente ningún sitio de restricción). Se pueden utilizar las regiones variables de cadena pesada y ligera de los anticuerpos descritos en la presente para crear genes de

anticuerpo de longitud completa de cualquier isotipo de anticuerpo insertándolos en vectores de expresión que ya codifican las regiones constantes de cadena ligera y constante de cadena pesada del isotipo deseado de manera que el segmento V_H se une operativamente a los segmentos C_H dentro del vector, y el segmento V_L se une operativamente al segmento C_L dentro del vector. De manera adicional o alternativa, el vector de expresión recombinante puede codificar un péptido señal que facilita la secreción de la cadena de anticuerpo de una célula hospedadora. El gen de la cadena del anticuerpo se puede clonar en el vector de manera que el péptido señal se une en el marco al extremo amino del gen de cadena del anticuerpo. El péptido señal puede ser un péptido señal de inmunoglobulina o un péptido señal heterólogo (es decir, un péptido señal de una proteína que no es inmunoglobulina).

Caracterización de la unión del anticuerpo al antígeno

En determinadas modalidades, la especificidad de unión de un anticuerpo anti-VISTA agonista de acuerdo con la invención se determina mediante técnicas de ensayos de unión del anticuerpo conocidas tal como ELISA. En un ELISA de ejemplo, las placas de microtitulación se recubren con un antígeno purificado, en la presente VISTA, a 0.25 µg/ml en PBS y luego se bloquean con albúmina de suero bovino al 5 % en PBS. Las diluciones del anticuerpo (p. ej., diluciones de plasma de ratones inmunizados) se agregan a cada pocillo y se incuban durante 1-2 horas a 37 °C. Las placas se lavan con PBS/Tween y luego se incuban con reactivo secundario (p. ej., para anticuerpos humanos, un reactivo policlonal específico para FC de IgG de cabra-anti-humana) conjugado con fosfatasa

alcalina durante 1 hora a 37 °C. Luego del lavado, las placas se desarrollan con sustrato de pNPP (1 mg/ml) y se analizan a OD de 405-650. Preferentemente, para las fusiones se usarán los ratones que desarrollan las mayores titulaciones.

Un ensayo ELISA tal como se describió anteriormente puede usarse también para analizar hibridomas que muestran reactividad positiva con el inmunógeno VISTA. Los hibridomas que se unen con alta afinidad a VISTA se subclonan y se caracterizan adicionalmente. Se puede elegir un clon de cada hibridoma, que conserva la reactividad de las células originales (mediante ELISA), para realizar un banco de 5-10 viales de células almacenadas a -140 °C y para purificar anticuerpos.

Para purificar los anticuerpos anti-VISTA, los hibridomas seleccionados pueden cultivarse en matraces de agitación de dos litros para la purificación de anticuerpos monoclonales. Los sobrenadantes pueden filtrarse y concentrarse antes de la cromatografía de afinidad con la proteína A-Sefarosa (Pharmacia, Piscataway, N.J.). La IgG eluida se puede verificar mediante electroforesis en gel y cromatografía líquida de alto rendimiento para asegurar la pureza. La solución amortiguadora se puede intercambiar en PBS y la concentración se puede determinar mediante OD280 usando 1.43 de coeficiente de extinción. Los anticuerpos monoclonales se pueden separar en alícuotas y almacenar a -80 °C.

Para determinar si los anticuerpos monoclonales anti-VISTA seleccionados se unen a epítopos únicos, cada anticuerpo puede biotinilarse usando reactivos comercialmente disponibles (Pierce, Rockford, IL). Se pueden realizar estudios de competición que usan anticuerpos monoclonales no

marcados y anticuerpos monoclonales biotinilados usando placas ELISA recubiertas con VISTA como se describió anteriormente. Se puede detectar la unión de mAb biotinilado con una sonda de fosfatasa alcalina-estreptavidina.

Para determinar el isotipo de anticuerpos purificados, se pueden realizar ELISA de isotipo usando reactivos específicos para anticuerpos de un isotipo particular, por ejemplo, IgG2. Por ejemplo, para determinar el isotipo de un anticuerpo monoclonal humano, los pocillos de placas de microtitulación pueden recubrirse con ∧g/ml de inmunoglobulina antihumana durante la noche a 4 °C. Luego de bloquear con BSA al 1 %, las placas se hacen reaccionar con 1 mug/ml o menos de anticuerpos monoclonales de prueba o controles de isotipos purificados, a temperatura ambiente durante una a dos horas. Los pocillos pueden hacerse reaccionar luego con IgG1 humana o sondas conjugadas con fosfatasa alcalina específica para la IgM humana. Las placas se desarrollan y analizan tal como se describe anteriormente.

Las IgG anti-VISTA pueden someterse a prueba adicionalmente para determinar la reactividad con el antígeno VISTA, respectivamente, mediante transferencia Western. Brevemente, el antígeno VISTA puede prepararse y someterse a electroforesis en gel de poliacrilamida de dodecilsulfato de sodio. Luego de la electroforesis, los antígenos separados se transfieren a membranas de nitrocelulosa, se bloquean con suero fetal bovino al 10 % y se sondean con los anticuerpos monoclonales que serán probados. La unión a IgG humana puede detectarse usando fosfatasa alcalina de IgG anti-humana y desarrollarse con comprimidos de sustrato BCIP/NBT (Sigma Chem. Co., St. Louis, Mo.).

En otro aspecto, la presente invención presenta conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) que consisten en un anticuerpo (o fragmento de anticuerpo tal como un fragmento variable de cadena simple (scFv) unido a un fármaco de carga útil (a menudo citotóxico). El anticuerpo hace que el ADC se una a las células cancerosas diana. A menudo el ADC es internalizado luego por la célula y el fármaco se libera en la célula. Debido al direccionamiento, los efectos secundarios son inferiores y brindan una ventana terapéutica más amplia. Los enlazadores hidrofílicos (p. ej., PEG4Mal) ayudan a evitar que el fármaco sea bombeado fuera de las células resistentes al cáncer a través de transportadores MDR (resistencia a múltiples fármacos).

En otro aspecto, la presente invención presenta inmunoconjugados que comprenden un anticuerpo anti-VISTA o un fragmento de este, conjugado con un agente terapéutico, tal como un citotoxina, un fármaco (p. ej., un inmunosupresor) o una radiotoxina. En la presente dichos conjugados son llamados "inmunoconjugados". Los inmunoconjugados que incluyen una o más citotoxinas se denominan "inmunotoxinas". Una citotoxina o agente citotóxico incluye cualquier agente que es perjudicial para las células (p. ej., las mata). Los ejemplos incluyen taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidroxi antracina diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol y puromicina y análogos u homólogos de estos. Los agentes terapéuticos también incluyen, por

ejemplo, antimetabolitos (p. ej., metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracil decarbazina), agentes alquilantes (p. ej., mecloretamina, tioepa clorambucilo, melfalán, carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU), ciclotosfamida, busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C y cis-diclorodiamina platino (II) (DDP) cisplatino), antraciclinas (p. ej., daunorrubicina (anteriormente daunomicina) y doxorrubicina), antibióticos (p. ej., dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina y antramicina (AMC)) y agentes antimitóticos (p. ej., vincristina y vinblastina).

Otros ejemplos de citotoxinas terapéuticas que se pueden conjugar con un anticuerpo de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención incluyen duocarmicinas, calicheamicinas, maitansinas y auristatinas y derivados de estas. Un ejemplo de un conjugado de anticuerpo de calicheamicina está comercialmente disponible (Mylotarg™ Wyeth).

Las citotoxinas se pueden conjugar con anticuerpos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención usando la tecnología de enlazadores disponible en la técnica. Los ejemplos de tipos de enlazadores que se ha utilizado para conjugar una citotoxina con un anticuerpo incluyen, de modo no taxativo, hidrazonas, tioéteres, ésteres, disulfuros y enlazadores que contienen péptidos. Se puede elegir un enlazador que es, por ejemplo, susceptible a la escisión mediante pH bajo dentro del compartimiento lisosómico o susceptible a la escisión mediante proteasas, tales como proteasas preferentemente expresadas en el tejido tumoral, por ejemplo, catepsinas (p. ej., las catepsinas B, C, D).

Para un debate adicional sobre los tipos de citotoxinas, enlazadores y métodos para conjugar agentes terapéuticos con anticuerpos, véase también Saito, G. et ál. (2003) *Adv. Drug Deliv. Rev*. 55: 199-215; Trail, P. A. et ál. (2003) *Cancer Immunol. Immunother*. 52:328-337; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Allen, T. M. (2002) *Nat. Rev. Cancer* 2:750-763; Pastan, I. y Kreitman, R. J. (2002) *Curr. Opin. Investig*. Drugs 3: 1089-1091; Senter, P. D. y Springer, C. J. (2001) *Adv. Drug Deliv. Rev*. 53:247-264.

Los anticuerpos de la presente invención se pueden conjugar también con un isótopo radioactivo para generar radiofármacos citotóxicos, también denominados radioinmunoconjugados. Los ejemplos de isótopos radioactivos que se pueden conjugar con anticuerpos para uso de forma terapéutica y de diagnóstico incluyen, de modo no taxativo, yodo 131, indio 111, itrio 90 y lutecio 177. En la técnica se establecen los métodos para preparar radioinmunoconjugados. Los radioinmunoconjugados están comercialmente disponibles, incluidos Zevalin® (BiogenlDEC) y Bexxar®. (Corixa Pharmaceuticals), y métodos similares se pueden utilizar para preparar radioinmunoconjugados usando los anticuerpos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención.

Los anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas y conjugados que los contienen de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención pueden usarse para modificar una respuesta biológica dada, y el resto de fármaco no debe interpretarse como limitado a agentes terapéuticos químicos clásicos. Por ejemplo, el resto de fármaco puede ser una proteína o polipéptido que posea una actividad biológica deseada. Dichas proteínas puede incluir, por ejemplo, una toxina

enzimáticamente activa o fragmento activo de esta, tal como abrina, ricina A, exotoxina de pseudomonas o toxina de difteria; una proteína tal como factor de necrosis tumoral o interferón-γ; o modificadores de la respuesta biológica tales como, por ejemplo, linfocinas, interleucina-1 ("IL-1"), interleucina-2 ("IL-2"), interleucina-6 ("IL-6"), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos ("GM-CSF"), factor estimulante de colonias de granulocitos ("G-CSF") u otros factores de crecimiento.

Las técnicas para conjugar dichos restos terapéuticos a anticuerpos son conocidos, véase, por ej., Arnon et ál., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", en *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld et ál. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et ál., "Antibodies For Drug Delivery", in *Controlled Drug Delivery* (2da ed.), Robinson et ál. (eds.), págs. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", en *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera et ál. (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", en *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin et ál. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), y Thorpe et ál., "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates", *Immunol. Rev.*, 62: 119-58 (1982).

Moléculas biespecíficas

De acuerdo con al menos algunas modalidades, la invención abarca también anticuerpos agonistas anti-VISTA multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos son

anticuerpos monoclonales que tienen especificidades de unión para al menos dos sitios diferentes. En otro aspecto, la presente invención presenta moléculas biespecíficas que comprenden un anticuerpo anti-VISTA o un fragmento de este, de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención. Un anticuerpo de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, o partes de unión al antígeno de este, se pueden derivar o unir a otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína (p. ej., otro anticuerpo o ligando para un receptor) para generar una molécula biespecífica que se une a al menos dos sitios de unión diferentes o moléculas diana. El anticuerpo de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención se puede derivar de hecho o unir a más de una molécula funcional adicional para generar moléculas multiespecíficas que se unen a más de dos sitios de unión diferentes y/o moléculas diana; se pretende también que dichas moléculas multiespecíficas estén comprendidas por la expresión "molécula biespecífica", tal como se utiliza en la presente. Para crear un molécula biespecífica de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, un anticuerpo se puede unir funcionalmente (p. ej., mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a una o más moléculas de unión adicionales, tal como otro anticuerpo, fragmento de anticuerpo, péptido o mimético de unión de manera que da resultado una molécula biespecífica. En determinadas modalidades, una de las especificidades de unión de los anticuerpos biespecíficos es para VISTA y la otra es para cualquier otro antígeno. En determinadas modalidades, los anticuerpos biespecíficos se pueden unir a dos epítopos diferentes de VISTA. Los

anticuerpos biespecíficos también pueden utilizarse para localizar agentes citotóxicos de células que expresan el VISTA. Los anticuerpos biespecíficos pueden prepararse como anticuerpos de longitud completa o fragmentos de anticuerpos. Un anticuerpo biespecífico de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención es un anticuerpo que se puede unir simultáneamente a dos dianas que son de distintas estructuras. Los anticuerpos biespecíficos (bsAb) y los fragmentos de anticuerpos biespecíficos (bsFab) de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención tienen al menos un grupo que se une específicamente a un antígeno de linfocitos B o epítopo y al menos otro grupo que se une específicamente a un conjugado dirigible.

De acuerdo con al menos algunas modalidades, la invención abarca también una proteína de anticuerpo de fusión que es una molécula de unión al antígeno producida de forma recombinante en la que se unen dos o más segmentos de fragmentos de anticuerpo o anticuerpos de cadena simple diferentes con las mismas o distintas especificidades. Se puede producir una variedad de proteínas de anticuerpo de fusión biespecíficas usando ingeniería molecular. En una forma, la proteína del anticuerpo de fusión biespecífica es monovalente, consiste, por ejemplo, en enviado con un único sitio de unión para un antígeno y un fragmento Fab con un único sitio de unión para un segundo antígeno. En otra forma, la proteína del anticuerpo de fusión biespecífica es divalente, consiste, por ejemplo, en una IgG con dos sitios de unión para un antígeno y dos scFv con dos sitios de unión para un segundo antígeno.

La invención abarca anticuerpos manipulados con tres o más sitios de unión a antígenos funcionales, que incluyen "anticuerpos de pulpo" (véase, p. ej. US 2006/0025576A1), y "FAb de acción dual" o anticuerpos "DAF" que comprenden un sitio de unión a antígenos que se une a VISTA, así como también otro antígeno diferente (véase, p. ej. US 2008/0069820). Por consiguiente, la presente invención incluye moléculas biespecíficas que comprende al menos una primera especificidad de unión para VISTA y una segunda especificidad de unión para un segundo epítopo diana. De acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, el segundo epítopo diana es un receptor Fc, por ejemplo, FcyRI humano (CD64) o un receptor FcαR humano (CD89). Por lo tanto, la invención incluye moléculas biespecíficas capaces de unirse tanto a células efectoras que expresan FcyR, FcαR o FcsR (por ejemplo, monocitos, macrófagos o células polimorfonucleares (PMN)) como a células diana que expresan VISTA, respectivamente. Estas células biespecíficas dirigen las células que expresan VISTA y desencadenan actividades celulares efectoras mediadas por el receptor FC tales como fagocitosis de células que expresan VISTA, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), liberación de citocinas o generación de anión superóxido.

De acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención en las que la molécula biespecífica es multiespecífica, la molécula puede incluir también una tercera especificidad de unión, además de una especificidad de unión a anti-Fc. En una modalidad, la tercera especificidad de unión es una parte del factor antimejoramiento (EF), por ejemplo, una molécula que se une a una proteína de superficie implicada en la actividad

citotóxica y por lo tanto aumenta la respuesta inmunitaria contra la célula diana.

La "parte del factor antimejoramiento" puede ser un anticuerpo, fragmento de anticuerpo funcional o un ligando que se une a una molécula dada, por ejemplo, un antígeno o un receptor, y por lo tanto provoca un mejoramiento del efecto de los determinantes de unión para el receptor Fc o antígeno de célula diana. La "parte del factor antimejoramiento" se puede unir a un receptor Fc o un antígeno de célula diana. De manera alternativa, la parte del factor antimejoramiento puede unirse a una entidad que es diferente a la entidad a la cual se unen las primeras y segundas especificidades de unión. Por ejemplo, la parte del factor antimejoramiento pueden unirse al linfocito T citotóxico (p. ej., mediante CD2, CD3, CD8, CD28, CD4, CD40, ICAM-1 u otra célula inmunitaria que provoca una mayor respuesta inmunitaria contra la célula diana).

De acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, las moléculas biespecíficas comprenden como una especificidad de unión al menos un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo de este, que incluye, por ejemplo, un Fab, Fab', F(ab')2, Fv, o Fv de cadena simple. El anticuerpo también puede ser un dímero de cadena ligera o cadena pesada o cualquier fragmento mínimo de este tal como un Fv o una construcción de cadena simple como se describe en Ladner et ál. La patente estadounidense n.º 4,946,778, cuyo contenido se incorpora de forma expresa mediante esta referencia.

En una modalidad, la especificidad de unión para un receptor Fcγ se proporciona por un anticuerpo monoclonal, cuya unión no está bloqueada por la inmunoglobulina humana G (IgG). Tal

como se utiliza en la presente, la expresión "receptor IgG" hace referencia a cualquiera de los ocho genes de cadena γ ubicados en el cromosoma 1. Estos genes codifican un total de doce membranas o isoformas de receptores solubles que se agrupan en tres clases de receptores Fcγ: FcγRI (CD64), FcγRII(CD32), y FcγRIII (CD16). En una modalidad preferida, el receptor Fcγ es un FcγRI de alta afinidad humano. El FcγRI humano es una molécula de 72 kDa, que muestra alta afinidad para la IgG monomérica. La producción y caracterización de determinados anticuerpos monoclonales anti-Fcγ y preferidos se describe en Fanger et ál., en la publicación PCT WO 88/00052 y en la patente estadounidense n.º 4,954,617, cuyas indicaciones se incorporan en su totalidad mediante esta referencia. Estos anticuerpos se unen a un epítopo de FcγRI, FcγRII o FcγRIII en un sitio que es distinto del sitio de unión a Fey del receptor y, por lo tanto, su unión no se bloquea sustancialmente por los niveles fisiológicos de la IgG. Anticuerpos anti-FcγRI conocidos incluyen mAb 22, mAb 32, mAb 44, mAb 62 y mAb 197. El hibridoma que produce mAb 32 está disponible a través de la *American Type Culture Collection* (Colección de Cultivos Tipo de Estados Unidos), n.º de acceso a GenBank HB9469. En otras modalidades, el anticuerpo del receptor anti-Fcγ es una forma humanizada del anticuerpo monoclonal 22 (H22). La producción y caracterización del anticuerpo 22 se describe en Graziano, R.F. et ál. (1995) *J. Immunol.* 155 (10): 4996-5002 y la publicación PCT WO 94/10332. El anticuerpo H22 que produce la línea celular se deposita en la *American Type Culture Collection* con el nombre HA022CLI y tiene el n.º de acceso CRL 11177.

En incluso otras modalidades, la especificidad de unión para un receptor Fc se proporciona por un anticuerpo que se une a un receptor de IgA humana, por ejemplo, un receptor Fc-α (Fc αRI(CD89)), cuya unión no se bloquea preferentemente mediante la inmunoglobulina A (IgA) humana. La expresión "receptor de IgA" pretende incluir el producto génico de un gen a (FcαRI) ubicado en el cromosoma 19. Este gen es conocido por codificar varias isoformas transmembrana alternativamente empalmadas de 55 a 10 kDa. FcαRI (CD89) se expresa de forma constitutiva en monocitos/macrófagos, granulocitos eosinofílicos y neutrofílicos, pero no en poblaciones de células no efectoras. Fc αRI tiene afinidad media (aproximadamente $5X10^{-7}$ M^{-1}) para IgA1 e IgA2, la cual aumenta tras la exposición a citocinas tales como G-CSF o GM-CSF (Morton, H. C. et ál. (1996) *Critical Reviews in Immunology* 16:423-440). Se identificaron cuatro anticuerpos monoclonales específicos para FcαRI identificados como A3, A59, A62 y A77, que se unen a FcαRI fuera del dominio de unión al ligando de IgA (Monteiro, R. C. et ál. (1992) *J. Immunol*. 148: 1764).

Si bien se prefieren los anticuerpos monoclonales humanos, se pueden emplear otros anticuerpos en las moléculas biespecíficas que, de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, son anticuerpos monoclonales humanizados, quiméricos y murinos. Las moléculas biespecíficas de la presente invención se pueden preparar conjugando las especificidades de unión de constituyentes, por ejemplo, la especificidad de unión de anti-FcR y anti-VISTA usando los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la especificidad de unión de cada molécula biespecífica se puede generar por separado y luego conjugarse

entre sí. Cuando las especificidades de unión son proteínas o péptidos, es posible utilizar una variedad de agentes de acoplamiento o reticulación para la conjugación covalente. Los ejemplos de agentes de reticulación incluyen la proteína A, carbodiimida, N-succinimidil-S-acetil-tioacetato (SATA), 5,5'-ditiobis(ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB), o-fenilenedimaleimida (oPDM), N-succinimidyi-3-(2-piridild-itio propionato (SPDP) y sulfosuccinimidil 4-(N-maleimidometil) ciclohaxano-l-carboxilato (sulfo-SMCC) (véase, p. ej., Karpovsky et ál. (1984) *J. Exp. Med*. 160: 1686; Liu, M A et ál. (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:8648). Otros métodos incluyen aquellos que se describen en Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132; Brennan et ál. (1985) *Science* 229:81-83), y Glennie et ál. (1987) *J. Immunol*. 139: 2367-2375). Los agentes de conjugación preferidos son SATA y sulfo-SMCC, ambos disponibles a través de Pierce Chemical Co. (Rockford, Il.). Cuando los restos de unión son anticuerpos, estos se pueden conjugar mediante la unión de sulfidrilo de las regiones bisagra de extremo C de las dos cadenas pesadas. En una modalidad particularmente preferida, la región bisagra se modifica para que contenga un número impar de residuos de sulfidrilo, preferentemente uno, antes de la conjugación.

De manera alternativa, ambas especificidades de unión pueden codificarse en el mismo vector y expresarse y ensamblarse en la misma célula hospedadora. Este método es particularmente útil cuando la molécula biespecífica es un mAbXmAb, mAbXFab, FabXF(ab')2 o proteína de fusión XFab del ligando. Una molécula biespecífica de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención puede ser una molécula de cadena

simple que comprende un anticuerpo de cadena simple y un determinante de unión o una molécula biespecífica de cadena simple que comprende dos determinantes de unión. Las moléculas biespecíficas pueden comprender al menos dos moléculas de cadena simple. Los métodos para preparar las moléculas biespecíficas se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense n.° 5,260,203; la patente estadounidense n.° 5,455,030; la patente estadounidense n.° 4,881,175; la patente estadounidense n.° 5,132,405; la patente estadounidense n.° 5,091,513; la patente estadounidense n.° 5,476,786; la patente estadounidense n.° 5,013,653; la patente estadounidense N° 5,258,498; y patente estadounidense n.° 5,482,858.

Las técnicas para realizar anticuerpos multiespecíficos incluyen, de modo no taxativo, expresión conjunta recombinante de dos pares de cadena pesada-cadena ligera de inmunoglobulina con diferentes especificidades (ver Milstein y Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829, y Traunecker et ál., *EMBO J.* 10: 3655 (1991)), y modificación de "botón en ojal" (véase, p. ej., la patente estadounidense n.° 5,731,168). También es posible producir anticuerpos multiespecíficos mediante la modificación de efectos de direccionamiento electroestático para crear moléculas heterodiméricas de Fc de anticuerpos (WO 2009/089004A1); intercambio controlado de grupo Fab (véase Labrijn et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110(13):5145-50 (2013)); reticulación de dos o más anticuerpos o fragmentos (véase, p. ej., patente estadounidense n.° 4,676,980, y Brennan et ál., *Science*, 229: 81 (1985)), el uso de cremalleras de leucina para producir anticuerpos biespecíficos (véase, por ejemplo,

Kostelny et ál., J. Immunol. 148(5): 1547-1553 (1992)), el uso de tecnología de "diacuerpo" para elaborar fragmentos de anticuerpos biespecíficos (véase, por ejemplo, Hollinger et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, 90:6444-6448 (1993)); y el uso de dímeros Fv de cadena simple (sFv) (véase, p. ej. Gruber et ál., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); y la preparación de anticuerpos triespecíficos tal como se describió, por ejemplo, en Tutt et ál. *J. Immunol*. 147: 60 (1991).

La unión de las moléculas biespecíficas a sus dianas específicas se puede confirmar mediante, por ejemplo, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), radioinmunoensayo (RIA), análisis de FACS, bioensayo (por ejemplo, inhibición de crecimiento), o mediante ensayo de inmunotransferencia. Cada uno de estos ensayos generalmente detecta la presencia de complejos de proteína-anticuerpo de interés particular al emplear un reactivo marcado (por ejemplo, un anticuerpo) específico para el complejo de interés. Por ejemplo, los complejos de FcR-anticuerpo pueden detectarse usando, por ejemplo, un anticuerpo ligado a enzimas o fragmento de anticuerpo que reconoce y se une específicamente a los complejos de anticuerpo-FcR. De manera alternativa, los complejos se pueden detectar utilizando cualquiera de una variedad de imnunoensayos. Por ejemplo, el anticuerpo puede estar marcado de forma radioactiva, y se puede utilizar en un radioinmunoensayo (RIA) (ver, por ejemplo, Weintraub, B., *Principles of Radioimmunoassays*, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, Marzo, 1986, el cual se incorpora a la presente mediante referencia). El isótopo radioactivo se

puede detectar mediante tales medios como el uso de un contador γ o un contador de centelleo o mediante autoradiografía.

USOS DE ANTICUERPOS ANTAGONISTAS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Inmunoterapia para el cáncer

A diferencia de las terapias dirigidas a tumores que tienen el objetivo de inhibir las vías moleculares que son fundamentales para el crecimiento y desarrollo tumoral, y/o la reducción de células tumorales, la inmunoterapia para el cáncer tiene la finalidad de estimular el propio sistema inmunitario del paciente para eliminar las células cancerosas que proporcionan destrucción tumoral prolongada. Se pueden utilizar diversos enfoques en la inmunoterapia para el cáncer, entre ellos están las vacunas terapéuticas para el cáncer que inducen respuestas de células T específicas para el tumor y anticuerpos inmunoestimuladores (es decir, antagonistas de receptores inhibidores = puntos de control del sistema inmunitario) para quitar las vías inmunosupresoras.

Las respuestas clínicas con la terapia dirigida o terapias contra el cáncer convencionales tienden a ser temporales ya que las células cancerosas desarrollan resistencia y se produce la recurrencia del tumor. No obstante, el uso clínico de la inmunoterapia para el cáncer en los últimos años ha demostrado que este tipo de terapia puede tener respuestas clínicas durables, lo que muestra un enorme impacto en la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, aunque las respuestas son a largo plazo, solo una pequeña cantidad de

pacientes responden (al contrario que la terapia convencional o dirigida, donde una gran cantidad de pacientes responden pero las respuestas son temporales).

Cuando se detecta un tumor de forma clínica, este ya ha evadido el sistema de defensa inmunitario al adquirir propiedades inmunoresistentes e inmunosupresoras y al crear un entorno tumoral inmunosupresor a través de diversos mecanismos y una variedad de células inmunitarias. Por lo tanto, en la inmunoterapia para el cáncer es cada vez más claro que es necesaria una combinación de terapias para determinar la eficacia clínica.

Los enfoques de combinación son necesarios y se espera que aumenten la cantidad de pacientes que se benefician de la inmunoterapia y expande la cantidad y tipos de cánceres que responden, expandiendo las indicaciones del posible cáncer para agentes de puntos de control más allá de las indicaciones iniciales que muestran actualmente la eficacia del bloqueo de los puntos de control del sistema inmunitario como monoterapia. La combinación de enfoques inmunomoduladores pretende maximizar los resultados y superar los mecanismos de resistencia de la mayoría de los tumores a un único enfoque. Por lo tanto, los tumores que se identifican tradicionalmente como no inmunogénicos pueden volverse probablemente inmunogénicos y responden a la inmunoterapia a través de la coadministración de terapias proinmunogénicas diseñadas para aumentar las respuestas inmunitarias antitumorales del paciente. Los posibles agentes cebadores se detallan en la presente más adelante.

La base científica subyacente para el drástico aumento de la eficacia de la terapia de combinación afirma que el bloqueo

de los puntos de control del sistema inmunitario como una monoterapia inducirá las regresiones tumorales solamente cuando haya una respuesta inmunitaria antitumoral fuerte preexistente que se "desencadene" cuando se bloquea la vía. De acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, los anticuerpos específicos para VISTA, fragmentos de anticuerpos, conjugados y composiciones que los comprenden, se utilizan para el tratamiento de todos los tipos de cáncer en la inmunoterapia para el cáncer en la terapia de combinación.

El término "tratamiento", tal como se utiliza en la presente, hace referencia al tratamiento terapéutico y las medidas preventivas o profilácticas, que en este Ejemplo se refieren al tratamiento de efectos secundarios inflamatorios del cáncer; sin embargo, también se describirán a continuación, los usos de anticuerpos y composiciones farmacéuticas que se proporcionan también para el tratamiento de enfermedades infecciosas, sepsis, y/o afecciones autoinmuntarias, y/o para inhibir una activación inmunitaria no deseada que permite la terapia génica. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que padecen cáncer así como aquellos en los cuales se debe prevenir el cáncer. Por lo tanto, el mamífero a ser tratado en la presente puede haber sido diagnosticado como portador de un cáncer o puede estar predispuesto o ser propenso al cáncer. Tal como se utiliza en la presente, la expresión "que trata" hace referencia a prevenir, retrasar la aparición, curar, revertir, atenuar, aliviar, minimizar, suprimir, detener los efectos nocivos o estabilizar los síntomas discernibles de las enfermedades, trastornos o afecciones cancerosas descritas anteriormente. Esto también

incluye la gestión del cáncer como se describió anteriormente. Se entiende por "gestionar" que se reduce la gravedad de la enfermedad, se reduce la frecuencia de los episodios de la enfermedad, se reduce la duración de dichos episodios, se reduce la gravedad de dichos episodios, se enlentece/reduce el crecimiento o proliferación celular del cáncer, se enlentece el avance de al menos un síntoma, se mejora al menos un parámetro físico medible y similares. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VISTA inmunoestimuladores deberían promover la inmunidad de las células T o células citolíticas naturales o citocinas con las células diana, por ejemplo, cáncer, células infectadas o patógenas y, de este modo tratar el cáncer o las enfermedades infecciosas reduciendo las células implicadas en la afección. Los anticuerpos anti-VISTA agonistas deberían reducir la actividad de los células T o células citolíticas naturales y/o la secreción de las citocinas proinflamatorias que están implicadas en la patología de la enfermedad de alguna enfermedad inmunitaria tal como las afecciones autoinmuntarias, inflamatorias o alérgicas y de esta manera tratar o aliviar la patología de la enfermedad y la destrucción tisular que se puede asociar con dichas afecciones (p. ej., la destrucción articular asociada con las afecciones de la artritis reumatoide).

Un "mamífero", a los efectos de tratamiento, hace referencia a cualquier animal clasificado como mamífero, lo que incluye humanos, animales domésticos y de granja y animales de zoológico, de deporte o mascotas, tales como perros, caballos, gatos, vacas, etc. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Preferentemente el mamífero es un ser humano

que está diagnosticado con uno de la enfermedad, trastorno o afecciones descritas anteriormente o, de manera alternativa, alguien que está predispuesto a al menos un tipo de cáncer.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del agente de acuerdo con la presente invención que es eficaz para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero. Los agentes terapéuticos de la presente invención pueden proporcionarse al sujeto solo o como parte de una composición farmacéutica donde estos se mezclan con un portador farmacéuticamente aceptable.

Un anticuerpo anti-VISTA, un fragmento, un conjugado de este como se describe en la presente y/o una composición farmacéutica que los comprende, de acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención se pueden administrar también en terapia de combinación, es decir, combinados con otros agentes potenciadores y/u otras terapias. De acuerdo con al menos algunas modalidades, el anticuerpo anti-VISTA podría utilizarse en combinación con cualquiera de los tratamientos para el cáncer de atención médica estándar conocido en la técnica (como se puede encontrar, por ejemplo, en http://www.cancer.gov/cancertopics).

Por ejemplo, la terapia de combinación puede incluir un anticuerpo anti-VISTA, un fragmento, un conjugado de este y/o composición farmacéutica que los comprende, combinado con al menos un agente modulador inmunitario o terapéutico adicional, otros compuestos o inmunoterapias o estrategia estimuladora inmunitaria, como se describe en la presente.

Los anticuerpos anti-VISTA antagonistas se pueden usar en combinación con anticuerpos agonistas que se dirigen a puntos

de control inmunitarios que incluyen mAb anti-CTLA4, tales como ipilimumab, tremelimumab; anti-PD-1 tales como nivolumab BMS-936558/ MDX-1106/ONO-4538, AMP224, CT-011, MK-3475, antagonistas anti-PDL-1 tales como BMS-936559/ MDX-1105, MEDI4736, RG-7446/MPDL3280A; Anti-LAG-3 tales como IMP-321), anti-TIM-3, anti-BTLA, anti-B7-H4, anti-B7-H3,; anticuerpos agonistas que se dirigen a proteínas inmunoestimulantes, que incluyen mAb anti-CD40 tales como CP-870,893, lucatumumab, dacetuzumab; mAb anti-CD137 tales como BMS-663513 urelumab, PF-05082566; mAb anti-OX40, tales como anti-OX40; mAb anti-GITR tales como TRX518; mAb anti-CD27, tales como CDX-1127; y mAb anti-ICOS.

Las citocinas son mensajeros moleculares que permiten que las células del sistema inmunitario se comuniquen entre sí para generar una respuesta coordinada, potente pero autolimitada para un antígeno diana. Las terapias a base de citocinas representan un intento directo de estimular el sistema inmunitario del propio paciente para rechazar el cáncer. El creciente interés en las últimas dos décadas por aprovechar el sistema inmunitario para erradicar el cáncer ha ido acompañado por esfuerzos intensificados por caracterizar citocinas y explotar sus amplias redes de señalización para desarrollar tratamientos para el cáncer. Las citocinas estimulan directamente las células efectoras inmunitarias y las células estromales en el sitio del tumor y mejoran el reconocimiento de células tumorales mediante células efectoras citotóxicas. Los numerosos estudios del modelo tumoral en animales han demostrado que las citocinas tienen una amplia actividad antitumoral y esto se ha traducido en una cantidad de enfoques a base de citocinas para la terapia

para el cáncer (Lee y Margolin 2011, *Cancers* 3(4):3856-93). Una cantidad de citocinas se encuentran en desarrollo preclínico o clínico como agentes que potencial las respuestas inmunitarias antitumorales para la inmunoterapia para el cáncer, que incluyen entre otros: IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18 e IL-21, IL-23, IL-27, GM-CSF, IFNα (interferón α), IFNβ, e IFNγ.

Los anticuerpos anti-VISTA antagonistas y composiciones farmacéuticas que los contienen también se pueden administrar junto con otros compuestos o inmunoterapias. Por ejemplo, la terapia de combinación puede incluir un compuesto de la presente invención combinado con al menos un agente modulador inmunitario o terapéutico adicional, o estrategia inmunoestimulante, que incluye, de modo no taxativo, vacunas para tumores, terapia adoptiva de células T, reducción de Treg, anticuerpos (p. ej., bevacizumab, Erbitux), péptidos, pepticuerpos, pequeñas moléculas, agentes quimioterapéuticos tales como agentes citotóxicos y citoestáticos (p. ej., paclitaxel, cisplatino, vinorelbina, docetaxel, gemcitabina, temozolomida, irinotecán, 5FU, carboplatino), modificadores inmunológicos tales como interferones e interleucinas, anticuerpos inmunoestimulantes, hormonas del crecimiento u otras citocinas, ácido fólico, vitaminas, minerales, inhibidores de la aromatasa, iARN, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la proteasoma y demás.

De acuerdo con al menos algunas modalidades, las células inmunitarias, preferentemente las células T, se pueden poner en contacto in vivo o ex vivo con los agentes terapéuticos para modular las respuestas inmunitarias. Las células T puestas en contacto con los agentes terapéuticos pueden ser

cualquier célula que expresa el receptor de células T, que incluye los receptores de células T α/β e γ/δ. Las células T incluyen todas las células que expresan CD3 que incluyen subconjuntos de células T que también expresan CD4 y CDS. Las células T incluyen células de memoria y sin tratamiento y células efectoras tales como CTL. Las células T incluyen también células tales como las células Th1, Tel, Th2, Th2, Th3, Thl7, Th22, Treg y Trl. Las células T incluyen también células citolíticas naturales y clases similares únicas del linaje de células T.

USO DE ANTICUERPOS ANTI-VISTA AGONISTAS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE

De acuerdo con al menos algunas modalidades, los anticuerpo de anti-VISTA, fragmentos, conjugados de estos o una composición farmacéutica que los comprende, como se describe en la presente, que funcionan como agentes terapéuticos que estimulan el VISTA, se pueden utilizar para tratar una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario.

Opcionalmente, la afección relacionada con el sistema inmunitario comprende una afección relacionada con la inmunidad, enfermedades autoinmunitarias como se menciona en la presente, rechazo al trasplante y la enfermedad de injerto contra hospedador y/o para bloquear o promover la estimulación del sistema inmunitario mediada por VISTA, enfermedades relacionadas con la inmunidad como se menciona en la presente y/o para la inmunoterapia (promoción o inhibición de la estimulación del sistema inmunitario).

Opcionalmente la afección inmunitaria se selecciona de la enfermedad autoinmunitaria, el rechazo al trasplante, enfermedad inflamatoria, afección alérgica o enfermedad de injerto contra hospedador. Opcionalmente el tratamiento se combina con otro resto útil para tratar la afección relacionada con la inmunidad.

Por lo tanto, el tratamiento de la esclerosis múltiple mediante el uso de agentes de acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención se puede combinar con, por ejemplo, cualquier agente terapéutico conocido o método para tratar la esclerosis múltiple, opcionalmente como se describe en la presente.

Por lo tanto, el tratamiento de la artritis reumatoide u otra afección artrítica, mediante el uso de anticuerpos agonistas se puede combinar con, por ejemplo, cualquier agente terapéutico conocido o método para tratar la artritis reumatoide, opcionalmente como se describe en la presente.

Por lo tanto, el tratamiento de IBD mediante el uso de anticuerpos agonistas se puede combinar con, por ejemplo, cualquier agente terapéutico conocido o método para tratar la IBD, opcionalmente como se describe en la presente.

Por lo tanto, el tratamiento de psoriasis mediante el uso de anticuerpos agonistas se puede combinar con, por ejemplo, cualquier agente terapéutico conocido o método para tratar la psoriasis, opcionalmente como se describe en la presente.

Por lo tanto, el tratamiento de diabetes tipo 1 mediante el uso de anticuerpos agonistas se puede combinar con, por ejemplo, cualquier agente terapéutico conocido o método para tratar la diabetes tipo 1, opcionalmente como se describe en la presente.

Por lo tanto, el tratamiento de uveítis mediante el uso de anticuerpos agonistas se puede combinar con, por ejemplo, cualquier agente terapéutico conocido o método para tratar la uveítis, opcionalmente como se describe en la presente.

Por lo tanto, el tratamiento de psoriasis mediante el uso de anticuerpos agonistas se puede combinar con, por ejemplo, cualquier agente terapéutico conocido o método para tratar la psoriasis, opcionalmente como se describe en la presente.

Por lo tanto, el tratamiento del síndrome de Sjögren mediante el uso de anticuerpos agonistas se puede combinar con, por ejemplo, cualquier agente terapéutico conocido o método para tratar el síndrome de Sjögren, opcionalmente como se describe en la presente.

Por lo tanto, el tratamiento de lupus eritematoso sistémico mediante el uso de anticuerpos agonistas se puede combinar con, por ejemplo, cualquier agente terapéutico conocido o método para tratar el lupus eritematoso sistémico, opcionalmente como se describe en la presente.

Por lo tanto, el tratamiento de GVHD mediante el uso de anticuerpos agonistas se puede combinar con, por ejemplo, cualquier agente terapéutico conocido o método para tratar la GVHD, opcionalmente como se describe en la presente.

Entonces, el tratamiento de infección crónica o aguda y/o hepatotoxicidad asociada con esta, por ejemplo hepatitis, mediante el uso de anticuerpos agonistas se puede combinar con, por ejemplo, cualquier agente terapéutico conocido o método para tratar infección crónica o aguda y/o hepatotoxicidad asociada con esta, opcionalmente como se describe en la presente.

En las terapias descritas anteriormente, se le administrará preferentemente a un sujeto con una de las afecciones inflamatorias o autoinmuntarias mencionadas anteriormente u otra un anticuerpo anti-VISTA inmunoinhibidor descrito en la presente o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con la invención, cuyo anticuerpo imita o agoniza al menos un efecto mediado por VISTA sobre la inmunidad, por ejemplo, suprime las células T citotóxicas o la actividad de las células citolíticas naturales y/o la producción de citocinas proinflamatorias que están implicadas en la patología de la enfermedad, evitando o aliviando así los síntomas de la enfermedad y provocando potencialmente una remisión prolongada de la enfermedad, por ejemplo, debido a la inducción de Treg que logran la tolerancia a las células T o la inmunosupresión prolongada.

Los agentes terapéuticos y/o una composición farmacéutica que los comprende, como se menciona en la presente, de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención, se pueden administrar como el ingrediente activo solo o junto con otros fármacos en tratamientos inmumoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención del rechazo crónico o agudo de aloinjerto o xenoinjertos o trastornos autoinmuntarios o inflamatorios, o para inducir la tolerancia.

USO DE ANTICUERPOS ANTI-VISTA AGONISTAS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN PARA EL TRATAMIENTO DE SEPSIS

De acuerdo con al menos algunas modalidades, los anticuerpos VISTA, fragmentos, conjugados de estos y/o una composición farmacéutica como se describe en la presente se pueden

utilizar para tratar la sepsis. La sepsis es una complicación potencialmente mortal de una infección. La sepsis representa un síndrome clínico complejo que se desarrolla cuando la respuesta del hospedador inicial contra una infección se amplía o desregula inadecuadamente, volviéndose dañina para el hospedador. La fase hiperinflamatoria inicial ("tormenta de citocinas"») en la sepsis va seguida por un estado de inmunosupresión (Hotchkiss et ál 2013 *Lancet Infect*. Dis. 13:260-268). Esta última fase de inmunidad deteriorada, denominada también "inmunoparálisis" se manifiesta en la imposibilidad de eliminar la infección primaria, la reactivación de virus tales como el VHS y el citomegalovirus, y el desarrollo de infecciones nuevas secundarias, a menudo con organismos que no son particularmente virulentos para el paciente inmunocompetente. La gran mayoría de los pacientes sépticos en la actualidad sobrellevan su lesión hiperinflamatoria inicial solamente para terminar en la unidad de cuidados intensivos con disfunción multiorgánica inducida por sepsis durante días hasta semanas posteriores. La inmunosupresión inducida por sepsis se reconoce cada vez más como la disfunción inmunitaria principal en estos pacientes vulnerables. La eliminación de patógenos deteriorados luego de la infección primaria y/o la susceptibilidad a las infecciones secundarias contribuye con altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con la sepsis.

De acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención, se proporciona el uso de una combinación de agentes terapéuticos y/o una composición farmacéutica que los

comprende, como se menciona en la presente, y un agente terapéutico conocido eficaz para tratar la sepsis.

De acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención, se proporciona el uso de una combinación de agentes terapéuticos y/o una composición farmacéutica que los comprende, como se menciona en la presente, se puede combinar con el tratamiento estándar o nuevos tratamientos para la sepsis, con terapias que bloquean la tormenta de citocinas en la fase hiperinflamatoria inicial de la sepsis y/o con terapias que tienen efecto inmunoestimulador con el fin de superar la fase de inmunosupresión inducida por la sepsis.

La combinación con tratamientos estándar para la sepsis, según lo recomendado por la "International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock" (Directrices internacionales para la gestión de la sepsis grave y choque séptico) (Dellinger et ál 2013 *Intensive Care Med* 39: 165-228), algunas de las cuales se describen a continuación.

1. Los antibióticos de amplio espectro que tienen actividad contra todos los patógenos probables (bacterianos y/o fúngicos, el tratamiento comienza cuando se diagnostica la sepsis, pero el patógeno específico no se identifica), ejemplo Cefotaxima (Claforan®), Ticarcilina y clavulanato (Timentin®), Piperacilina y tazobactam (Zosyn®), Imipenem y cilastatina (Primaxin®), Meropenem (Merrem®), Clindamicina (Cleocina), Metronidazol (Flagyl®), Ceftriaxona (Rocephin®), Ciprofloxacina (Cipro®), Cefepima (Maxipime®), Levofloxacina (Levaquin®), Vancomicina o cualquier combinación de los fármacos enumerados.

2. Vasopresores: Norepinefrina, Dopamina, Epinefrina, vasopresina de ejemplo

3. Esteroides: ejemplo: Hidrocortisona, Dexametasona, o Fludrocortisona, terapia intravenosa o de otro modo inotrópica: Dobutamina de ejemplo para pacientes con sepsis con disfunción del miocardio

4. Proteína C activada humana recombinante (rhAPC), tal como la drotrecogina alfa (activada) (DrotAA).

5. Los bloqueadores β reducen adicionalmente la inflamación local y sistémica.

6. Intervenciones metabólicas tales como piruvato, succinato o sustituciones de dosis elevada de insulina.

USO DE ANTICUERPOS ANTI-VISTA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN PARA REDUCIR LA ACTIVACIÓN INMUNITARIA NO DESEADA QUE SIGUE A LA TERAPIA CELULAR O GÉNICA O TRASPLANTE

Como se usa en la presente el término "terapia génica" comprende cualquier tipo de terapia génica, terapia génica mediada por vector, transferencia génica, transferencia génica mediada por virus y además comprende determinadas terapias celulares, por ejemplo, terapias celulares CAR T y CAR NK. De acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención, los anticuerpos anti-VISTA, un fragmento, un conjugado de estos y/o composiciones farmacéuticas como se describe en la presente, se dirigen a VISTA y tienen actividad inhibidora en las respuestas inmunitarias, podrían usarse como agentes terapéuticos para reducir la activación inmunitaria no deseada que sigue a la terapia génica o celular utilizada para el tratamiento de diversas enfermedades genéticas. Sin ánimo de limitarnos a una única teoría, dichos anticuerpos tienen actividad inhibidora tipo VISTA en las respuestas inmunitarias y/o mejoran la actividad

inhibidora inmunitaria de VISTA, opcionalmente mediante la inhibición de células T patógenas y/o células citolíticas naturales.

Muchos productos de la terapia génica para el tratamiento de enfermedades genéticas se encuentran actualmente en ensayos clínicos. Los estudios recientes documentan éxito terapéutico para varias enfermedades genéticas que usan vectores de la terapia génica. Las estrategias de la terapia génica se caracterizan por 3 elementos fundamentales, el gen que se transferirá, el tejido diana en el cual se introducirá el gen, y el vector (vehículo de suministro de genes) utilizado para facilitar el ingreso del gen en el tejido diana. La gran mayoría de los ensayos clínicos de la terapia génica han explotado vectores virales como vehículos de administración muy eficientes, que incluyen retrovirus, lentivirus, adenovirus, virus asociados con el adenovirus, virus pseudotipo y virus del herpes simple. Sin embargo, las interacciones entre el sistema inmunitario humano y todos los componentes de los vectores de la terapia génica parecen representar una de las limitaciones principales a la eficacia terapéutica de larga duración. Los estudios humanos han mostrado que la probabilidad de una respuesta inmunitaria del hospedador con respecto al vector viral es alta. Dichas respuestas inmunitarias al virus o el propio producto transgénico, que provoca la formación de anticuerpos neutralizantes y/o la destrucción de células transductoras mediante células citotóxicas, pueden interferir en gran medida con la eficacia terapéutica (Seregin y Amalfitano 2010 *Viruses* 2:2013; Mingozzi y High 2013 Blood 122:23; Masat et ál 2013 *Discov Med*. 15:379). Por lo tanto, desarrollar

estrategias para eludir las respuestas inmunitarias y facilitar la expresión a largo plazo de las proteínas terapéuticas transgénicas es uno de los principales retos para el éxito de la terapia génica en la clínica.

Los factores que influyen la respuesta inmunitaria contras las proteínas transgénicas codificadas por vectores virales incluyen la vía de administración, la dosis del vector, la inmunogenicidad de la proteína transgénica, el estado inflamatorio del hospedador y el serotipo de la cápside. Se cree que estos factores influyen en la inmunogenicidad al desencadenar la inmunidad innata, la producción de citocinas, la maduración APC, la presentación de antígenos y, en última instancia, el cebado de células T sin tratar en efectores funcionales (Mingozzi y High 2013 *Blood* 122:23). Por lo tanto, la idea para moderar la activación inmunitaria al interferir con estos mecanismos surgió lógicamente con el objetivo de inducir una inmunosupresión a corto plazo, evitar la sensibilización inmunitaria temprana que sigue a la administración de vectores y promueve la tolerancia a largo plazo.

Como una estrategia para inhibir la activación inmunitaria no deseable que sigue a la terapia génica, particularmente luego de múltiples inyecciones, se evaluó el tratamiento de inmunomodulación al dirigir dos puntos de control no redundantes de la respuesta inmunitaria en el momento del suministro del vector en modelos animales. Los estudios de las respuestas inmunitarias mediadas por vectores tras la instalación del vector adenoviral en el pulmón en ratones o monos mostraron que el tratamiento temporal con anticuerpo anti-CD40L conduce a la supresión de las respuestas

inmunitarias inducidas con adenovirus; por consiguiente, se les podría administrar a los animales vectores del adenovirus. El tratamiento corto con este Ab provocó efectos a largo plazo en las funciones inmunitarias y prolongó la inhibición de la respuesta humoral específica para el adenovirus más allá del tiempo en que los efectos del Ab no yo resultaron más significativos, que señalan al potencial terapéutico en el bloqueo de esta vía coestimuladora como un régimen inmunomodulador para permitir la administración de vectores de transferencia genética (Scaria et ál. 1997 *Gene Ther*. 4: 611; Chirmule et ál 2000 *J. Virol*. 74: 3345). Otros estudios mostraron que la coadministración de CTLA4-Ig y un Ab anti-CD40L cerca del momento de la administración de vectores primarios disminuyó las respuestas inmunitarias para el vector, prolongó la expresión génica mediada por adenovirus a largo plazo y permitió la transferencia genética mediada por adenovirus secundaria, incluso luego que los efectos inmunosupresores de estos agentes ya no estaban presentes, lo que indica que puede resultar posible obtener persistencia así como también la transferencia genética mediada por adenovirus secundaria con terapias inmunosupresoras temporales (Kay et ál 1997 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94:4686). En otro estudio, la administración similar de CTLA4-Ig y un Ab anti-CD40L detuvo la formación de Ab neutralizantes contra el vector y permitió la expresión de transferencia genética, siempre que el tratamiento se administrara durante cada inyección de transferencia genética (Lorain et ál 2008 *Molecular Therapy* 16:541). Además, la administración de CTLA4-Ig a los ratones, incluso como única administración, provocó la supresión de las respuestas

inmunitarias y prolongó la expresión transgénica en punto de tiempo tempranos (Adriouch et ál 2011 *Front. Microbiol*. 2: 199). Sin embargo, el CTLA4-Ig solo no fue suficiente para eliminar las respuestas inmunitarias contra el producto transgénico. El tratamiento combinado que dirige dos puntos de control del sistema inmunitario con CTLA4-Ig y PD-L1 o PDL-2 provocó mejora sinérgica de la tolerancia transgénica en puntos de tiempo posteriores, al dirigir probablemente dos mecanismos no redundantes de inmunomodulación, lo que provoca persistencia transgénica y expresión a largo plazo (Adriouch et ál 2011 *Front. Microbiol*. 2: 199).

De acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención, los agonistas de la presente se pueden usar para superar la limitación de respuestas inmunitarias a terapia génica, se podrían usar para reducir la activación inmunitaria no deseada que sigue a la terapia génica solos o con otros activos. Los enfoques actuales incluyen la exclusión de pacientes con anticuerpos para el vector de suministro, la administración de altas dosis de vectores, el uso de cápsides vacías para adsorber anticuerpos antivectores que permiten la transducción de vectores posteriores, ciclos de intercambio plasmático repetidos (plasmaféresis) para adsorber inmunoglobulinas y reducir la titulación del anticuerpo antivector.

Los nuevos enfoques que intentan superar estas limitaciones se pueden dividir en dos amplias categorías: la modificación selectiva del propio vector Ad y la modificación inmunitaria preventiva del hospedador (Seregin y Amalfitano 2010 *Viruses* 2:2013). La primera categoría comprende diversas estrategias innovadoras que incluyen: (1) Muestra de Ad-cápside de

inhibidores específicos o ligandos; (2) modificaciones covalentes del resto de cápside del vector Ad completo; (3) el uso de promotores específicos para el tejido y vías de administración locales; (4) el uso de Ad modificados con genomas; y (5) el desarrollo de Ad de serotipo alternativo o quimérico.

La segunda categoría de métodos incluye el uso de fármacos inmunosupresores o compuestos específicos para bloquear vías inmunitarias importantes que se sabe que son inducidas por vectores virales. Los agentes inmunosupresores han sido probados en estudios preclínicos y han mostrado eficacia en la prevención o erradicación de respuestas inmunitarias para el vector de transferencia y producto trasgénico. Estos incluyen agentes inmunosupresores generales tales como ciclosporina A; ciclofosfamida; FK506; glucocorticoides o esteroides tales como dexametasona; bloqueo de TLR9 tal como el oligonucleótido ODN-2088 del antagonista TLR9; bloqueo de TNF-a con anticuerpos anti-TNF-a o anticuerpo TNFR-Ig, Erk y otros inhibidores de señalización tal como U0126. En el entorno clínico, la administración de glucocorticoides se ha utilizado con éxito para atenuar las respuestas de células T dirigidas contra la cápside viral tras la transferencia genética del hígado del vector del virus asociado con el adenovirus (AAV) que expresa el transgén del factor IX humano para pacientes con hemofilia B grave (Nathwani et ál 2011 *N. Engl. J. Med.* 365:2357).

En contraposición a los enfoques anteriores que utilizan fármacos que tienden a inmunosuprimir "globalmente" o no específicamente el hospedador, se han desarrollado más enfoques inmunosupresores selectivos. Estos incluyen el uso

de agentes que proporcionan bloqueo de interacciones coestimuladoras positivas, tal como CD40 y CD154, ICOS e ICOSL, CD28 y CD80 o CD86 (que incluye CTLA4-Ig), ligandos NKG2D y NKG2D, LFA-1 y ICAM, LFA-3 y CD2, 4- 1BB y 4-1BBL, OX40 y OX40L, GITR y GITRL y agentes que estimulan los receptores coestimuladores negativos tales como CTLA-4, PD-1, BTLA, LAG-3, TIM-1, TEVI-3, KIR, y los receptores para B7-H4 y B7-H3. Algunos de estos se han utilizado en estudios de trasplantes preclínicos y clínicos (Pilat et ál 2011 *Sem. Immunol*. 23:293).

En el gen o terapias génicas que se describieron anteriormente o para tratar los indicios de trasplante, se le administrará preferentemente a un sujeto que tiene o va a recibir una terapia génica o celular o un tejido u órgano trasplantado, un anticuerpo anti-VISTA inmunoinhibidor que se describe en la presente o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención, cuyo anticuerpo que se describe anteriormente en la presente mejora, agoniza o imita al menos un efecto mediado por VISTA en la inmunidad, por ejemplo, su efecto inhibidor en la actividad de células citolíticas naturales o células T citotóxicas y/o su efecto inhibidor en la producción de citocinas proinflamatorias, o su efecto estimulador en Treg, previniendo o reduciendo así las respuestas inmunitarias del hospedador contra la célula o gen utilizado en la terapia o una respuesta inmunitaria no deseada contra las células, órgano o tejido trasplantado. Preferentemente el tratamiento provocará tolerancia inmunitaria prolongada contra las células, tejido u órgano trasplantado o inyectado. En algunos casos, por ejemplo, en

el caso de las células, tejidos u órganos trasplantados que contienen células inmunitarias, el anticuerpo anti-VISTA inmunoinhibidor que se describe en la presente o fragmento de unión al antígeno se pueden poner en contacto con las células, tejido u órgano antes de la inyección o trasplante, y/o las células potencialmente inmunitarias del beneficiarios del trasplante con el fin de tolerar las células inmunitarias y prevenir potencialmente una respuesta inmunitaria no deseada o reacción inmunitaria a GVHD.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica que contiene uno o una combinación de anticuerpos VISTA anti-humanos de acuerdo con la invención y opcionalmente otro agente activo o inmunosupresor. Por lo tanto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpos VISTA anti-humanos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención. En particular la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz [inmunosupresora] de al menos un anticuerpo VISTA anti-humano agonista o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente invención.

Una composición farmacéutica de acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención, [es decir en el caso de anticuerpos antagonistas VISTA descritos en la presente] se puede usar para el tratamiento de cáncer, donde el cáncer es no metastático, invasivo o metastático, y/o para el tratamiento de trastornos relacionados inmunitarios,

autoinmunidad, alergia, GVHD, inflamación o hepatotoxicidad asociada con trastorno infeccioso y/o sepsis [es decir, en el caso de anticuerpos antagonistas VISTA descritos en la presente]. "Tratamiento" se refiere tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen el trastorno así como aquellos en los cuales se debe prevenir el trastorno. Por lo tanto, el mamífero a ser tratado en la presente puede haber sido diagnosticado como que padece el trastorno o puede estar predispuesto o ser propenso al trastorno. Un "mamífero", a los efectos de tratamiento, hace referencia a cualquier animal clasificado como mamífero, lo que incluye humanos, animales domésticos y de granja y animales de zoológico, de deporte o mascotas, tales como perros, caballos, gatos, vacas, etc. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del agente de acuerdo con la presente invención que es eficaz para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero. Los agentes terapéuticos de la presente invención pueden proporcionarse al sujeto solo o como parte de una composición farmacéutica donde estos se mezclan con un portador farmacéuticamente aceptable. En muchos casos los anticuerpos anti-VISTA agonistas o antagonistas de acuerdo con la invención se usarán en combinación con otros agentes inmunoterapéuticos o terapéuticos útiles en el tratamiento de una afección específica.

Se dice que una composición es un "portador farmacéuticamente aceptable" si un paciente receptor puede tolerar su administración. Como se usa en la presente, "portador

farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cualesquiera solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares que sean fisiológicamente compatibles. Preferentemente, el portador es adecuado para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, espinal o epidérmica (p. ej., mediante inyección o infusión).

Dichas composiciones incluyen agua estéril, solución salina tamponada (p. ej., Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y fuerza iónica y opcionalmente aditivos tales como detergentes y agentes solubilizantes (p. ej., polisorbato 20, polisorbato 80), antioxidantes (p. ej., ácido ascórbico, metabisulfito de sodio), conservantes (p. ej., Thimersol, alcohol bencílico) y sustancias volumétricas (p. ej., lactosa, manitol). Se pueden utilizar también solventes no acuosos o vehículos como se detalla a continuación.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con algunas modalidades de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, utilizando materiales de recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones y utilizando tensioactivos. Dependiendo de la vía de administración, el compuesto activo, es decir, los anticuerpos monoclonales o policlonales y fragmentos de unión

al antígeno y conjugados que los contienen, y/o andamios alternativos, que se unen específicamente a cualquiera de las proteínas de VISTA o molécula biespecífica pueden recubrirse en un material para proteger el compuesto de la acción de ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. Los compuestos farmacéuticos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención pueden incluir una o más sales farmacéuticamente aceptables. Una "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal que conserva la actividad biológica deseada del compuesto original y no imparte ningún efecto toxicológico no deseado (véase, por ejemplo, Berge, S. M., et ál. (1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19). Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Las sales de adición de ácido incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico fosforoso y similares, así como de ácidos orgánicos no tóxicos tales como ácidos alifáticos monocarboxílicos y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos y similares. Las sales de adición de base incluyen las derivadas de metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, así como de aminas orgánicas no tóxicas, tales como N,N'-dibenciletilendiamina, N-metilglucamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, procaína y similares.

Una composición farmacéutica de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención también puede incluir un antioxidante farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de

antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Dichas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la presencia de microorganismos se puede asegurar mediante procedimientos de esterilización, anteriormente, y mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares, a las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monostearato de aluminio y gelatina.

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Excepto en la medida en la que cualquier agente o medio convencional no sea compatible con el

compuesto activo, se contempla su uso de este en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención. También pueden incorporarse compuestos activos complementarios en las composiciones.

Usualmente, las composiciones terapéuticas deben ser esterilizadas y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una concentración alta de fármaco. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de estos. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. Se puede producir la absorción prolongada de composiciones inyectables mediante al incluir un agente que retrasa la absorción en la composición, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina. Las soluciones inyectables esterilizadas se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad necesaria en un solvente apropiado con un ingrediente o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido por esterilización, microfiltración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo

esterilizado que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los mencionados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y liofilización que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de los mismos previamente filtrada en condiciones esterilizadas.

Las soluciones inyectables esterilizadas se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad necesaria en un solvente apropiado con un ingrediente o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido por esterilización, microfiltración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo esterilizado que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los mencionados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y liofilización que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de los mismos previamente filtrada en condiciones esterilizadas.

Una composición de la presente invención se puede administrar mediante una o más vías de administración usando uno o más de una variedad de métodos conocidos en la técnica. Como lo comprenderá el experto en la técnica, la vía y/o el modo de administración variarán dependiendo de los resultados

deseados. Las vías de administración preferidas para los agentes terapéuticos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención incluyen la administración intravascular (p. ej., inyección o infusión), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, espinal, oral, enteral, rectal, pulmonar (p. ej., inhalación), nasal, tópica (que incluye transdérmica, bucal y sublingual), intravesical, intravítrea, intraperitoneal, vaginal, administración al cerebro (p. ej., intracerebroventricular, intracerebral y difusión mejorada por convección), suministro de SNC (p. ej., intratecal, perispinal e intraespinal) o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), transmucosal (p. ej., administración sublingual), administración o administración mediante un implante u otras vías de administración parenterales, por ejemplo, mediante inyección o infusión u otras vías de administración y/o formas de administración conocidas en la técnica. La expresión "administración parenteral", tal como se utiliza en la presente, significa modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluyen, de modo no taxativo, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbitaria, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal. En una modalidad específica, una proteína, un agente terapéutico o una composición farmacéutica de acuerdo con al menos algunas

modalidades de la presente invención se puede administrar de forma intraperitoneal o intravenosa.

De manera alternativa, un anticuerpo específico para VISTA de acuerdo con la invención se puede administrar mediante una vía no parenteral, tal como una vía de administración tópica, epidérmica o mucosa, por ejemplo, de forma intranasal, oral, vaginal, rectal, sublingual o tópica.

Los compuestos activos pueden prepararse con portadores que protegerán el compuesto de la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada incluyendo implantes, parches transdérmicos y sistemas microencapsulados de liberación. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, como el acetato de etilenvinilo, los polianhídridos, el ácido poliglicólico, el colágeno, los poliortoésteres y el ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o son conocidos generalmente por los expertos en la técnica. Véase por ejemplo, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978.

Las composiciones terapéuticas pueden administrarse con dispositivos médicos conocidos en la técnica. Por ejemplo, en una modalidad preferida, una composición terapéutica de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención se puede administrar con un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, tal como los dispositivos descritos en la patente estadounidense n.° 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824; o 4,596,556. Los ejemplos de implantes y módulos conocidos y útiles en la presente invención incluyen: La patente estadounidense n.° 4 487 603

que describe una bomba de microinfusión implantable para dispensar la medicación a una velocidad controlada, la patente estadounidense n.º 4,486,194 que describe un dispositivo terapéutico para administrar medicamentos a través de la piel, la patente estadounidense n.º 4,447,233 que describe una bomba de infusión de medicación para administrar medicación a una velocidad de infusión precisa, la patente estadounidense n.º 4,447,224 que describe un aparato de infusión implantable de flujo variable para la administración continua de fármaco, la patente estadounidense n.º 4,439,196 que describe un sistema de administración de fármaco osmótico con compartimientos multicámara y la patente estadounidense n.º 4,475,196 que describe un sistema de administración de fármaco osmótico. Dichas patentes se incorporan a la presente mediante esta referencia. Los expertos en la técnica conocen muchos otros implantes, sistemas de administración y módulos.

En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-VISTA pueden formularse para asegurar la distribución adecuada in vivo. Por ejemplo, la barrera sangre-cerebro (BBB) excluye varios compuestos altamente hidrofílicos. Para asegurar que los compuestos terapéuticos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención crucen el BBB (si se desea), estos se pueden formular, por ejemplo, en liposomas. Para métodos para fabricar liposomas, véase, por ej., la patente estadounidense n.˚ 4,522,811; 5,374,548; y 5,399,331. Los liposomas pueden comprender uno o más restos que se transportan de forma selectiva en células u órganos específicos, por lo que se mejora el suministro de fármacos dirigidos (véase, por ej., V. V. Ranade (1989) *J. Clin.*

Pharmacol. 29:685). Los restos de direccionamiento de ejemplo incluyen folato o biotina (véase, por ej., la patente estadounidense n.° 5,416,016 a Low et ál.); manosidas (Umezawa et ál., (1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 153: 1038); anticuerpos (P. G. Bloeman et ál. (1995) *FEBS Lett*. 357: 140; M. Owais et ál. (1995) *Antimicrob. Agents Chemother*. 39: 180); receptor A de la proteína de tensioactivo (Briscoe et ál. (1995) *Am. J Physiol*. 1233: 134); p120 (Schreier et ál. (1994) *J. Biol. Chem*. 269:9090); véase también K. Keinanen; M. L. Laukkanen (1994) *FEBS Lett*. 346: 123; J. J. Killion; e I. J. Fidler (1994) *Immunomethods* 4:273.

En incluso otra modalidad, se pueden utilizar los inmunoconjugados de la invención para compuestos diana (p. ej., agentes terapéuticos, etiquetas, citotoxinas, inmunosupresores de radiotoxinas, etc.) para células que tienen receptores de superficie celular de VISTA al unir dichos compuestos al anticuerpo que se describen en la presente. Por lo tanto, la invención proporciona también métodos para localizar células que expresan VISTA *ex vivo* o *in vivo* (p. ej., con una etiqueta detectable, tal como un radioisótopo, un compuesto fluorescente, una enzima o un cofactor de enzimas). De manera alternativa, se pueden utilizar inmunoconjugados para matar células que tienen receptores de superficie celular de VISTA al dirigir citotoxinas o radiotoxinas al antígeno VISTA.

Como se usa en la presente, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cualesquiera solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la

absorción y similares que sean fisiológicamente compatibles. Preferentemente, el portador es adecuado para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, espinal o epidérmica (p. ej., mediante inyección o infusión). Dependiendo de la vía de administración, el compuesto activo, es decir, el conjugado de polipéptidos solubles que contiene el ectodominio del antígeno VISTA, anticuerpo, inmunoconjugado, andamios alternativos y/o molécula biespecífica, se puede recubrir en un material para proteger el compuesto de la acción de los ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. Los compuestos farmacéuticos de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención pueden incluir una o más sales farmacéuticamente aceptables. Una "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal que conserva la actividad biológica deseada del compuesto original y no imparte ningún efecto toxicológico no deseado (véase, por ejemplo, Berge, S. M., et ál. (1977) *J. Pharm. Sci*. 66: 1-19). Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Las sales de adición de ácido incluyen aquellas que derivan de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fosforoso y similares, así como también de ácidos orgánicos no tóxicos tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxi alcanoicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos y similares. Las sales de adición de base incluyen las derivadas de metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, así como de aminas

orgánicas no tóxicas, tales como N,N'-dibenciletilendiamina, N-metilglucamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, procaína y similares.

Una composición farmacéutica de acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención también puede incluir un antioxidante farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con algunas modalidades de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, utilizando materiales de recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones y utilizando tensioactivos. Dichas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la presencia de microorganismos se puede asegurar mediante

procedimientos de esterilización, anteriormente, y mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares, a las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monostearato de aluminio y gelatina.

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Excepto en la medida en la que cualquier agente o medio convencional no sea compatible con el compuesto activo, se contempla su uso de este en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con al menos algunas modalidades de la invención. También pueden incorporarse compuestos activos complementarios en las composiciones.

Usualmente, las composiciones terapéuticas deben ser esterilizadas y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una concentración alta de fármaco. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de estos. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento

tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir en la composición, agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. Se puede producir la absorción prolongada de composiciones inyectables mediante al incluir un agente que retrasa la absorción en la composición, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina. Las soluciones inyectables esterilizadas se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad necesaria en un solvente apropiado con un ingrediente o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido por esterilización, microfiltración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo esterilizado que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los mencionados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y liofilización que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de los mismos previamente filtrada en condiciones esterilizadas.

Las soluciones inyectables esterilizadas se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad necesaria en un solvente apropiado con un ingrediente o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido por esterilización, microfiltración.

Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo esterilizado que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los mencionados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y liofilización que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de los mismos previamente filtrada en condiciones esterilizadas.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria dependerá del sujeto tratado y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación unitaria en general será la cantidad de composición que produce un efecto terapéutico. Generalmente, del cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 0.01 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 30 por ciento de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, se pueden administrar varias dosis divididas con el correr del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar

proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Tal como se utilizan en la presente, las formas de dosificación unitaria hacen referencia a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar, en las que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosificación unitarias de acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención están regidas y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto activo seleccionado y el efecto terapéutico particular a lograr y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de composición de dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en los individuos.

Para la administración del anticuerpo VISTA que se describe en la presente, la dosificación varía de aproximadamente 0.0001 a 100 mg/kg, y más comúnmente 0.01 a 5 mg/kg, del peso corporal del hospedador. Por ejemplo las dosificaciones pueden ser de 0.3 mg/kg de peso corporal, 1 mg/kg de peso corporal, 3 mg/kg de peso corporal, 5 mg/kg de peso corporal o 10 mg/kg de peso corporal o dentro del intervalo de 1-10 mg/kg. Un régimen de tratamiento de ejemplo supone la administración una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez al mes, una vez cada 3 meses o una vez cada tres a 6

meses. Los regímenes de dosificación preferidos para un anticuerpo que se describe en la presente de acuerdo con al menos algunas modalidades de la presente invención incluye 1 mg/kg de peso corporal o 3 mg/kg de peso corporal mediante la administración intravenosa, proporcionándose el anticuerpo que se describe en la presente usando uno de los siguientes programas de dosificación: (i) cada cuatro semanas durante seis dosificaciones, luego cada tres meses; (ii) cada tres meses; (iii) 3 mg/kg de peso corporal una vez seguido de 1 mg/kg de peso corporal cada tres semanas.

En algunos métodos, dos o más anticuerpos monoclonales con diferentes especificidades de unión se administran de manera simultánea, en cuyo caso la dosificación de cada anticuerpo descrito en la presente administrado se encuentra dentro de los intervalos indicados. El anticuerpo descrito en la presente frecuentemente se administra en múltiples ocasiones. Los intervalos entre las dosificaciones únicas pueden ser, por ejemplo, diariamente, semanalmente, mensualmente, cada tres meses o anualmente. Los intervalos también pueden ser irregulares tal como se indica mediante la medición de los niveles en sangre del antígeno diana en el paciente. En algunos métodos, la dosificación se ajusta para lograr una concentración de anticuerpos en plasma de aproximadamente 1-1000 mug/ml y en algunos métodos aproximadamente 25-300 microgramo/ml.

Alternativamente, el agente terapéutico se puede administrar como una formulación de liberación sostenida, en cuyo caso se requiere una administración menos frecuente. La dosificación y la frecuencia pueden variar dependiendo de la semivida del agente terapéutico en el paciente. En general, los

anticuerpos humanos muestran la semivida más larga, seguida de anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos y anticuerpos no humanos. La semivida para las proteínas de fusión puede variar ampliamente. La dosificación y la frecuencia de administración puede variar según si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. En aplicaciones profilácticas, se administra una dosificación relativamente baja en intervalos relativamente no frecuentes durante un período de tiempo prolongado. Algunos pacientes continúan recibiendo tratamiento por el resto de sus vidas. En aplicaciones terapéuticas, a veces se necesita una dosificación relativamente alta en intervalos de dosificación relativamente cortos hasta que la evolución de la enfermedad se reduzca o finalice, y preferentemente hasta que el paciente muestre una mejora parcial o completa de los síntomas de la enfermedad. Posteriormente, se le puede administrar al paciente un régimen profiláctico.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar para obtener una cantidad de ingrediente activo que es eficaz para alcanzar la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxica para el paciente. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores farmacocinéticos que incluyen la actividad de los compuestos particulares de la presente invención empleada o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el momento de administración, la velocidad de excreción del compuesto particular que se está empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos,

compuestos y/o materiales usados en combinación con los compuestos particulares empleados, la edad, el sexo, peso, el estado general de salud y la historia clínica del paciente que se está tratando y factores similares conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Habiéndose descrito la invención se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar adicionalmente la invención y sus ventajas inherentes.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Uso de los ensayos para evaluar Ab VISTA anti-ratón inmunosupresores

Los presentes inventores desarrollaron varios ensayos para evaluar anticuerpos VISTA anti-ratón agonistas putativos. Tal como se muestra en la **Figura 1** se usaron ensayos de evaluación in vitro e in vivo para identificar los mAb anti-VISTA inmunosupresores. En los experimentos en la **Figura 1A** se colocaron en placas células T arriba de anti-CD3 en presencia del mAb indicado durante 72 horas. Se midió la proliferación por incorporación de H3. En los experimentos en la **Figura 1B** se estimularon células purificadas DO11.10 T por ISQ APC pulsadas durante 6 días en presencia del anticuerpo indicado. La proliferación se midió a través del uso de tinte de dilución CTV. En los experimentos de la Figura 1C se indujo GVHD por transferencia de células C57BL/6 en recipientes BALB/c irradiados. Se les inyectó a los ratones I.P. con 200 µg de anticuerpo los días 0, 2 y 4 después de la transferencia y se analizó la supervivencia. En los

experimentos de la Figura 1D se trataron los ratones con 10 mpk del anticuerpo indicado 3 horas antes de la administración de ConA (15 mpk) y se analizó IL-2 en plasma a 6 por Luminex.

Más particularmente, en el primer ensayo, las células T $CD4^+$ se aislaron e incubaron con Ab1, Ab2 o Ab3 antes de agregarse a las placas recubiertas con anti-CD3. Después de 3 días de cultivo, las células T se pulsaron con timidina tritiada, que se incorpora mediante células proliferantes. Cabe destacar que, Ab1 y Ab2 indujeron una reducción considerable en la tasa proliferativa de las células T, mientras que Ab3 no tuvo efecto (**Figura 1**). En un ensayo similar donde las células T transgénicas se estimularon con APC pulsados de antígeno, la activación de células T se midió por dilución de tinte proliferativo. Similar al ensayo de anti-CD3, Ab1 suprimió la proliferación de células T específicas de antígeno por ~50% (**Figura 1B**). Estos datos indican que el mAb Ab3 bloquea la función de mVISTA (es decir, potencia las respuestas inmunitarias) mientras que Ab1 y Ab3 estimulan la función mVISTA y regulan por disminución las respuestas inmunitarias clave.

También se determinó si Ab3 y Ab1 podrían distinguirse usando modelos animales in vivo, particularmente en modelos de hepatitis GVHD y ConA. Los ratones con GVHD que se trataron con un anticuerpo de control (Ham Ig) tuvieron una enfermedad progresiva y tuvieron que someterse a eutanasia a las 4 semanas después del injerto tal como se esperaba (**Figura 1C**). Los ratones tratados con Ab3 también fueron susceptibles GVHD, y de hecho la mayoría de los ratones murieron antes que el grupo tratado de control, lo que indica que Ab3 puede

exacerbar la enfermedad. Por el contrario, todos los ratones tratados con Ab1 no mostraron síntomas obvios de GVHD y la mayoría estuvieron sanos por al menos 40 días. Específicamente en estos experimentos los ratones con GVHD que se trataron con un anticuerpo de control (Ham Ig) tuvieron una enfermedad progresiva y tuvieron que someterse a eutanasia a las 4 semanas después del injerto tal como se esperaba (**Figura 1C**). Los ratones tratados con Ab3 también fueron susceptibles GVHD, y de hecho la mayoría de los ratones murieron antes que el grupo tratado de control, lo que indica que Ab3 puede exacerbar la enfermedad. Por el contrario, todos los ratones tratados con Ab1 no mostraron síntomas obvios de GVHD y la mayoría estuvo sanos por al menos 40 días.

En el modelo ConA, los inventores analizaron si cada anticuerpo VISTA impactaría la respuesta bien caracterizada de citocina de célula T a ConA. Cabe destacar que Ab1, pero no Ab3, indujo niveles reducidos de citocina en plasma de IL-2 (**Figura 1D**). Específicamente, en el modelo ConA, los inventores analizaron adicionalmente si cada anticuerpo VISTA impactaría la respuesta bien caracterizada de citocina de célula T a ConA. Cabe destacar que Ab1, pero no Ab3, indujo niveles reducidos de citocina en plasma de IL-2 (**Figura 1D**).

Por lo tanto estos resultados demuestran que los mAb anti-VISTA (Ab1 y Ab2) son inmunosupresores y también se ha demostrado que dichos anticuerpos VISTA anti-ratón inmunosupresores se pueden distinguir de anticuerpos VISTA anti-ratón inmunosupresores inflamatorios (Ab3). Como se muestra en la **Figura 1** Ab1 es eficaz (inmunosupresor) en múltiples modelos inflamatorios que incluyen GVHD,

glomerulonefritis tipo lupus NZB/W F1, hepatitis inducida por concanavalina A (ConA), artritis inducida por anticuerpo de colágeno (CAIA), y psoriasis inducida por imiquimod. En cada una de estas enfermedades, la administración de Ab1 durante la evolución de la enfermedad redujo mucho la patología y/o mortalidad. Cada modelo enumerado tiene un requisito único en las células T para la evolución de la enfermedad. Tanto GVHD como ConA se conducen por respuestas de célula T Th1.

EJEMPLO 2: Identificación de Ab anti-VISTA que suprimen autoinmunidad en diferentes modelos de enfermedad autoinmune

En los experimentos en la **Figura 2A-F** los efectos de los diferentes Ab anti-ratón VISTA nuevamente se compararon en diferentes modelos de enfermedad. En los experimentos en la **Figura 2A** los ratones NZB/W F1 se trataron 3X/semana con Ab1 o Ham Ig (200 μg) comenzado a las 25 semanas hasta el final del experimento. "X" denota momentos en los que se sacrificó todo el grupo tratado con control. En el experimento en la **Figura 2B** los ratones se trataron con 200 μg de anticuerpo 3 horas antes de la administración de 15 mg/kg (mpk) de ConA y la supervivencia se siguió durante 80 horas. En el experimento en la **Figura 2C** los ratones se trataron secuencialmente con mAb de colágeno II seguido de LPS y la artritis se midió por la inflamación de la patas. En los experimentos se administró Ab1 y Ham-Ig (200 μg) 3X día por medio. En el experimento en la **Figura 2D** se aplicó Imiquimod a la oreja de cada ratón diariamente. El día 14, se administró Ab1 o Ham-Ig (200 μg) día por medio y se midió el espesor de la oreja con calibres. En el experimento en la

misma **Figura 2E-F** se aplicó Imiquimod al lomo de los ratones diariamente. El día 9, los ratones se sometieron a eutanasia y se separó piel y se tiñó para determinar la expresión de CD3 por IHC.

Como se muestra en la **Figura 2A-F**, en cada una de estos modelos experimentales, la administración de Ab1 durante la evolución de la enfermedad particular redujo mucho la patología y/o mortalidad. Cada modelo enumerado tiene un requisito único en las células T para la evolución de la enfermedad. Tanto GVHD como ConA se conducen por respuestas de célula T Th1.

La psoriaris inducida por Imiquimod es una enfermedad accionada por IL-17/23 donde las células T se seleccionan en la capa dérmica de la piel. Ab1 redujo considerablemente la cantidad de células $CD3^+$ en la dermis (Figura 2E y F), pero no causó impacto sobre las poblaciones de células T esplénicas (no se muestran datos), lo que indica que este Ab VISTA anti-ratón suprimió preferentemente la inmunidad en la lesión inflamatoria.

Lupus NZB/W F1 es una enfermedad multifactorial con aportes de células B, células T y células mieloides. En este modelo, la administración terapéutica de Ab1 redujo los niveles de proteinuria que indican el daño reducido a los riñones. Finalmente, CAIA no implica inmunidad de adaptación, en cambio está accionada por macrófagos y granulocitos. La supresión por anti-VISTA en este modelo indica que el anticuerpo también puede impactar sobre el compartimiento mieloide. Como tal, el mAb VISTA supresor parece mediar los efectos sobre la célula T y los compartimientos inmunitarios innatos.

Entonces, como se muestra en la **Figura 1** y **Figura 2** ambos Ab VISTA anti-ratón de hámster monoclonal Ab1 y AB2 indujeron una reducción considerable en la relación proliferativa de las células T, mientras que Ab3 no tuvo efecto (**Figura 1**). En un ensayo similar donde las células T transgénicas fueron estimuladas con APC pulsados de antígeno, la activación de células T se midió por dilución de tinte proliferativo. Similar al ensayo de anti-CD3, Ab1 suprimió la proliferación de células T específicas de antígeno por ~50% (**Figura 1B**). Estos datos sugieren que Ab1 y Ab2 estimulan la función de VISTA y por tanto regulan por disminución las respuestas inmunitarias clave.

Particularmente, Ab1, un anticuerpo VISTA anti-ratón de hámster fue eficaz en múltiples modelos inflamatorios que incluyen GVHD, glomerulonefritis tipo lupus NZB/W F1, hepatitis inducida por concanavalina A (ConA), artritis inducida por anticuerpo de colágeno (CAIA), y psoriasis inducida por imiquimod (Figura 1 y 2). En cada una de estas enfermedades, la administración de Ab1 durante la evolución de la enfermedad redujo mucho la patología y/o mortalidad. Cada modelo enumerado tiene un requisito único en las células T para la evolución de la enfermedad. Tanto GVHD como ConA se conducen por respuestas de célula T Th1. Como se menciona anteriormente, la psoriaris inducida por Imiquimod es una enfermedad accionada por IL-17/23 donde las células T se seleccionan en la capa dérmica de la piel. Entonces, la supresión por Ab1 en este modelo autoinmune particular indica que el anticuerpo también puede afectar el compartimiento mieloide. Entonces, estos mAb VISTA anti-ratón

inmunosupresores parecen mediar los efectos sobre la célula T y los compartimientos inmunitarios innatos.

EJEMPLO 3: Desarrollo de ratones de inserción VISTA humano para su uso en el análisis de Ab VISTA anti-humanos agonistas

Los ejemplos anteriores se refieren al aislamiento y caracterización de Ab VISTA anti-ratón agonistas. Hasta el momento no se ha reportado en la bibliografía todavía un Ab VISTA anti-humano agonista. Esto a pesar del hecho de que muchos anticuerpos VISTA anti-humanos antagonistas han sido identificados por el presente Cesionario y otros grupos. Por lo tanto, antes de antes invención no era seguro si se podían identificar anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas.

Dichos anticuerpos serían muy beneficiosos ya que actualmente no hay agentes terapéuticos humanos aprobados que exploten la función natural de NCR para suprimir la respuesta inmunitaria. Aunque Orencia (CTLA4-Ig) es eficaz, solo actúa bloqueando la interacción y senda de CD28-B7 y no funciona estimulando una senda de regulación por disminución. Como se ilustra mediante los efectos inmunosupresores potentes de 2 mAb anti-VISTA agonistas diferentes como se muestra en los ejemplos a continuación, el engranaje de esta senda puede resultar una revolución en la gestión diferentes enfermedades autoinmunes humanas. Además, el impacto inmunosupresor de anti-VISTA sobre los mecanismos efectores autoinmunes innatos y adaptivos los distingue de muchos otros agentes antiinflamatorios.

Con respecto a lo anterior, surgió la hipótesis de que un reactivo necesario y deseado en el análisis de Ab VISTA anti-

humanos agonistas es un ratón de inserción VISTA humano. Un ratón de inserción VISTA humano fue creado por el presente cesionario ("ratón hV-KI"). Estos ratones hV-KI expresan VISTA humano como remplazo de VISTA de ratón. Particularmente, como se muestra en la **Figura 3** las células T $CD4^+$, células T $CD8^+$, Tregs ($CD4^+$ $FoxP3^+$), y monocitos, $CD11b^+$, $Ly6C^+$, $Ly6G^-$ se aislaron de los nódulos linfáticos de ratones WT y VISTA KI, y se tiñeron con anticuerpos αVISTA contra proteína de ratón o humano respectivamente. El patrón de expresión de los hV-KI es idéntico al que se observa en ratones WT ya que las células T $CD4^+$ y $CD8^+$, células T reguladoras y monocitos todos expresan cantidades coherentes de proteína superficial entre las dos cepas (véase **Figura 3**). Además, los ratones hV-KI no desarrollan signos de enfermedad inflamatoria que se observan en ratones VISTA KO, lo que indica que hVISTA es completamente funcional dentro del sistema inmunitario del ratón (no se muestran datos). Por lo tanto, este modelo de ratón se puede usar en diferentes ensayos para analizar mAb inmunosupresores.

EJEMPLO 4: Síntesis de anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas putativos

Las secuencias de diferentes anticuerpos VISTA anti-humanos están comprendidas en la **Figura 4**. Estos anticuerpos se unen específicamente con VISTA humano, por ejemplo, VSTB49-VSTB116, y poseen propiedades antagonistas de VISTA, es decir, estos anticuerpos inhiben los efectos supresores de VISTA sobre inmunidad cuando tienen en el formato IgG1, por

ejemplo, cuando el anticuerpo comprende una región IgG1 Fc que es de tipo salvaje, es decir, no modificado.

Entre los anticuerpos identificados en la **Figura 4** está 1E8. Este anticuerpo VISTA anti-humano murino comprende los polipéptidos de cadena ligera y pesada variable establecidos a continuación y fue convertido mediante los inventores en dos formas quiméricas humanas. El primer anticuerpo quimérico denominado en la presente INX800 fue obtenido por la unión de polipéptidos de región constante ligera y variable de IgG2 humana con los polipéptidos de cadena ligera y pesada variable de 1E8. En este primer anticuerpo quimérico ninguno de los residuos de aminoácidos dentro de las regiones constantes de IgG2 fue modificado.

El segundo anticuerpo quimérico denominado en la presente INX801 fue obtenido de forma similar por la unión de polipéptidos de región constante ligera y variable de IgG2 humana con los polipéptidos de cadena ligera y pesada variable de 1E8. En este segundo anticuerpo quimérico el residuo de cisteína en la posición 127 dentro de la cadena kappa de IgG2 humana se convirtió en una serina. De otro modo ninguno de los residuos de aminoácidos dentro de las regiones constantes de IgG2 fue modificado.

Polipéptido IE8 V_H

EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEVYPDSSTINYT PSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMIKVRSEDTALYYCARGRGDYWGQGTSVTVSS **(SEQ ID NO:57)**

Polipéptido IE8 V_L

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLSWYHQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSR FSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYCQNFWSTPFTFGSGTKLEIKR. **(SEQ ID NO:58)**

EJEMPLO 5: Evaluación de anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas putativos en modelo animal ConA

Los efectos de ambos anticuerpos IgG2 quiméricos se compararon en un modelo de hepatitis A de concavalina. En este modelo in vivo se predosificaron diferentes animales con 10 mg/kg de anticuerpo IgG2 quimérico (INX800 o INX801) o con un anticuerpo de control 3 horas antes de la administración de concavalina A. 3 horas después de la administración del anticuerpo los ratones fueron dosificados con ConA a 12 mg/kg. A estos animales y los controles luego se les extrajo sangre por punción cardiaca 6 horas después de la dosificación con ConA. Todos los ratones parecían bien, sin morbilidad y mortalidad evidente.

La sangre luego se analizó para determinar la expresión de citocina. Particularmente, se corrió 32-plex usando plasma obtenido de las muestras tomadas de sangre usando métodos convencionales y kit de análisis de citocina usado convencionalmente para el análisis de citocina. Como se muestra en la **Figura 5** la expresión de varias citocinas proinflamatorias se suprimió considerablemente en los animales a los que se les administró anticuerpos INX800 o INX801 en comparación con los animales de control. Particularmente, los niveles de GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-17 y TNF-α fueron todos considerablemente menores en los

animales tratados con INX800 o INX801 en comparación con los controles. La expresión (reducida) de estas citocinas fue sustancialmente idéntica en los animales tratados con INX800 o INX801.

También, la expresión de ciertas quimiocinas (quimiocina derivada de queratinocitos o "KC") y proteína inflamatoria de macrófagos 2 (MIP-2) aumentó considerablemente en los animales tratados con INX800 o INX801 en comparación con los controles. Nuevamente, la expresión (aumentada) de estas proteínas fue sustancialmente idéntica en los animales tratados con INX800 o INX801. En función de estos resultados INX800 e INX801 parecen ser agonistas de VISTA potentes ya que pueden provocar los efectos inmunosupresores análogos que VISTA provoca sobre la expresión de varias citocinas inflamatorias.

EJEMPLO 6: Evaluación de anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas putativos en modelo animal de enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD).

Los efectos de los mismos anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas putativos, INX800 e INX801 también se compararon en un modelo animal de enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD) en comparación con animales no tratados o controles tratados con anticuerpo irrelevante. En este modelo animal las células T se transfirieron de modo adoptivo en hospedadores irradiados y se midió el peso corporal como lectura de la enfermedad. En función de la evolución de la enfermedad GVHD todos los ratones de control (8/8) fueron sometidos a eutanasia. Los resultados de estos estudios de animales se muestran en la **Figura 6**. Como se muestra ninguno

de los ratones tratados con INX800 o INX801 [0/8] tuvo que someterse a eutanasia ya que GVHD se redujo considerablemente como resultado del tratamiento con anticuerpo INX800 o INX801. En función de estos resultados tanto INX800 como INX801 parecen ser agonistas de VISTA potentes ya que parecen suprimir de forma potente las respuestas inmunitarias de GVHD.

EJEMPLO 7: Efectos de anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas putativos sobre respuestas inmunitarias de células T accionadas por CD3

Los efectos de los mismos anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas, INX800 e INX801 también se compararon en cuanto a su potencial para suprimir respuestas inmunitarias de células T accionadas por CD3. En estos experimentos las placas se recubrieron con OKT3 (2.5 µg/ml). Las células T fueron preincubadas con anticuerpo durante 30 minutos. Las células T tratadas con anticuerpo luego se agregaron a las placas recubiertas con OKT3 y las células T se cultivaron en estas placas durante 72 horas. Como lectura de los posibles efectos de los anticuerpos sobre las respuestas inmunitarias de células T accionadas por CD3, se determinó la proliferación de células T usando métodos de incorporación de tritio, un método muy aceptado para detectar la proliferación de células T. Como se muestra en la **Figura 7**, la proliferación de células T se redujo considerablemente en las células T cultivadas que fueron tratadas con anticuerpos INX800 o INX801 en comparación con los cultivos de células T de control.

EJEMPLO 8: Efectos de anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas putativos sobre poblaciones de células T específicas y cantidades totales de células T

Los experimentos también se vieron afectados para comparar los posibles efectos de los mismos anticuerpos VISTA anti-humanos, INX800 e INX801, sobre las cantidades de células T específicas así como sobre la cantidad total de células T. Estos experimentos fueron conducidos para evaluar si los efectos observados de los anticuerpos VISTA anti-humanos de la presente sobre citocinas y las células T podrían ser atribuidos a la reducción de células (un efecto no específico) en vez de que tres anticuerpos provoquen un efecto inmunosupresor en función de sus efectos inmunosupresores mediados por VISTA específicos sobre inmunidad.

Ambos anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas, INX800 e INX801, no tuvieron efecto considerable sobre la cantidad de poblaciones de células T, o sobre la cantidad total de células T. Además, los resultados con ambos anticuerpos INX800 e INX801 fueron sustancialmente los mismos. Los resultados de ejemplos de experimentos están en la **Figura 8**.

En función de ello, los efectos agonistas observados de INX800 e INX801 no parecen poder atribuirse a la reducción de células. En cambio, ambos de estos anticuerpos parecen provocar un efecto inmunosupresor sobre la activación/proliferación de células T, respuestas inmunitarias de GVHD y la expresión de citocinas proinflamatorias en función de sus efectos inmunosupresores mediados por VISTA específicos de promoción sobre inmunidad.

EJEMPLO 9: Resumen de los efectos de diferentes Ab VISTA anti-humanos agonistas en diferentes modelos inmunitarios

Como se muestra en la **Tabla 1** y **2** a continuación los efectos inmunosupresores o agonistas de diferentes anticuerpos VISTA anti-humanos se evaluaron con las secuencias en la **Figura 4.** A la fecha 12 anticuerpos VISTA anti-humanos quiméricos han demostrado ser inmunosupresores. Algunos de los resultados obtenidos a la fecha se resumen en las Tablas. Los anticuerpos en grupo 1 todos compiten por la unión con VISTA humano pero no compiten por la unión de VISTA con anticuerpos en grupo 2. Por el contrario, los anticuerpos VISTA anti-humanos en grupo 2 todos compiten por la unión con VISTA humano entre sí pero no con anticuerpos en grupo 1.

El anticuerpo en la **Tabla 2** que está marcado como "inconcluso" provocó diferentes efectos, que incluyen efectos inmunosupresores en el mismo ensayo o provocó resultados ambiguos por otras razones. Como se muestra en la **Tabla 1** y **2** un total de 12 anticuerpos VISTA anti-humanos fueron aislados que son inmunosupresores en ensayos MLR o ensayos ConA y/u otros ensayos *in vitro* e *in vivo* o modelos de enfermedad GVHD, autoinmune o inflamatoria que imitan o agonizan los efectos inmunosupresores de VISTA humano. En función de estos resultados se espera que otros anticuerpos VISTA anti-humanos se puedan obtener por métodos análogos que incluyen los que tienen la misma o diferente especificidad epitópica de VISTA.

También, los experimentos en la **Figura 9** comparan los efectos de diferentes anticuerpos VISTA anti-humanos en ensayos ConA y sobre la expresión de citocinas proinflamatorias y

marcadores de inflamación selectos, es decir, interferón IL-2, ɣ e IL-12p70.

TABLA 1 (ANTICUERPOS VISTA ANTI-HUMANOS HUMANOS O HUMANIZADOS)

ID de mAb	Grupo de epítopo	Origen	1er ensayo Prolif MLR como IgG1	Kd, M	Condición	Supresión como IgG2 En ensayo MLR y/o ConA Hep	2ndo ensayo Prolif MLR como IgG1)
INX903|VSTB95	**1**	**HFA Hybr (His)**	**++**	1.26E-10	analizado para inmunosupresión	**+**	
INX904|VSTB103	**1**	**Fago, original**	**-**	6.36E-10	analizado para inmunosupresión	**+/-**	sí

INX905|VSTB53	**1**	**HFA Hybr (Fc)**	**++**	2.64E-11	analizado para inmunosupresión	**++**	
INX908|VSTB92	**1**	**HFA Hybr (Fc)**	**++**	9.34E-11	**analizado para inmunosupresión	**++**	
INX900|VSTB50	**2**	**HFA Hybr (Fc)**	**++**	6.32E-10	analizado para inmunosupresión	**+/-**	
INX901|VSTB56	**2**	**HFA Hybr (Fc)**	**+/-**	2.35E-11	analizado para inmunosupresión	**++**	sí

INX902|VSTB63	**2**	**HFA Hybr (Fc)**	**+/-**	8.30E-10	analizado para inmunosupresión	**++**	sí
INX906|VSTB54	**2**	**HFA Hybr (Fc)**	**+/-**	2.53E-11	analizado para inmunosupresión	**++**	
INX907|VSTB66	**2**	**HFA Hybr (Fc)**	**+/-**	8.06E-11	analizado para inmunosupresión	**+**	sí

INX909|VSTB67	**1**	**HFA Hybr (Fc)**	**+/-**	6.29E-11	a ser analizado		
INX913|VSTB85	**1**	**HFA Hybr (Inter FAD)**	**++**	3.78E-11	a ser analizado		
INX914|VSTB97	**1**	**Fago, original**	**+/-**	7.68E-10	a ser analizado		
INX915|VSTB106	**1**	**Fago, ILM**	**+/-**	1.67E-10	a ser analizado		
INX916|VSTB107	**1**	**Fago, ILM**	**++**	8,90E-11	a ser analizado		
INX917|VSTB110	**1**	**Fago, ILM**	**+/-**	2.02E-10	a ser analizado		
INX918|VSTB113	**1**	**Fago, ILM**	**++**	4.33E-11	a ser analizado		
INX919|VSTB115	**1**	**Fago, ILM**		1,45E-10	a ser analizado		sí
INX910|VSTB73	**2**	**HFA Hybr (His)**	**+/-**	2.26E-09	a ser analizado		sí

INX911|VSTB76	**2**	**HFA Hybr (His)**	**+/-**	1.31E-09	a ser analizado		
INX912|VSTB84	**2**	**HFA Hybr (InterFAD)**	**+**	2.03E-09	a ser analizado		
VSTB100	**1**	**Fago, original**		1.48E-09			
VSTB101	**1**	**Fago, original**	**+/-**	3.18E-09			
VSTB102	**1**	**Fago, original**	**+/-**	2.98E-09			
VSTB104	**1**	**Fago, original**	**+**	6.75E-10			

VSTB105	**1**	**Fago, ILM**	**+**	1.15E-10			
VSTB108	**1**	**Fago, ILM**	**+**	4.94E-10			
VSTB109	**1**	**Fago, ILM**		1.02E-10			
VSTB111	**1**	**Fago, ILM**	**++**	1.71E-10			
VSTB112	**1**	**Fago, ILM**	**++**	1.56E-10			
VSTB114	**1**	**Fago, ILM**	**++**	1.52E-10			
VSTB116	**1**	**Fago, ILM**	**++**	2.13E-10			
VSTB49	**1**	**HFA Hybr (Fc)**	**+**	5.07E-10			
VSTB51	**1**	**HFA Hybr (Fc)**	**++**	1.04E-10			
VSTB59	**1**	**HFA Hybr (Fc)**	**+**	1.06E-10			

VSTB65	**1**	**HFA Hybr (Fc)**	**++**	1.08E-09			
VSTB70	**1**	**HFA Hybr (His)**	**+/-**	2.23E-09			
VSTB81	**1**	**HFA Hybr (Inter FAD)**	**+/-**	3.12E-10			
VSTB98	**1**	**Fago, original**	**+**	2.28E-09			
VSTB99	**1**	**Fago, original**	**+/-**	1.54E-09			
VSTB60	**2**	**HFA Hybr (Fc)**	**+**	3.56E-10			
VSTB78	**2**	**HFA Hybr (Inter FAD)**	**++**	1.13E-09			
VSTB74	**4**	**HFA Hybr (His)**	**-**	5.62E-10			

TABLA 2 (ANTICUERPOS VISTA ANTI-HUMANOS MURINOS)

Anticuerpo	Anticuerpo	Supresor?	Prolif MLR	Kd, M
1E8*	1	Sí	++	NT
GG8	1	Sí	++	NT
GA1	2	inconcluso	_	NT

* Se muestra es inmunosupresor en 2 formas de IgG2 diferentes.

EJEMPLO 10: Determinación de epítopos de anticuerpos VISTA anti-humanos por mapeo de epítopos de células B

La especificidad epitópica de algunos anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas putativos se determinó usando matrices de péptido habituales usando fragmentos de VISTA humano, usando métodos patentados [ProArray Ultra™]. Esencialmente, la determinación de la unión de anticuerpo a péptido se realizó por incubación de muestras de anticuerpo con una micromatriz de péptido ProArray Ultra™ seguido de incubación con un anticuerpo secundario etiquetado por fluorescencia. Después de varios pasos de lavado las matrices ProArray Ultra™ se secaron y escanearon usando un escaneo de micromatriz por fluorescencia de alta resolución.

Todos los péptidos (enumerados a continuación) se sintetizan por separado, y se unen con la superficie de la platina ProArray Ultra™ usando tecnología patentada de Prolmmune.

Este proceso optimizado asegura que los péptidos se presenten en la matriz de forma tal que imiten de cerca las propiedades de la región de proteína correspondiente, salvando la variación fisioquímica inherente de los péptidos libres por sí mismos y haciendo una plataforma de matriz de proteína y péptido combinado compatible. Los analitos de prueba (péptidos y proteínas) se administran en la platina ProArray Ultra™ en puntos específicos y los archivos gal adecuados permiten la alineación exacta de los rasgos de la matriz resultante nuevamente al analito depositado.

La unión de péptido y anticuerpo se determina por incubación de muestras de anticuerpo (proporcionadas por el cliente) con las platinas ProArray Ultra™ seguido de incubación con un anticuerpo secundario etiquetado por fluorescencia. Después de la incubación final y los pasos de lavado las micromatrices se secan y escanean en un sistema de escaneo de micromatriz de alta resolución.

Después de escanear las platinas ProArray Ultra™ etiquetadas por fluorescencia, el escáner registra una imagen que se evalúa usando un software de análisis de imágenes, que permite la interpretación y cuantificación de los niveles de intensidades fluorescentes asociadas con cada punto fluorescente en la platina de micromatriz escaneada. La micromatriz de péptidos se basa en una biblioteca de péptidos superpuestos sintetizada a partir de la secuencia de polipéptidos de VISTA humano. En función de la secuencia 15-mer, los péptidos de la micromatriz superpuestos por 12 aminoácidos se generaron usando tecnología ProArray Ultra™ de Prolmmune. Detalles de los péptidos sintetizados se enumeran en la Tabla 3 (a continuación). “Posición” se refiere al

aminoácido del inicio y final dentro de la secuencia de polipéptidos de la cual deriva el péptido. Los péptidos sintetizados se inmovilizaron en platinas ProArray Ultra™ en 24 submatrices idénticas, cada una comprende péptidos de prueba y rasgos de control en puntos por sextuplicado. Los péptidos se muestran en la Tabla 3 que figura a continuación.

TABLA 3: Detalles del péptido ProArray Ultra™

ID de péptido	**Posición**	**Secuencia**
1	1-15	FKVATPYSLY VCPEG **(SEQ ID NO:7)**
2	4-18	ATPYSLYVCP EGQNV **(SEQ ID NO:8)**
3	7-21	YSLYVCPEGQ NVTLT **(SEQ ID NO:9)**
4	10-24	YVCPEGQNVT LTCRL **(SEQ ID NO:10)**

5	13-27	PEGQNVTLTC RLLGP **(SEQ ID NO:11)**
6	16-30	QNVTLTCRLL GPVDK **(SEQ ID NO:12)**
7	19-33	TLTCRLLGPV DKGHD **(SEQ ID NO:13)**
8	22-36	CRLLGPVDKG HDVTF **(SEQ ID NO:14)**
9	25-39	LGPVDKGHDV TFYKT **(SEQ ID NO:15)**
10	28-42	VDKGHDVTFY KTWYR **(SEQ ID NO:16)**
11	31-45	GHDVTFYKTW YRSSR **(SEQ ID NO:17)**

12	34-48	VTFYKTWYRS SRGEV **(SEQ ID NO:18)**
13	37-51	YKTWYRSSRG EVQTC **(SEQ ID NO:19)**
14	40-54	WYRSSRGEVQ TCSER **(SEQ ID NO:20)**
15	43-57	SSRGEVQTCS ERRPI **(SEQ ID NO:21)**
16	46-60	GEVQTCSERR PIRNL **(SEQ ID NO:22)**
17	49-63	QTCSERRPIR NLTFQ **(SEQ ID NO:23)**

18	52-66	SERRPIRNLT FQDLH **(SEQ ID NO:24)**
19	55-69	RPIRNLTFQD LHLHH **(SEQ ID NO:25)**
20	58-72	RNLTFQDLHL HHGGH **(SEQ ID NO:26)**
21	61-75	TFQDLHLHHG GHQAA **(SEQ ID NO:27)**
22	64-78	DLHLHHGGHQ AANTS **(SEQ ID NO:28)**
23	67-81	LHHGGHQAAN TSHDL **(SEQ ID NO:29)**

24	70-84	GGHQAANTSH DLAQR **(SEQ ID NO:30)**
25	73-87	QAANTSHDLA QRHGL **(SEQ ID NO:31)**
26	76-90	NTSHDLAQRH GLESA **(SEQ ID NO:32)**
27	79-93	HDLAQRHGLE SASDH **(SEQ ID NO:33)**
28	82-96	AQRHGLESAS DHHGN **(SEQ ID NO:34)**
29	85-99	HGLESASDHH GNFSI **(SEQ ID NO:35)**

30	88-102	ESASDHHGNF SITMR **(SEQ ID NO:36)**
31	91-105	SDHHGNFSIT MRNLT **(SEQ ID NO:37)**
32	94-108	HGNFSITMRN LTLLD **(SEQ ID NO:38)**
33	97-111	FSITMRNLTL LDSGL **(SEQ ID NO:39)**
34	100-114	TMRNLTLLDS GLYCC **(SEQ ID NO:40)**
35	103-117	NLTLLDSGLY CCLVV **(SEQ ID NO:41)**

36	106-120	LLDSGLYCCL VVEIR **(SEQ ID NO:42)**
37	109-123	SGLYCCLVVE IRHHH **(SEQ ID NO:43)**
38	112-126	YCCLVVEIRH HHSEH **(SEQ ID NO:44)**
39	115-129	LVVEIRHHHS EHRVH **(SEQ ID NO:45)**
40	118-132	EIRHHHSEHR VHGAM **(SEQ ID NO:46)**
41	121-135	HHHSEHRVHG AMELQ **(SEQ ID NO:47)**

42	124-138	SEHRVHGAME LQVQT **(SEQ ID NO:48)**
43	127-141	RVHGAMELQV QTGKD **(SEQ ID NO:49)**
44	130-144	GAMELQVQTG KDAPS **(SEQ ID NO:50)**
45	133-147	ELQVQTGKDA PSNCV **(SEQ ID NO:51)**
46	136-150	VQTGKDAPSN CVVYP **(SEQ ID NO:52)**
47	139-153	GKDAPSNCVV YPSSS **(SEQ ID NO:53)**

48	142-156	APSNCVVYPS SSQDS **(SEQ ID NO:54)**
49	145-159	NCVVYPSSSQ DSENI **(SEQ ID NO:55)**
50	148-162	VYPSSSQDSE NITAA **(SEQ ID NO:56)**

Los resultados de este análisis de epítopos con anticuerpos VISTA anti-humanos particulares se resumen en la **Figura 4.**

EJEMPLO 11: Ensayo de agrupamiento de epítopos

Además las propiedades de unión epitópica de algunos anticuerpos VISTA anti-humanos con secuencias que se muestran en la **Figura 4** fueron caracterizadas colocando estos anticuerpos en diferentes "grupos" de epítopos en función de sus características de unión como se describe a continuación. Métodos: El sistema ProteOn XPR36 (BioRad) se usó para realizar la agrupación de epítopos. Los chips ProteOn GLC (BioRad, Cat#176-5011) se recubrieron con dos conjuntos de 6 anticuerpos monoclonales (mAbs) usando las instrucciones del

fabricante para química de acoplamiento con amina (BioRad, cat #176-2410). Los mAb competidores se preincubaron en exceso (250 nM de concentración final) con VISTA humano (25 nM de concentración final) durante 4 horas a temperatura ambiente y 6 en un momento se corrieron en el chip recubierto con los paneles de mAb recubiertos con un tiempo de asociación de 4 minutos seguido de disociación durante 5 minutos. Luego de cada corrida, los chips se regeneraron con 100 nM de ácido fosfórico.

El análisis de datos implicaba agrupamiento de todos los sensogramas por ligando y aplicación de un asistente de alineación que realiza de forma automática una alineación de los ejes X e Y, y remoción del dispositivo. Luego se aplicó una corrección Interspot a los datos.

Se definió un mAb no competidor como que tiene una señal de unión igual o > a la señal Al (unión solo con VISTA humano). Se definió un mAb competidor como que tiene una señal de unión « a la señal Al (es decir, unión solo con VISTA humano). Por ejemplo VSTB49 y VSTB51 que formaron un complejo con VISTA no se unieron con VSTB85 recubierto en el chip y por lo tanto se clasificaron como competidores por el mismo sitio de unión en VISTA y VSTB85. Los resultados de este análisis de agrupación con anticuerpos VISTA anti-humanos particulares se resumen en la **Figura 4**.

EJEMPLO 12: Mapeo de epítopos de anticuerpos anti-VISTA usando estudios de intercambio de hidrógeno/deuterio (H D)

Los epítopos de anticuerpo de anticuerpos anti-VISTA se pueden identificar por varios métodos tales como escaneo de alanina e intercambio de hidrógeno/deuterio (H D) y matrices de péptidos superpuestos como se describe en el ejemplo

anterior. Otros ejemplos de medios para identificar epítopos de anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas putativos se describen a continuación.

Para identificar los epítopos para VSTB50, 60, 95 y 112 en VISTA humano, se realizó intercambio de solución de hidrógeno/deuterio-espectrometría de masas (HDX-MS) usando los Fab correspondientes. Para el intercambio de H/D, los procedimientos usados para analizar la perturbación de Fab fueron similares a los descritos anteriormente (Hamuro et ál, *J. Biomol. Techniques* 14:171-182, 2003; Horn et ál, Biochemistry 45:8488-8498, 2006) con algunas modificaciones. Se prepararon Fab a partir de IgG con digestión de papaína y captura de proteína A usando kit de preparación de Fab Pierce (Thermo Scientific, Cat# 44985). La secuencia de proteína de VISTA humano contiene seis sitios de glicosilación enlazados con N. Para mejorar la cobertura de la secuencia, la proteína se desglicosiló con PNGase F. La proteína de VISTA desglicosilada se incubó en una solución de agua deuterada para horas predeterminadas que resultan en la incorporación de deuterio en átomos de hidrógeno intercambiables. La proteína de VISTA deuterada formaba un complejo con un Fab de VSTB50, VSTB60, VSTB95 o VSTB112 en 46 óxido de deuterio (D20) a 4 °C durante 30 seg, 2 min, 10 min y 60 min. La reacción de intercambio se inactivó por pH bajo y las proteínas se digirieron con pepsina. Se controlaron los niveles de deuterio en los péptidos identificados a partir del cambio de masa en LC-MS. Como control de referencia, la proteína de VISTA se procesó de forma similar salvo que no formaba un complejo con las moléculas de Fab. Se infiere que las regiones unidas con Fab son aquellos sitios relativamente

protegidos de intercambio y por tanto que contienen una mayor fracción de deuterio que la proteína de VISTA de referencia. Alrededor del 94% de la proteína podría estar mapeada con péptidos específicos.

Los mapas de perturbación de solución HDX-MS de VISTA con VSTB50 / VSTB60, y VSTB95 / VSTB112 se mapearon y se identificaron dos grupos de epítopos. Anti-VISTA VSTB50 reconoce el mismo epítopo que VSTB60; VSTB95 se une a otra región de epítopo que VSTB112 en VISTA. Anti-VISTA VSTB50 y 60 comparten el mismo epítopo que comprende segmentos, 103 NLTLLDSGL111 **(SEQ ID NO:59),** y 136VQTGKDAPSNC146 **(SEQ ID NO:60)** Anti-VISTA VSTB95 y VSTB112 parecen dirigirse a epítopos similares, que comprenden segmentos 27PVDKGHDVTF36**(SEQ ID NO:61),** y 54RRPIRDLTFQDL65**(SEQ ID NO:62).** Estos resultados de HDX-MS proporcionan los epítopos de nivel péptido para ejemplos de anticuerpos anti-VISTA con secuencias identificadas en la **Figura 4**. No hubo regiones de epítopos superpuestos para estos dos grupos de epítopos. Estos resultados están conforme a los datos de agrupación de competencia previos en cuando a que no compiten entre sí. Nuevamente los resultados del análisis de epítopos para varios anticuerpos VISTA anti-humanos analizados como se describe en la presente se resumen en la **Figura 4**.

EJEMPLO 13: Ensayos para identificar anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas

Tal como se describe en la presente, identificamos una docena de anticuerpos VISTA anti-humanos agonista y deberíamos tener otros una vez conducidos experimentos corroborativos adicionales en los modelos inmunitarios antes descritos o una vez que se repitan con otros anticuerpos. Los anticuerpos

identificados en la **Figura 4** por denominaciones "VSTB" son anticuerpos anti-VISTA de reacción cruzada de mono cynomolgus con alta afinidad y completamente humanos (intervalo de afinidad de biblioteca 298-24 pM para humano y 443-26 pM para mono cynomolgus) que, en función del aislamiento exitoso de varios anticuerpos anti-humanos agonistas deberían provocar la identificación de otros anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas, especialmente otros que se unen al grupo de epítopos 1 o 2. Estos métodos se describen a continuación.

ANÁLISIS FUNCIONAL *IN VITRO*

CD4 directo mediado: En este enfoque las células T $CD4^+$ se aíslan por selección negativa a partir de esplenocitos hV-KI. Luego se incuban 1x105 células T con cada uno de los 50 mAb VISTA (20 µg/ml) o un control de isotipo durante 30 minutos en hielo. Las células T y el anticuerpo luego se colocarán en placas de fondo plano de 96 pocillos recubiertas con anti-CD3y se cultivaron durante 72 horas. Después de cumplidas las 72 horas, se agregará timidina tritiada al cultivo durante 8 horas para medir la proliferación por incorporación de H3. Usando este ensayo, podemos analizar todos los 50 mAb en un solo experimento en triplicados técnicos. Cada anticuerpo será analizado en tres experimentos independientes para confirmar la actividad. Los mAb que reducen la proliferación a una cantidad estadísticamente considerable en comparación con el control de isotipo, serán identificados como "supresores". Todos los mAb supresores identificados en el análisis inicial luego serán sometidos a prueba nuevamente en el mismo ensayo, para generar una curva de respuesta a la dosis. Cada anticuerpo será analizado en diluciones de medio

log (30 µg/ml→0.01 µg/ml) y se calcularán los valores de IC50 para proliferación. Todos los anticuerpos identificados como supresores en el ensayo hV-KI se confirmarán por células T humanas primarias y se clasificarán por puntuaciones de IC50 para proliferación.

Ensayo de reactividad cruzada de NHP: En este ensayo analizaremos la actividad funcional en una especie tox relevante, Macaca fascicularis (de aquí en más denominados primates no humanos o "NHP"), a través de los ensayos de proliferación mediados por CD3 idéntico descritos para ratones y humanos, a través del uso del clon de CD3, SP34, que acciona la proliferación de células T potente. Se obtuvo sangre entera de NHP a partir de primates World Wilde (Florida, EUA) y las células T se aislarán a través de separación magnética. Las células T se incubarán con anticuerpo y se cultivarán en placas recubiertas con CD3 durante 72 horas. La proliferación se medirá por incorporación de tritio y se generarán puntuaciones de IC50 para cada anticuerpo.

ANÁLISIS FUNCIONAL USANDO MODELOS ANIMALES IN VIVO

1. PRUEBAS DE ANTICUERPOS AGONISTAS VISTA DE ACUERDO CON LA INVENCIÓN EN UN MODELO ANIMAL DE HEPATITIS INDUCIDO POR CONCANAVALINA A

La hepatitis autoinmune (AIH) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, caracterizada por la pérdida de autotolerancia que lleva a respuestas de células B y T contra el hígado. El modelo ConA representa el sistema mejor caracterizado por entender la patogénesis de AIH. ConA es una lectina que se une a restos de azúcar específicos, que están

enriquecidos en el hígado. La modificación de estos residuos de azúcar por resultados de ConA en la rápida activación de células T $CD4^+$ a través de la interacción con estructuras de MHC modificado expresadas por macrófagos del hígado. Ocurre una producción de citocina intensa pero transitoria con la mayoría de las citocinas de células T canónicas (IL-2, IL-3, IFNγ y TNFα) que alcanzan niveles en plasma máximos dentro de las 4-6 horas. Cabe destacar que la inflamación inducida por ConA puede estar bloqueada por células T CD4+ reducidas. El modelo ConA con ratones hV-KI se puede usar para confirmar la actividad supresora de mAn anti-VISTA agonistas de acuerdo con la invención. Los ratones se pesan y tratan con 10 mpk de anticuerpo anti-VISTA o el control de isotipo adecuado 3 horas antes de la inyección con 15 mpk de ConA. Los mAb anti-VISTA se administraron I.P. mientras que ConA se inyectó en la vena caudal en estos ratones. A las 6 horas después de la administración de ConA los ratones fueron sometidos a eutanasia y se recogió sangre. La fracción de plasma luego se analizará para determinaron citocinas en plasma por un ensayo múltiplex para 32 citocinas. Cada anticuerpo se analiza dos veces en experimentos independientes para confirmar la actividad. Para cada citocina en 32-plex, se realizará un ANOVA de una vía, con una post-prueba de Dunnett para comparar cada anticuerpo anti- con el control de isotipo. El mAn anti-VISTA analizado se clasifica en función de la eficacia de supresión de citocina (cuánto se suprimió la citocina) y variabilidad (cuán consistente es la supresión dentro de cada experimento y entre experimentos). Se hace énfasis adicional en mAb que suprime citocinas que se asocian canónicamente con la activación de células T.

Como se describe en una solicitud PCT relacionada presentada en la misma fecha y *anteriormente*, varios anticuerpos VISTA anti-humanos de acuerdo con la invención fueron analizados en el modelo ConA y fueron eficaces (inmunosupresores) allí, es decir, suprimieron la producción de citocinas inducida por ConA y promovieron la supervivencia y en particular suprimieron la expresión de citocinas implicada en la activación de células T incluido IL-2. Particularmente, los inventores analizaron INX800, INX801, y INX903 y INX904 así como anticuerpos VISTA anti-murinos agonistas y todos fueron eficaces (inmunosupresores) en el modelo de hepatitis de ConA. Entonces, los anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas de acuerdo con la invención deberían ser útiles en el tratamiento/prevención de inflamación y hepatotoxicidad asociadas con algunas afecciones infecciosas crónicas y agudas tales como hepatitis.

2. PRUEBAS DE ANTICUERPOS AGONISTAS VISTA DE ACUERDO CON LA INVENCIÓN EN MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDADOR

GVHD es una enfermedad sistémica mediada por transferencia adoptiva de células T alogénicas en un hospedador irradiado. Hay cinco pasos principales que son críticos en la patogénesis de GVHD; 1) daño al hospedador, más comúnmente en la forma del evento de irradiación que precede a la transferencia de células T; 2) activación de células T alogénicas por APC de donante y hospedador; 3) expansión de las células T en los nódulos linfáticos y bazo; 4) tráfico a sitios periféricos tales como la piel, intestino, hígado y pulmones; y 5) daño al hospedador accionado por células T y

también células mieloides seleccionadas. En determinados modelos, tales como cepa original F1→, ocurre una GVHD crónica que es un modelo adecuado para lupus a medida que el ratón desarrolla nefritis glomerular mediada por complejo inmunitario y mAb anti-nuclear. Cabe destacar que la eliminación genética de VISTA de las células T donantes resulta en una forma más agresiva de GHVD que la observada en ratones que reciben células T de tipo salvaje.

Este ensayo se puede usar para identificar y clasificar agonismo de candidatos VISTA anti-humanos agonistas. También este ensayo se puede usar para confirmar que los anticuerpos agonistas de acuerdo con la invención se pueden usar para tratar o prevenir GVHD. En este modelo los ratones BALB/c se irradian letalmente y se les da células T esplénicas o de la médula ósea alogénicas de ratones hV-KI para inducir GVHD; y un grupo no recibe células T como control negativo. Los ratones que reciben las células T alogénicas se dividen en el grupo de control Ig y los grupos de tratamiento. Se usarán hasta cuatro mAb VISTA únicos en un solo experimento, con ocho ratones por grupo y se conducen dos experimentos reproducidos. 10 mpk u otra dosis de anticuerpo se administra en el momento de la transferencia de células T así como en los días 2 y 4 después de la transferencia. El peso corporal de cada ratón se rastreará y cualquier ratón que pierda más del 20% de su peso corporal inicial será sacrificado. Se generan curvas de Kaplan Meier para cada experimento con una prueba estadística de rango logarítmico que comprara cada anticuerpo anti-VISTA con el control. Si los cuatro mAb VISTA protegen totalmente contra GVHD, entonces los ensayos de respuesta a la dosis serán corridos en el modelo de GVHD

tratando a los grupos con 10, 3, 1 y 0.3 mpk de anticuerpo. Los valores de LD50 serán calculados para cada anticuerpo.

Como se describe en la solicitud relacionada presentada en la misma fecha y anteriormente se evaluó una cantidad de anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas de acuerdo con la invención en este modelo animal. Estos anticuerpos analizados fueron todos eficaces (inmunosupresores) en este modelo, es decir, redujeron los síntomas de la enfermedad, enlentecieron la evolución de la enfermedad, redujeron la pérdida de peso asociada con la enfermedad y promovieron la supervivencia. Particularmente, cada INX800, INX801, INX901, INX902, INX903 e INX904 fue evaluado y se demostró que alivia o previene síntomas de la enfermedad en este modelo animal. También, se determinó usando las formas A y B de INX901 que tanto la forma A como la B fueron igualmente eficaces en el modelo animal de GVHD.

3. PRUEBAS DE ANTICUERPOS AGONISTAS VISTA DE ACUERDO CON LA INVENCIÓN EN UN MODELO ANIMAL DE ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA.

La enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa resultan de interacciones complejas y definidas de forma incompletas entre respuestas inmunitarias del hospedador, susceptibilidad genética, factores ambientales y el contenido luminal entérico. Estudios recientes de asociación de genoma completo reportan asociaciones entre genes reguladores de células inmunitarias y susceptibilidad a IBD. Tanto los genes intrínsecos de células inmunitarias adaptivas como innatas se representan en estos estudios, lo que indica una función central para estas

poblaciones celulares en la patogénesis de IBD. Existen actualmente más de 50 modelos animales de IBD humana. Mientras que ningún modelo fenocopia perfectamente IBD humana, muchos son útiles para estudiar varios aspectos de la enfermedad humana, incluido el inicio y la evolución de la enfermedad y la respuesta cicatrizante.

En un modelo de IBD bien establecido se inicia inflamación intestinal con transferencia adoptiva de célula esplénicas singénicas T $CD4^{+}$ $CD45RB^{hi}$ en ratones receptores faltos de células T y B. La población de células T CD4+ CD45RBhi contiene principalmente células T naturales cebadas para activación que son capaces de inducir inflamación del colon e intestino delgado crónica. Este método permite que el investigador modifique variables experimentales clave que incluyen poblaciones de células inmunitarias adaptivas e innatas para responder a cuestiones biológicamente relevantes con relación a la patogénesis de la enfermedad. Además, este método proporciona el inicio preciso del comienzo de la enfermedad y un transcurso del tiempo bien caracterizado que permite el estudio cinético de rasgos clínicos de la evolución de la enfermedad en ratones. La inflamación intestinal inducida por este método comparte muchos rasgos con IBD humana que incluye inflamación crónica transmural de intestino delgado y grueso, patogénesis accionada por citocinas tales como TNF e IL-12 y síntomas sistémicos tales como desgaste. Entonces, es un sistema de modelo ideal para estudiar la patogénesis de IBD humana.

Como se describe en una solicitud PCT relacionada presentada en la misma fecha se analizó un anticuerpo VISTA anti-humano agonista de acuerdo con la invención (INX901) y demostró ser

eficaz en este modelo de IBD. Particularmente este anticuerpo agonista demostró suprimir los niveles de citocinas y prevenir o inhibir de forma eficaz (i) pérdida de peso relacionada con colitis, (ii) pérdida de peso asociada con evolución de colitis, (iii) acortamiento de colon, (iv) selección de infiltrados inflamatorios en el colon y (v) desarrollo de colitis. Entonces, los anticuerpos VISTA agonistas de acuerdo con la invención se pueden usar en el tratamiento de IBD y afecciones intestinales e inflamatorias relacionadas.

4. PRUEBAS DE ANTICUERPOS AGONISTAS VISTA DE ACUERDO CON LA INVENCIÓN EN MODELOS ANIMALES DE LUPUS.

Lupus es una afección autoinmune o inflamatoria con síntomas que incluyen inflamación del riñón, proteína elevada y esplenomegalia. Hay 4 tipos de lupus de los cuales el lupus eritematoso sistémico o "SLE" es la forma más común. Esta enfermedad puede ser leve o grave y puede afectar sistemas de órganos principales. Lupus es una afección autoinmune de causa desconocida que puede resultar en inflamación de los riñones, denominada nefritis por lupus, que puede afectar la capacidad corporal de filtrar desperdicios de la sangre o si es grave puede resultar en daño a los riñones lo que requiere diálisis o trasplante de riñón. También SLE puede resultar en un aumento de presión arterial en los pulmones, denominado hipertensión pulmonar, que puede causar dificultad para respirar. Además SLE puede causar inflamación del sistema nervioso y cerebro que puede provocar problemas de memoria, confusión, cefaleas y apoplejías. Además SLE puede resultar en inflamación en los vasos sanguíneos del cerebro que puede

provocar fiebre alta, convulsiones y cambios de conducta. También SLE puede resultar en el endurecimiento de las arterias o enfermedad de las arterias coronarias, la acumulación de depósitos en las paredes de las arterias coronarias, puede llevar a un ataque al corazón.

Tal como se describe en una solicitud PCT relacionada presentada en la misma fecha se analizaron anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas de acuerdo con la invención (INX903, INX901, INX901-A y INX901-B) y anticuerpos VISTA anti-murinos y demostraron ser eficaces en diferentes modelos de lupus que incluyen el modelo de lupus MRL/lpr, el modelo de lupus NZBWF-1 y el modelo B6D2F. El modelo B6D2F es un modelo murino donde SLE está inducido por la transferencia de esplenocitos desprovistos de DDE1 CD8 por inactivación de VISTA humano (donante) en un hospedador B6D2F1 (receptor). En este modelo, la activación policlonal de células CD4 T donante acciona la activación, expansión de células B hospedadoras cognadas y su producción de autoanticuerpos que llevan a enfermedad renal. Los rasgos de tipo lupus de B6 CD8 desprovistos que se transfieren al modelo B6D2F1 incluyen: (1) glomerulonefritis de complejo inmunitario; (2) ab anti-nucleares; (3) ab anti-ADNdc; y (4) ab anti-RBC (positividad Coombs). Además este modelo se enfrenta con diferencias basadas en el sexo cuanto a la gravedad de la enfermedad renal.

En 3 modelos diferentes de lupus anticuerpos VISTA murinos y anti-humanos agonistas demostraron ser eficaces y reducir la incidencia del desarrollo de la enfermedad de lupus, evolución de la enfermedad, reducir niveles de proteinuria, inhibir nefritis y daño a los riñones, reducir activación y

acumulación de células T, reducir activación y acumulación de células B, e inhibir la producción de autoanticuerpos. Particularmente, INX903, INX901, INX901-A y INX901-B demostraron (i) reducir la proliferación y activación de células T, (ii) reducir la activación y acumulación de células B cognadas (expresión de MHCII), reducir la esplenomegalia, reducir la producción de auto-anticuerpos de IgG anti-ADNdc y reducir la firma de interferón de tipo I. También estos efectos inmunosupresores no se vieron impactados por el hecho de si la región constante de IgG2 humana del anticuerpo estaba en la forma A o B. Entonces, los anticuerpos VISTA agonistas de acuerdo con la invención se pueden usar en el tratamiento de lupus y afecciones autoinmunes e inflamatorias relacionadas.

5. PRUEBAS DE ANTICUERPOS AGONISTAS VISTA EN UN MODELO ANIMAL DE PSORIASIS

Modelo de psoriaris inducida por Imiquimod (IMQD)

La capacidad de anticuerpos anti-VISTA para tratar psoriasis fue evaluada usando el modelo de psoriasis inducida por Imiquimod (IMQD). Imiquimod (IMQD) es una crema comercialmente disponible que contiene agonistas TLR7/8 que se usa ampliamente para afecciones dermatológicas tales como infecciones virales y melanoma. La aplicación de IMQD en la piel durante varios días resulta en el engrosamiento de la epidermis mediante proliferación de los queratinocitos. Además, ocurre una infiltración inmunológica en la capa de la dermis con poblaciones de células T y células mieloides. La administración recurrente de IMQD crea una lesión en la piel

similar a la observada en pacientes con psoriasis. Se cree que IL-17 y IL-23 son las citocinas principales implicadas en la respuesta inmunitaria a IMQD.

Como se describe en una solicitud PCT relacionada presentada en la misma fecha se analizó un anticuerpo anti-VISTA agonista y demostró ser eficaz en este modelo de psoriasis. Particularmente, este método redujo la cantidad de células $CD3^+$ T que se infiltran en la piel tratada con Imiquimod. En función de los resultados observados los anticuerpos agonistas VISTA se pueden usar en el tratamiento o prevención de psoriasis y otras afecciones de la piel inflamatorias o autoinmunes mediadas con células T.

6. PRUEBAS DE ANTICUERPOS AGONISTAS VISTA EN UN MODELO ANIMAL DE ARTRITIS

Los efectos inmunosupresores de anticuerpos anti-VISTA para tratar artritis se pueden analizar en modelos animales diferentes. Como se describe en una solicitud PCT relacionada presentada en la misma fecha se analizaron anticuerpos VISTA anti-humanos y anti-murinos agonistas y demostraron ser eficaces en un modelo de artritis bien aceptado, es decir, el modelo de CIA o artritis inducido por colágeno. INX800, INX901, INX902 e INX903 así como los anticuerpos anti-VISTA anti-murinos de hámster se analizaron en este modelo de artritis. El desarrollo de la enfermedad se evaluó midiendo hinchazón e inflamación en las articulaciones afectadas con el paso del tiempo. La puntuación clínica se logró adjudicando una puntuación de 1 para cada dedo hinchado, una puntuación de 5 para una pata hinchada y una puntuación de 5 para una muñeca o tobillo hinchado (sistema de puntuación de

Charles River Labs), que sumados proporcionan una puntuación máxima de 60 para cada animal.

Tal como se muestra en esta solicitud PCT cada uno de estos anticuerpos redujo la enfermedad de artritis y INX901 e INX902 redujeron considerablemente el alcance de la enfermedad. En función de estos resultados los anticuerpos agonistas anti-humanos VISTA se pueden usar en el tratamiento o prevención de artritis reumatoide y otras afecciones inflamatorias o autoinmunes.

EJEMPLO 14: Evaluación de la función de la estructura de IgG2 humana en una actividad inmunosupresora/agonista de anticuerpo α-humano VISTA INX901 en diferentes modelos *in vitro* e *in vivo*

Los anticuerpos en una estructura de IgG2 humana natural existen como una mezcla de isoformas provocada por transposición de enlace disulfuro entre cisteínas presentes en la cadena pesada bisagra, CH1, y cadena ligera (Zhang, A., (2015), "Conformational difference in human IgG2 disulfide isoforms revealed by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry", *Biochemistry*, 54(10), 1956-1962; **Figura 10**). Estas isoformas se evaluaron por RP-HPLC (**Figura 10**), en función de métodos desarrollados por Dillon et ál., "Optimization of a reversed-phase high-performance liquid chromatography/mass spectrometry method for characterizing recombinant antibody heterogeneity and stability", J Chromatography A, 1120(1), 112-120. El método optimizado usó un contenido de fase B móvil orgánico mayor y más profundo con relación al de Dillon (id). Las formas separadas A y B enriquecidas a partir de INX901 se prepararon de cerca

siguiendo las condiciones informadas en Dillon (id) pero combinadas con un intercambio de amortiguador nuevamente en DPBS y un procedimiento de remoción de endotoxina usado posteriormente a las reacciones de enriquecimiento (**Figura 11**).

En el transcurso de preparar estos experimentos se observó que la inversión de la forma enriquecida A ocurre más rápidamente de lo esperado, y a una concentración de reactivo redox residual menor que lo esperado. El uso de un procedimiento de desalinización a base de exclusión por tamaño de centrifugado rápido entonces fue utilizado lo que pareció prevenir en gran medida esta inversión. Como se muestra en el panel (**A**) en la **Figura 10** la transposición de disulfuro lleva a las isoformas A y B, junto con la transición de A/B (reproducido a partir de Zhang, A. et ál., 2015). Las isoformas (**B**) se pueden distinguir por RP-HPLC (figura de Zhang, A. et ál., 2015). Cromatograma de (**C**) RP-HPLC observado para INX901.

El método RP-HPLC optimizado por los inventores para detectar isoformas de IgG2 se describe a continuación. En la **Figura 11**: (**línea negra, arriba**) el cromatograma muestra un pico más a la izquierda dominante que define la forma B. (**línea roja, abajo**) el cromatograma muestra un pico derecho dominante que define la forma A.

Métodos RP-HPLC optimizados para detección de isoformas

Preparación de fase móvil A (0.1% v/v TFA en agua):

1. Se mide 1.0 L de agua Milli-Q en un cilindro graduado de 1.0 L

2. Se agrega 1.0 mL de TFA al 1 L de agua usando una jeringa de vidrio Hamilton de 1 mL

3. Se transfiere la solución a una botella de 1 L, y se mezcla bien.

4. Vence 2 semanas después de preparado

Preparación de fase móvil B (70% v/v IPA, 20% v/v ACN, 9.9% v/v agua, 0.1% v/v TFA):

1. Se mide 700 L de IPA en un cilindro graduado de 1.0 L

2. Se mide 200 mL de ACN en un cilindro graduado de 250 mL y se transfiere al cilindro graduado de 1.0 L que contiene 700 mL de IPA

3. Se agrega agua Milli-Q al cilindro graduado de 1.0 L que contiene 700 mL de IPA y 200 mL de ACN hasta que el líquido alcanza la marca de 1.0 L

4. Se agrega 1.0 mL de TFA al 1 L de agua usando una jeringa de vidrio Hamilton de 1 mL

5. Se transfiere la solución a una botella de 1 L, y se mezcla bien.

6. Vence 2 semanas después de preparado

Condiciones de la cromatografía RP-HPLC

1. Columna A (orificio grande): Zorbax 300SB-C8, 5µm, 2.1x150mm, <<OR>>

2. Columna B (orificio angosto): Zorbax 300SB-C8, 3.5µm, 1x50mm

3. Fase móvil A: TFA en agua al 0.1 % v/v

4. Fase móvil B: 70% v/v IPA, 20% v/v ACN, 9.9% v/v agua, 0.1% v/v TFA

5. Velocidad de flujo: 0.5 mL/min para columna A o 0.25 mL/min para columna B

6. Compartimiento de columna: 75.0 ±1.0 °C

7. Detección: 214 nm

8. Gradiente de fase móvil RP-HPLC (Tabla a continuación)

Tiempo (min)	**% fase móvil B**
0	15
2	26
34	36
35	75
36	15
40	15

Métodos de enriquecimiento de isoforma del disulfuro INX901

Enriquecimiento de forma B

1. Se agrega en tubo no pirogénico libre de endotoxina:

2.1 mL de INX901 (5.66 mg/mL)

792.6 µL 1 M Tris pH 8.0

495.4 µL agua libre de endo

396.3 agua libre de endo adicional

237.8 µL de 100 mM cisteína

39.6 µL de 100 mM cistamina

2. Se agita (levemente), luego se coloca tapado a 2-8°C durante 24hr

3. Concentrador de giro Soaked Pall microsep en 0.3M NaOH 2 hr a TA, luego se enjuaga 3X con 10X DPBS, luego 3X con agua libre de endo. Se secó al aire en BSC antes de usar

4. Siguiendo las instrucciones del vendedor para regenerar 0.5 mL de columna de remoción de endotoxina, usando la opción 0.2N NaOH/ 95% etanol (2 hrs a TA) para el paso 3; se usa 1 X DPBS como amortiguador de equilibro final

5. Se concentró ~4,020 µL de reacción (del Paso 2) en un microsep separado PALL (como se prepara anteriormente).

6. Se concentró a 2,500 X G durante 35 min hasta menos de 0.4 mL (≥10X) luego se volvió a diluir con 4 mL 1X DPBS, se repitió 2 veces adicionales

7. Se concentró a 2,500 X G durante 15 min hasta menos de 2 mL, luego se agrega nuevamente 1X DPBS a 2 mL

8. Se agrega 2 mL de muestra intercambiada con amortiguador a la columna de remoción de endotoxina tapada inferior seca por centrifugación y regenerada, se tapa herméticamente, se invierte y se coloca a temperatura ambiente, se invierte 3 veces más cada ~20 minutos, luego se centrifuga la muestra en tubo no pirogénico (1 min a 500 X G, según instrucciones del vendedor), se coloca a 2-8°C

Enriquecimiento de forma A

1. Se agrega en tubo no pirogénico libre de endotoxina:

1750 µL de INX901 (6.2 mg/mL)

370 µL agua libre de endo

700 µL 1M Tris pH8.0

435 µL 8M GdCl

210 µL 0.1 M Cisteína HCl (se hace fresco a partir de solución de 1 M)

35 µL 0.1 M Cistamina -2HCl (se hace fresco a partir de solución de 1 M)

(volumen final de 3500 µL)

2. Se agita (levemente), luego se coloca tapado a 2-8°C durante 24hr

3. Se prepararon columnas de centrifugación #7- 2 mL Zeba (Thermo P/N 89890) según instrucciones del vendedor, equilibrando en 1 X solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS).

4. Se cargan 500 µL de la mezcla de reacción anterior en cada uno de los #7, y se centrifugan 2 minutos a 1000 X G (también según las instrucciones del vendedor), recogiendo en tubos libres de pirógeno limpios.

5. Se coloca en microsep despirogenado PALL, se centrifuga un total de 1 hora, 10 minutos, se concentra hasta aproximadamente 1.7 mL a aproximadamente 5 mg/mL

6. Se agregan todos los ~ 1.7 mL anteriores a una columna de centrifugación de remoción de endotoxina de 0.5 mL (Thermo P/N 88274) preparada según las instrucciones del vendedor (que incluye durante la noche en 0.2 M NaOH a temperatura ambiente), equilibrado en 1 X DPBS. Se deja a temperatura ambiente aproximadamente 1 hr, luego se coloca a 4°C durante aproximadamente otra 1 hr, en ambos casos se invierte el tubo tapado alrededor de cada 15 minutos.

7. Se recupera preparado por centrifugación 500 X G durante 1 minuto (también según las instrucciones del vendedor).

8. Volumen recuperado: aproximadamente 1.3 mL a 4.61 mg/ mL (todas las concentraciones basadas en el coeficiente de extinción de IgG acumulada NanoDrop de 0.73)

Variantes bloqueadas de IgG2 A y B

Sustituciones específicas de la secuencia de aminoácidos de IgG2 son capaces de prevenir la transposición de disulfuro, y dependiendo de la mutación resultarán en una conformación bloqueada que es de tipo A o tipo B (Martinez, et ál., (2008). "Disulfide connectivity of human immunoglobulin G2 structural isoforms", *Biochemistry*, 47(28), 7496-7508; Allen, et ál., (2009), "Interchain disulfide bonding in human IgG2 antibodies probed by site-directed mutagenesis", *Biochemistry*, 48(17), 3755-3766.

Los inventores entonces diseñaron variantes INX901 e INX908 con mutación C233S (bloqueada A) o C127S (bloqueada B) (numeración Eu) para hacer coincidir las variantes IgG2 usadas por White et ál., (2015), "Conformation of the human immunoglobulin G2 hinge imparts superagonistic properties to immunostimulatory anticancer antibodies", *Cancer Cell*, 27(1), 138-148. A continuación se enumeran las secuencias de cadena pesada constante.

IgG2 C233S (bloqueada A)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCSVECPPCPAPPVAGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN

VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK **(SEQ ID NO:63)**

IgG2 C127S (bloqueada B)
ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK **(SEQ ID NO:64)**

Variantes de Fc silenciosas

Los inventores diseñaron las variantes INX901 e INX908 con una región silenciosa de Fc introduciendo las siguientes mutaciones puntuales en una estructura de IgG1: L234A/L235A/G237A/P238A/H268A/A330S/P331S (McCarthy et ál., (2015) solicitud de patente estadounidense 14/818864. Washington, DC: U.S. En un tipo de variante (INX901Si e INX908Si), la región CH1/bisagra de la región constante pesada es IgG1 natural, que no soporte la transposición de disulfuro de una IgG2 natural (**Figura 12**, medio). En un segundo tipo de variante (INX901HSi e INX908HSi), la región CH1/bisagra es IgG2 natural, que soporta la transposición de disulfuro (White, A. L. et ál., 2015) (**Figura 12**, abajo). A continuación se enumeran las secuencias de cadena pesada constante para ambos tipos de variantes.

IgG1 con Fc silencioso (INX901Si e INX908Si)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA

SSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK **(SEQ ID NO:65)**

IgG2 CH1/bisagra+ IgG1 Fc silencioso (INX901HSi e INX908HSi)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPEAAGASSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK **(SEQ ID NO:66)**

Los experimentos en la **Figura 12** comparan las propiedades inmunitarias de las variantes silenciosas de Fc INX901 con respecto a la transposición de disulfuro. (**Arriba**) INX901 en una estructura de IgG2 muestra una mezcla esperada de las isoformas A, A/B, y B. (**Medio**) INX901Si en una estructura de IgG1 silenciosa existe como una isoforma simple. (**Abajo**) INX901HSi posee una región Fc silenciosa de IgG1 con una CH1/bisagra de IgG2, que permite la transposición de disulfuro equivalente a IgG2 natural. Estos resultados indican que la unión de FcR parece afectar las propiedades agonistas de los anticuerpos inventivos.

EJEMPLO 15: Función de INX901 e INX908 en varias estructuras de Ig para determinar el requisito de regiones bisagra y Fc

Realizamos experimentos para evaluar los requisitos funcionales de regiones CH1/bisagra y Fc de la cadena pesada de los anticuerpos VISTA anti-humanos, INX901 e INX908. En su

estado original ambas moléculas están en estructuras de IgG2 humana natural y por lo tanto las mezclas de isoformas distintas desde el punto de vista de la conformación resultan en transposición de disulfuro. La reacción de linfocitos mixta de alta densidad celular (MLR) se eligió para estos estudios como indican los datos anteriores que este ensayo proporciona una lectura sólida de funcionalidad tanto de INX901 como INX908. Las siguientes modificaciones de INX901 y/o INX908 se realizaron para investigar si las isoformas específicas eran responsables de la función: desviación bioquímica a la isoforma A o B, modificaciones genéticas para "bloquear" la conformación en la forma A o B, y moléculas quiméricas donde se silenció Fc y la región CH1/bisagra deriva de IgG1, donde la transposición de disulfuro no ocurre o IgG2, que permite la transposición de disulfuro natural.

Los resultados del ensayo indican que INX901 e INX908 retienen la función sin perjuicio de si está en la forma A, forma B o la mezcla de formas que la caracteriza IgG2 natural. Además, INX901 e INX908 requieren una región Fc activa para funcionalidad.

MLR es un ensayo inmunológico estándar que depende del emparejamiento incorrecto de MHC clase I y II para conducir una respuesta de células T alogénicas. Las células mononucleares de sangre periférica se aíslan de dos individuos emparejados de forma incorrecta, se incuban juntas y como resultado de estos emparejamientos incorrectos ocurre la producción y citocina y proliferación. Las condiciones de alta densidad celular (HCD), significa que los cultivos con $>1x10^7$ células/ml, fueron reportados anteriormente para aclarar las funciones agonistas de anticuerpos in vitro.

Nuestros datos previos indican que INX901 e INX908 pueden suprimir la expresión de TNFα en condiciones de HCD en el MLR.

El ensayo de MLR HCD se usó para evaluar la función de INX901 e INX908 siguiendo las modificaciones genéticas o bioquímicas con respecto a las isoformas de disulfuro de IgG2 y/o silenciamiento de Fc de cada anticuerpo. Antes de correr el MLR, cada anticuerpo se confirmó para unirse a VISTA recombinante mediante ELISA. INX901 se envió a Elion, LLC (Louisville, CO) donde se modificó por redox para dar predominantemente la forma (INX901 A desviado) o forma B (INX901 B desviado). La desviación fue confirmada por RP-HPLC como se describe en el ejemplo anterior. (**Figura 11**). Cada anticuerpo, así como INX901 parental, se diluyó en una respuesta a la dosis en HCD MLR y la producción de citocinas se midió por Luminex. Los datos previos indicaron que TNFα y/o IL-2 son lecturas sólidas para la función de anticuerpo del anticuerpo parental INX901. En dos MLR separados, TNFα y IL-2 se redujeron por INX901 parental, INX901 A desviado e INX901 B desviado en comparación con el control de IgG2 (**Figura 13**).

Para confirmar los datos de la **Figura 13**, se realizaron variantes adicionales de INX901 con mutaciones para generar variantes bloqueadas en la forma A o forma B. Además, las versiones quiméricas de INX901 se realizaron con regiones Fc completamente silenciosas para analizar la función del dominio Fc. INX901 Si es un anticuerpo IgG1 completamente silencioso. INX901 HSi tiene un Fc IgG1 completamente silencioso, pero también posee una región IgG2 CH1/bisagra que permite la transposición de disulfuro que se puede

distinguir de una IgG2 natural. Antes de correr el MLR, cada anticuerpo se confirmó para unirse a VISTA recombinante mediante ELISA. Al confirmar los datos de la desviación bioquímica, las versiones de bloqueo A y B de INX901 fueron capaces de reducir la producción de IL-2 y TNFα (**Figura 14**). Por el contrario, las versiones Si y HSi de INX901 fueron incapaces de reducir la producción de IL-2 y TNFα (**Figura 14**).

Para confirmar los datos de la **Figura 14**, se realizaron mutaciones idénticas al anticuerpo INX908 para generar variantes bloqueadas en la forma A o forma B. Además, las versiones quiméricas de INX908 se realizaron con regiones Fc completamente silenciosas para analizar la función del dominio Fc. INX908 Si es un anticuerpo IgG1 completamente silencioso. INX908 HSi tiene una IgG1 Fc completamente silenciosa pero contiene la región de IgG2 CH1/bisagra. Antes de correr el MLR, cada anticuerpo se confirmó para unirse a VISTA recombinante mediante ELISA. Al confirmar los datos con las variantes INX901, las versiones de bloqueo A y B de INX908 fueron capaces de reducir la producción de IL-2 y TNFα (**Figura 15**). Por el contrario, las versiones Si y HSi de INX908 fueron incapaces de reducir la producción de IL-2 y TNFα (**Figura 15**).

EJEMPLO 15: Mapeo de epítopos discontinuo de anticuerpos agonistas usando métodos PEPPSCAN

Pepscan usa matrices de péptidos para determinar epítopos lineales y discontinuos. Esta metodología es un método aceptado usado por muchos investigadores y compañías para determinar epítopos de anticuerpos. La **Figura 16** describe

esquemáticamente la tecnología Pepscan® usada para identificar epítopos lineales y discontinuos unidos por varios anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas de acuerdo con la invención.

LOS PRINCIPIOS DE LA TECNOLOGÍA CLIPS

La tecnología CLIPS fija estructuralmente los péptidos en estructuras tridimensionales definidas. Esto resulta en imitaciones funcionales de aun los sitios de unión más complejos. La tecnología CLIPS se usa ahora de forma rutinaria para dar forma a bibliotecas de péptidos en estructuras de bucle simple, doble o triple así como pliegues de tipo lámina o tipo hélice. La reacción de CLIPS ocurre entre grupos de bromo del andamiaje CLIPS y cadenas laterales de tiol de cisteínas. La reacción es rápida y específica en condiciones leves. Usando esta química elegante, las secuencias de proteínas naturales se transforman en construcciones de CLIPS con una variedad de estructuras.

ANÁLISIS DETALLADO DE BIBLIOTECA COMBINATORIA CLIPS

En análisis de biblioteca CLIPS comienza con la conversión de la proteína diana en una biblioteca de hasta 10,000 construcciones de péptidos superpuestos usando un diseño de matriz combinatoria. En un portador sólido, se sintetiza una matriz de péptidos lineales que posteriormente toma la forma de construcciones CLIPS definidas espacialmente. Las construcciones que representan ambas partes de los epítopos discontinuos en la conformación correcta se unen al anticuerpo con alta afinidad lo que se detecta y cuantifica. Las construcciones que presentan el epítopo incompleto se

unen al anticuerpo con menor afinidad mientras que las construcciones que no contienen el epítopo no se unen. La información de afinidad se usa en análisis iterativos para definir la secuencia y conformación de epítopos en detalle. A continuación se resumen los resultados de este análisis de epítopos.

ANTICUERPOS INX901, INX902, INX904, INX906, INX907, INX908

Cuando se analizan en condiciones de rigurosidad moderada los anticuerpos INX901, INX902, INX904, INX906, INX907, INX908 se unen fuertemente con imitaciones de epítopos lineales y de conformación. Los péptidos unidos contienen secuencias núcleo $_{48}$NVTLTCRLLGPV$_{60}$ **(SEQ ID NO:67)**, $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$**(SEQ ID NO:68)**, $_{123}$SDHHGNFS$_{130}$ **(SEQ ID NO:69)** y $_{153}$HHHSEH$_{158}$ **(SEQ ID NO:70)**, mientras el tramo de péptido $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ **(SEQ ID NO:68)** es la parte dominante del epítopo.

Análisis adicionales de datos registrados con imitaciones de epítopos lineales nos permitieron identificar residuos que son importantes para unirse con INX 904, INX906, INX907 e INX908, ya que mutantes Ala dobles en determinadas posiciones redujeron considerablemente las intensidades de señales. En particular, el reemplazo de residuos CR dentro de $_{48}$NVTLTCRLLGPV$_{60}$ **(SEQ ID NO:71)** afecta la unión de INX906, INX907 e INX908. También el reemplazo de residuos TC dentro de $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ **(SEQ ID NO:68)** afecta considerablemente la unión de INX904 e INX907.

ANTICUERPO INX800

Cuando se analizan en condiciones de rigurosidad moderada el anticuerpo INX800 no se unió de forma detectable con

imitaciones de epítopos simples o lineales limitados pero mostró unión detectable con imitaciones de epítopos discontinuos. El análisis de datos obtenidos con imitaciones de epítopos discontinuos sugiere que el anticuerpo INX800 reconoce un epítopo discontinuo con secuencias núcleo $_{53}$TCRLLGPVDKG$_{63}$**(SEQ ID NO:72),** 101HGGHQAA$_{107}$**(SEQ ID NO:73),** $_{121}$SASDHHGNFS$_{130}$ **(SEQ ID NO:74)** y $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$ **(SEQ ID NO:75),** donde la secuencia $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$ **(SEQ ID NO:76)** representa el sitio de reconocimiento dominante.

ANTICUERPOS INX803 E INX804

Cuando se analizan en condiciones de rigurosidad alta los anticuerpos INX803 e INX804 no se unen con ningún péptido presente en la matriz. Cuando se analizan en condiciones de rigurosidad moderada ambos anticuerpos se unen con imitaciones de epítopos discontinuos. El análisis acumulativo de perfiles de unión sugiere que ambos anticuerpos reconocen de forma similar los tramos de péptido $_{52}$LTCRLLGPV$_{60}$ **(SEQ ID NO:77),** $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ **(SEQ ID NO:78),** $_{98}$HLHHGGHQAA$_{107}$**(SEQ ID NO:79),** $_{123}$SDHHGNFS$_{130}$**(SEQ ID NO:80),** $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$**(SEQ ID NO:81),** donde la región $_{52}$LTCRLLGPV$_{60}$ **(SEQ ID NO:77)** es el sitio de reconocimiento dominante.

ANTICUERPO INX900

Cuando se analiza en condiciones de rigurosidad alta el anticuerpo INX900 se une muy débilmente con imitaciones de epítopos lineales con secuencias núcleo $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ **(SEQ ID NO:68).** Cabe destacar que la unión mayor fue observada con imitaciones de epítopos discontinuos que además de la secuencia $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ **(SEQ ID NO:68)** contiene secuencias

núcleo $_{56}$LLGPVDKGHDVTFYK$_{70}$**(SEQ ID NO:82),** $_{113}$LAQRHGLESASDHHG$_{127}$**(SEQ ID NO:83),** $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$**(SEQ ID NO:84).**

ANTICUERPO INX903

Cuando se analizan en condiciones de rigurosidad alta el anticuerpo INX903 no se unió con imitaciones de epítopos lineales pero se unió débilmente con imitaciones de epítopos de conformación. El análisis de perfiles de intensidad registrados sugiere que el anticuerpo reconoce un epítopo discontinuo compuesto por secuencias núcleo $_{79}$EVQTCSERR$_{87}$**(SEQ ID NO:85),** $_{93}$TFQDLHLHHGGHQAA$_{107}$**(SEQ ID NO:86),** $_{146}$CLVVEIRHHHSEH$_{158}$**(SEQ ID NO:87),** donde la secuencia $_{79}$EVQTCSERR$_{87}$ **(SEQ ID NO:85)** es el núcleo del epítopo.

ANTICUERPO INX905

Cuando se analiza en condiciones de rigurosidad alta el anticuerpo INX905 se une con epítopos lineales con secuencias núcleo $_{79}$EVQTCSERRP$_{88}$ **(SEQ ID NO:88).** Los datos adquiridos con mutantes Ala dobles indican que el motivo RR dentro de $_{79}$EVQTCSERRP$_{88}$ **(SEQ ID NO:88)** es clave para el reconocimiento. Los perfiles de intensidad registrados con imitaciones de epítopos discontinuos sugieren que la adición de secuencias de péptidos $_{53}$TCRLLGPVDKG$_{63}$ **(SEQ ID NO:89),** $_{123}$SDHHG$_{127}$ **(SEQ ID NO:90)** y $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$ **(SEQ ID NO:91)** aumenta la unión del anticuerpo. **La Figura 17** muestra que la mayoría de los anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas se unen con la misma secuencia núcleo. **La Figura 18** también resume los resultados de epítopos. **La Figura 19** muestra los epítopos unidos por los anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas de ejemplo de

acuerdo con la invención e identifica residuos importantes implicados en la unión.

5

REFERENCIAS CITADAS EN ESTA SOLICITUD

Las referencias a continuación y otras referencias citadas en esta solicitud se incorporan en su totalidad mediante esta referencia.

1 Dong, C., Juedes, A. E., Temann, U. A., Shresta, S., Allison, J. P., Ruddle, N. H. and Flavell, R. A., ICOS co-stimulatory receptor is essential for T-cell activation and function. *Nature* 2001. 409: 97-101.

2 Suh, W. K., Gajewska, B. U., Okada, H., Gronski, M. A., Bertram, E. M., Dawicki, W., Duncan, G. S., Bukczynski, J., Plyte, S., Elia, A., Wakeham, A., Itie, A., Chung, S., Da Costa, J., Arya, S., Horan, T., Campbell, P., Gaida, K., Ohashi, P. S., Watts, T. H., Yoshinaga, S. K., Bray, M. R., Jordana, M. and Mak, T. W., The B7 family member B7-H3 preferentially down-regulates T helper type 1-mediated immune responses. *Nat Immunol* 2003. 4: 899-906.

3 Borriello, F., Sethna, M. P., Boyd, S. D., Schweitzer, A. N., Tivol, E. A., Jacoby, D., Strom, T. B., Simpson, E. M., Freeman, G. J. and Sharpe, A. H., B7-1 and B7-2 have overlapping, critical roles in immunoglobulin class switching and germinal center formation. *Immunity* 1997. 6: 303-313.

4 Chambers, C. A., Sullivan, T. J. and Allison, J. P., Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. *Immunity* 1997. 7: 885-895.

5 Waterhouse, P., Penninger, J. M., Timms, E., Wakeham, A., Shahinian, A., Lee, K. P., Thompson, C. B., Griesser, H. and Mak, T. W., Lymphoproliferative disorders with early

lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science* 1995. 270: 985-988.

6 Tivol, E. A., Borriello, F., Schweitzer, A. N., Lynch, W. P., Bluestone, J. A. and Sharpe, A. H., Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995. 3: 541-547.

7 Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N. and Honjo, T., Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999. 11: 141-151.

8 Keir, M. E., Liang, S. C., Guleria, I., Latchman, Y. E., Qipo, A., Albacker, L. A., Koulmanda, M., Freeman, G. J., Sayegh, M. H. and Sharpe, A. H., Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med* 2006. 203: 883-895.

9 Ortler, S., Leder, C., Mittelbronn, M., Zozulya, A. L., Knolle, P. A., Chen, L., Kroner, A. and Wiendl, H., B7-H1 restricts neuroantigen-specific T cell responses and confines inflammatory CNS damage: implications for the lesion pathogenesis of multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2008. 38: 1734-1744.

10 Zhu, G., Augustine, M. M., Azuma, T., Luo, L., Yao, S., Anand, S., Rietz, A. C., Huang, J., Xu, H., Flies, A. S., Flies, S. J., Tamada, K., Colonna, M., van Deursen, J. M. and Chen, L., B7-H4-deficient mice display augmented neutrophil-mediated innate immunity. *Blood* 2009. 113: 1759-1767.

11 Chen, Y., Wang, Q., Shi, B., Xu, P., Hu, Z., Bai, L. and Zhang, X., Development of a sandwich ELISA for evaluating

soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1(+) cell lines. *Cytokine* 2011.

12 Greenwald, R. J., Freeman, G. J. and Sharpe, A. H., The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005. 23: 515-548.

13 Zhu, Y., Yao, S., Iliopoulou, B. P., Han, X., Augustine, M. M., Xu, H., Phennicie, R. T., Flies, S. J., Broadwater, M., Ruff, W., Taube, J. M., Zheng, L., Luo, L., Zhu, G., Chen, J. and Chen, L., B7-H5 costimulates human T cells via CD28H. *Nat Commun* 2013. 4: 2043.

14 Brandt, C. S., Baratin, M., Yi, E. C., Kennedy, J., Gao, Z., Fox, B., Haldeman, B., Ostrander, C. D., Kaifu, T., Chabannon, C., Moretta, A., West, R., Xu, W., Vivier, E. and Levin, S. D., The B7 family member B7-H6 is a tumor cell ligand for the activating natural killer cell receptor NKp30 in humans. *J Exp Med* 2009. 206: 1495-1503.

15 Wang, L., Rubinstein, R., Lines, J. L., Wasiuk, A., Ahonen, C., Guo, Y., Lu, L. F., Gondek, D., Wang, Y., Fava, R. A., Fiser, A., Almo, S. and Noelle, R. J., VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. *J Exp Med* 2011. 208: 577-592.

16 Lines, J. L., Sempere, L. F., Wang, L., Panttazi, E., Mak, J., O'Connell, S., Ceeraz, S., Suriawinata, A. A., Yan, S., Ernstoff, M. S. and Noelle, R. J., VISTA is an immune checkpoint regulator for human T cells. *in revision (Cancer Research)*.

17 LeMercier, I., Lines, J. L., Sergent, P., Li, J., Noelle, R. J. and Wang, L., VISTA regulates the development of protective anti-tumor immunity. *in revision (Cancer Research)*.

18 Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., Postow, M. A., Rizvi, N. A., Lesokhin, A. M., Segal, N. H., Ariyan, C. E., Gordon, R. A., Reed, K., Burke, M. M., Caldwell, A., Kronenberg, S. A., Agunwamba, B. U., Zhang, X., Lowy, I., Inzunza, H. D., Feely, W., Horak, C. E., Hong, Q., Korman, A. J., Wigginton, J. M., Gupta, A. and Sznol, M., Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013. 369: 122-133.

19 Iliopoulos, D., Kavousanaki, M., Ioannou, M., Boumpas, D. and Verginis, P., The negative costimulatory molecule PD-1 modulates the balance between immunity and tolerance via miR-21. *Eur J Immunol* 2011. 41: 1754-1763.

20 Ansari, M. J., Salama, A. D., Chitnis, T., Smith, R. N., Yagita, H., Akiba, H., Yamazaki, T., Azuma, M., Iwai, H., Khoury, S. J., Auchincloss, H., Jr. and Sayegh, M. H., The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med* 2003. 198: 63-69.

21 Bertsias, G. K., Nakou, M., Choulaki, C., Raptopoulou, A., Papadimitraki, E., Goulielmos, G., Kritikos, H., Sidiropoulos, P., Tzardi, M., Kardassis, D., Mamalaki, C. and Boumpas, D. T., Genetic, immunologic, and immunohistochemical analysis of the programmed death 1/programmed death ligand 1 pathway in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009. 60: 207-218.

22 Prokunina, L., Castillejo-Lopez, C., Oberg, F., Gunnarsson, I., Berg, L., Magnusson, V., Brookes, A. J., Tentler, D., Kristjansdottir, H., Grondal, G., Bolstad, A. I., Svenungsson, E., Lundberg, I., Sturfelt, G., Jonssen, A., Truedsson, L., Lima, G., Alcocer-Varela, J., Jonsson, R.,

Gyllensten, U. B., Harley, J. B., Alarcon-Segovia, D., Steinsson, K. and Alarcon-Riquelme, M. E., A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet* 2002. 32: 666-669.

23 Ozkaynak, E., Wang, L., Goodearl, A., McDonald, K., Qin, S., O'Keefe, T., Duong, T., Smith, T., Gutierrez-Ramos, J. C., Rottman, J. B., Coyle, A. J. and Hancock, W. W., Programmed death-1 targeting can promote allograft survival. *J Immunol* 2002. 169: 6546-6553.

24 Watson, M. P., George, A. J. and Larkin, D. F., Differential effects of costimulatory pathway modulation on corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006. 47: 3417-3422.

25 Podojil, J. R., Liu, L. N., Marshall, S. A., Chiang, M. Y., Goings, G. E., Chen, L., Langermann, S. and Miller, S. D., B7-H4Ig inhibits mouse and human T-cell function and treats EAE via IL-10/Treg-dependent mechanisms. *J Autoimmun* 2013. 44: 71-81.

26 Sica, G. L., Choi, I. H., Zhu, G., Tamada, K., Wang, S. D., Tamura, H., Chapoval, A. I., Flies, D. B., Bajorath, J. and Chen, L., B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity. *Immunity* 2003. 18: 849-861.

27 Wang, X., Hao, J., Metzger, D. L., Mui, A., Ao, Z., Verchere, C. B., Chen, L., Ou, D. and Warnock, G. L., B7-H4 induces donor-specific tolerance in mouse islet allografts. *Cell Transplant* 2012. 21: 99-111.

28 Yamaura, K., Watanabe, T., Boenisch, O., Yeung, M., Yang, S., Magee, C. N., Padera, R., Datta, S., Schatton, T., Kamimura, Y., Azuma, M. and Najafian, N., In vivo function of

immune inhibitory molecule B7-H4 in alloimmune responses. *Am J Transplant* 2010. 10: 2355-2362.

29 Yi, K. H. and Chen, L., Fine tuning the immune response through B7-H3 and B7-H4. *Immunol Rev* 2009. 229: 145-151.

30 Wang, X., Hao, J., Metzger, D. L., Ao, Z., Chen, L., Ou, D., Verchere, C. B., Mui, A. and Warnock, G. L., B7-H4 Treatment of T Cells Inhibits ERK, JNK, p38, and AKT Activation. *PLoS One* 2012. 7: e28232.

31 Terawaki, S., Tanaka, Y., Nagakura, T., Hayashi, T., Shibayama, S., Muroi, K., Okazaki, T., Mikami, B., Garboczi, D. N., Honjo, T. and Minato, N., Specific and high-affinity binding of tetramerized PD-L1 extracellular domain to PD-1-expressing cells: possible application to enhance T cell function. *Int Immunol* 2007. 19: 881-890.

32 Sedy, J. R., Gavrieli, M., Potter, K. G., Hurchla, M. A., Lindsley, R. C., Hildner, K., Scheu, S., Pfeffer, K., Ware, C. F., Murphy, T. L. and Murphy, K. M., B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator. *Nat Immunol* 2005. 6: 90-98.

33 Parisi, S., Battista, M., Musto, A., Navarra, A., Tarantino, C. and Russo, T., A regulatory loop involving Dies1 and miR-125a controls BMP4 signaling in mouse embryonic stem cells. *FASEB J* 2012. 26: 3957-3968.

34 Youngnak, P., Kozono, Y., Kozono, H., Iwai, H., Otsuki, N., Jin, H., Omura, K., Yagita, H., Pardoll, D. M., Chen, L. and Azuma, M., Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2003. 307: 672-677.

35 Butte, M. J., Keir, M. E., Phamduy, T. B., Sharpe, A. H. and Freeman, G. J., Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the b7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007. 27: 111-122.

36 Sharpe, A. H. and Freeman, G. J., The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* 2002. 2: 116-126.

37 Bartel P.L. et al. (1993) Using the two-hybrid system to detect protein-protein interactions. In Cellular Interactions in Development: A Practical Approach, D. A. Hartley, Ed., Oxford University Press, Oxford; pp 153-179.

38 Béranger F. et al. (1997) Getting more from the two-hybrid system : N-terminal fusions to LexA are efficient and sensitive baits for two-hybrid studies. NAR 25: 2035-36.

39 Formstecher E. et al. (2005) Protein interaction mapping: a Drosophila case study. Genome Res. 15: 37684.

40 Fromont-Racine M., Rain J.C., and Legrain P. (1997) Toward a functional analysis of the yeast genome through exhaustive two-hybrid screens. Nat. Genet. 16: 277-82.

41 Rain J.C. et al. (2001) The protein-protein interaction map of Helicobacter pylori. Nature 409: 211-15.

42 Vojtek A. and Hollenberg S.M. (1995) Ras-Raf interaction: two-hybrid analysis. Methods Enzymol. 255: 331-42.

43 Wojcik J., Boneca I.G., and Legrain P. (2002) Prediction, assessment and validation of protein interaction maps in bacteria. J. Mol. Biol. 323: 763-70.

44. Franklin EC, Kunkel HG. Immunologic Differences Between the 19 S and 7 S Components of Normal Human γ-Globulin. The Journal of Immunology. 1957;78(1):11-8.

45. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel J-F. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. Clin Trans Gastroenterol. 2016;7:e135. doi: 10.1038/ctg.2015.63.

46. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. Annual review of immunology. 2005;23:515-48. PubMed PMID: 15771580.

47. Lines JL, Pantazi E, Mak J, Sempere LF, Wang L, O'Connell S, Ceeraz S, Suriawinata AA, Yan S, Ernstoff MS, Noelle R. VISTA is an immune checkpoint molecule for human T cells. Cancer research. 2014;74(7):1924-32. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1504. PubMed PMID: 24691993; PMCID: 3979527.

48. Le Mercier I, Chen W, Lines JL, Day M, Li J, Sergent P, Noelle RJ, Wang L. VISTA Regulates the Development of Protective Antitumor Immunity. Cancer research. 2014;74(7):1933-44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1506. PubMed PMID: 24691994; PMCID: PMC4116689.

49. Flies DB, Han X, Higuchi T, Zheng L, Sun J, Ye JJ, Chen L. Coinhibitory receptor PD-1H preferentially suppresses CD4(+) T cell-mediated immunity. The Journal of clinical investigation. 2014;124(5):1966-75. doi: 10.1172/JCI74589. PubMed PMID: 24743150; PMCID: 4001557.

50. Lines JL, Sempere LF, Broughton T, Wang L, Noelle R. VISTA Is a Novel Broad-Spectrum Negative Checkpoint Regulator for Cancer Immunotherapy. Cancer immunology research. 2014;2(6):510-7. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0072. PubMed PMID: 24894088.

51. Wang L, Le Mercier I, Putra J, Chen W, Liu J, Schenk AD, Nowak EC, Suriawinata AA, Li J, Noelle RJ. Disruption of the

immune-checkpoint VISTA gene imparts a proinflammatory phenotype with predisposition to the development of autoimmunity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014;111(41):14846-51. doi: 10.1073/pnas.1407447111. PubMed PMID: 25267631; PMCID: 4205642.

52. Wang L, Rubinstein R, Lines JL, Wasiuk A, Ahonen C, Guo Y, Lu LF, Gondek D, Wang Y, Fava RA, Fiser A, Almo S, Noelle RJ. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. The Journal of experimental medicine. 2011;208(3):577-92. Epub 2011/03/09. doi: jem.20100619 [pii] 10.1084/jem.20100619. PubMed PMID: 21383057; PMCID: 3058578.

53. Flies DB, Han X, Higuchi T, Zheng L, Sun J, Ye JJ, Chen L. Coinhibitory receptor PD-1H preferentially suppresses CD4(+) T cell-mediated immunity. The Journal of clinical investigation. 2014;124(5):1966-75. doi: 10.1172/JCI74589. PubMed PMID: PMC4001557.

54. Yoon KW, Byun S, Kwon E, Hwang SY, Chu K, Hiraki M, Jo SH, Weins A, Hakroush S, Cebulla A, Sykes DB, Greka A, Mundel P, Fisher DE, Mandinova A, Lee SW. Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53. Science. 2015;349(6247):1261669. doi: 10.1126/science.1261669. PubMed PMID: 26228159.

55. Bettelli E, Pagany M, Weiner HL, Linington C, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-specific T Cell Receptor Transgenic Mice Develop Spontaneous Autoimmune Optic Neuritis. The Journal of experimental medicine. 2003;197(9):1073-81. doi: 10.1084/jem.20021603.

56. Ceeraz S, Sergent P, Plummer S, Schned A, Pechenick D, Burns C, Noelle R. VISTA deficiency accelerates the development of fatal murine lupus nephritis. Arthritis and Rheumatology. 2016;submitted.

57. Liu J, Yuan Y, Chen W, Putra J, Suriawinata AA, Schenk AD, Miller HE, Guleria I, Barth RJ, Huang YH, Wang L. Immune-checkpoint proteins VISTA and PD-1 nonredundantly regulate murine T-cell responses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2015;112(21):6682-7. doi: 10.1073/pnas.1420370112. PubMed PMID: 25964334; PMCID: PMC4450438.

58. Flies DB, Higuchi T, Chen L. Mechanistic Assessment of PD-1H Coinhibitory Receptor-Induced T Cell Tolerance to Allogeneic Antigens. Journal of immunology. 2015;194(11):5294-304. doi: 10.4049/jimmunol.1402648. PubMed PMID: 25917101; PMCID: PMC4433880.

59. DiLillo DJ, Ravetch JV. Fc-Receptor Interactions Regulate Both Cytotoxic and Immunomodulatory Therapeutic Antibody Effector Functions. Cancer immunology research. 2015;3(7):704-13. doi: 10.1158/2326-6066.cir-15-0120.

60. White AL, Chan HT, French RR, Willoughby J, Mockridge CI, Roghanian A, Penfold CA, Booth SG, Dodhy A, Polak ME, Potter EA, Ardern-Jones MR, Verbeek JS, Johnson PW, Al-Shamkhani A, Cragg MS, Beers SA, Glennie MJ. Conformation of the human immunoglobulin G2 hinge imparts superagonistic properties to immunostimulatory anticancer antibodies. Cancer Cell. 2015;27(1):138-48. doi: 10.1016/j.ccell.2014.11.001. PubMed PMID: 25500122; PMCID: PMC4297290.

61. Dubey AK, Handu SS, Dubey S, Sharma P, Sharma KK, Ahmed QM. Belimumab: First targeted biological treatment for

systemic lupus erythematosus. J Pharmacol Pharmacother. 2011;2(4):317-9. doi: 10.4103/0976-500X.85930. PubMed PMID: 22025872; PMCID: PMC3198539.

62. Wallace DJ, Hobbs K, Clowse ME, Petri M, Strand V, Pike M, Merrill JT, Leszczynski P, Neuwelt CM, Jeka S, Houssiau F, Keiserman M, Ordi-Ros J, Bongardt S, Kilgallen B, Galateanu C, Kalunian K, Furie R, Gordon C. Long-term safety and efficacy of epratuzumab in the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: results from an open-label extension study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015. doi: 10.1002/acr.22694. PubMed PMID: 26316325.

63. Van Wauwe JP, De Mey JR, Goossens JG. OKT3: a monoclonal anti-human T lymphocyte antibody with potent mitogenic properties. The Journal of Immunology. 1980;124(6):2708-13.

64. Robertson JM, Jensen PE, Evavold BD. DO11.10 and OT-II T Cells Recognize a C-Terminal Ovalbumin 323–339 Epitope. The Journal of Immunology. 2000;164(9):4706-12. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4706.

65. Wang H-X, Liu M, Weng S-Y, Li J-J, Xie C, He H-L, Guan W, Yuan Y-S, Gao J. Immune mechanisms of Concanavalin A model of autoimmune hepatitis. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2012;18(2):119-25. doi: 10.3748/wjg.v18.i2.119. PubMed PMID: PMC3257438.

66. Weiner GJ. Building better monoclonal antibody-based therapeutics. Nat Rev Cancer. 2015;15(6):361-70. doi: 10.1038/nrc3930. PubMed PMID: 25998715; PMCID: PMC4491443.

67. Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. Annual review of immunology. 2001;19:275-90. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.275. PubMed PMID: 11244038.

68. Li F, Smith P, Ravetch JV. Inhibitory Fcγ receptor is required for the maintenance of tolerance through distinct mechanisms(). Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2014;192(7):3021-8. doi: 10.4049/jimmunol.1302934. PubMed PMID: PMC3967505.

69. Hinton PR, Johlfs MG, Xiong JM, Hanestad K, Ong KC, Bullock C, Keller S, Tang MT, Tso JY, Vasquez M, Tsurushita N. Engineered human IgG antibodies with longer serum half-lives in primates. The Journal of biological chemistry. 2004;279(8):6213-6. doi: 10.1074/jbc.C300470200. PubMed PMID: 14699147.

70. Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nature biotechnology. 2005;23(10):1283-8. doi: 10.1038/nbt1143. PubMed PMID: 16186811.

71. Borrok MJ, Wu Y, Beyaz N, Yu X-Q, Oganesyan V, Dall'Acqua WF, Tsui P. pH-dependent Binding Engineering Reveals an FcRn Affinity Threshold That Governs IgG Recycling. The Journal of biological chemistry. 2015;290(7):4282-90. doi: 10.1074/jbc.M114.603712. PubMed PMID: PMC4326836.

72. Oyarzun P, Ellis JJ, Gonzalez-Galarza FF, Jones AR, Middleton D, Boden M, Kobe B. A bioinformatics tool for epitope-based vaccine design that accounts for human ethnic diversity: Application to emerging infectious diseases. Vaccine. 2015;33(10):1267-73. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.040.

73. Haskins K, Kubo R, White J, Pigeon M, Kappler J, Marrack P. The major histocompatibility complex-restricted antigen receptor on T cells. I. Isolation with a monoclonal antibody.

The Journal of experimental medicine. 1983;157(4):1149-69. Epub 1983/04/01. PubMed PMID: 6601175; PMCID: Pmc2186983.

74. Markees TG, Phillips NE, Noelle RJ, Shultz LD, Mordes JP, Greiner DL, Rossini AA. Prolonged survival of mouse skin allografts in recipients treated with donor splenocytes and antibody to CD40 ligand. Transplantation. 1997;64(2):329-35.

75. Ehst BD, Ingulli E, Jenkins MK. Development of a novel transgenic mouse for the study of interactions between CD4 and CD8 T cells during graft rejection. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2003;3(11):1355-62. PubMed PMID: 14525595.

76. Wu S, Jin L, Vence L, Radvanyi LG. Development and application of 'phosphoflow' as a tool for immunomonitoring. Expert Rev Vaccines. 2010;9(6):631-43. doi: 10.1586/erv.10.59. PubMed PMID: 20518718; PMCID: PMC2933839.

77. Weissmuller S, Kronhart S, Kreuz D, Schnierle B, Kalinke U, Kirberg J, Hanschmann KM, Waibler Z. TGN1412 Induces Lymphopenia and Human Cytokine Release in a Humanized Mouse Model. PloS one. 2016;11(3):e0149093. doi: 10.1371/journal.pone.0149093. PubMed PMID: 26959227; PMCID: PMC4784892.

78. Piccotti JR, Alvey JD, Reindel JF, Guzman RE. T-cell-dependent antibody response: assay development in cynomolgus monkeys. J Immunotoxicol. 2005;2(4):191-6. doi: 10.1080/15476910500362838. PubMed PMID: 18958673.

79. Muller PY, Brennan FR. Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies. Clin Pharmacol Ther.

2009;85(3):247-58. doi: 10.1038/clpt.2008.273. PubMed PMID: 19177065

LISTADO SE SECUENCIAS

SEQ ID NO:1: Homo sapiens VISTA (Nombres alternativos: B7-H5; B7H5; DD1alfa; GI24; PP2135; SISP1) SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS

1 mgvptaleag swrwgsllfa lflaaslgpv aafkvatpys lyvcpegqnv tltcrllgpv
61 dkghdvtfyk twyrssrgev qtcserrpir nltfqdlhlh hgghqaants hdlaqrhgle
121 sasdhhgnfs itmrnltlld sglycclvve irhhhsehrv hgamelqvqt gkdapsncvv
181 ypsssqdsen itaaalatga civgilclpl illlvykqrq aasnrraqel vrmdsniqgi
241 enpgfeaspp aqgipeakvr hplsyvaqrq psesgrhlls epstplsppg pgdvffpsld
301 pvpdspnfev i

SEQ ID NO:2: Mus musculus VISTA SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS

1 mgvpavpeas sprwgtllla iflaasrglv aafkvttpys lyvcpegqna tltcrilgpv
61 skghdvtiyk twylssrgev qmckehrpir nftlqhlqhh gshlkanash dqpqkhglel
121 asdhhgnfsi tlrnvtprds glycclviel knhhpeqrfy gsmelqvqag kgsgstcmas

181 neqdsdsita aalatgaciv gilclplill lvykqrqvas hrraqelvrm dsntqgienp

241 gfettppfqg mpeaktrppl syvaqrqpse sgryllsdps tplsppgpgd vffpsldpvp

301 dspnseai

SEQ ID NO:3: Mus musculus VISTA SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS

1 mgvpavpeas sprwgtllla iflaasrglv aafkvttpys lyvcpegqna tltcrilgpv

61 skghdvtiyk twylssrgev qmckehrpir nftlqhlqhh gshlkanash dqpqkhglel

121 asdhhgnfsi tlrnvtprds glycclviel knhhpeqrfy gsmelqvqag kgsgstcmas

181 neqdsdsita aalatgaciv gilclplill lvykqrqvas hrraqelvrm dssntqgien

241 pgfettppfq gmpeaktrpp lsyvaqrqps esgryllsdp stplsppgpg dvffpsldpv

301 pdspnseai

SEQ ID NO:4: Homo sapiens VISTA (Nombres alternativos: B7-H5; B7H5; DD1alfa; GI24; PP2135; SISP1) SECUENCIA DE ÁCIDOS NUCLEICOS

1 gggggcgggt gcctggagca cggcgctggg gccgcccgca gcgctcactc gctcgcactc

61 agtcgcggga ggcttccccg cgccggccgc gtcccgcccg ctccccggca ccagaagttc

121 ctctgcgcgt ccgacggcga catgggcgtc cccacggccc tggaggccgg cagctggcgc

181 tggggatccc tgctcttcgc tctcttcctg gctgcgtccc taggtccggt ggcagccttc

241 aaggtcgcca cgccgtattc cctgtatgtc tgtcccgagg ggcagaacgt caccctcacc

301 tgcaggctct tgggccctgt ggacaaaggg cacgatgtga ccttctacaa gacgtggtac

361 cgcagctcga ggggcgaggt gcagacctgc tcagagcgcc ggcccatccg caacctcacg

421 ttccaggacc ttcacctgca ccatggaggc caccaggctg ccaacaccag ccacgacctg

481 gctcagcgcc acgggctgga gtcggcctcc gaccaccatg gcaacttctc catcaccatg

541 cgcaacctga ccctgctgga tagcggcctc tactgctgcc tggtggtgga gatcaggcac

601 caccactcgg agcacagggt ccatggtgcc atggagctgc aggtgcagac aggcaaagat

661 gcaccatcca actgtgtggt gtacccatcc tcctcccagg atagtgaaaa catcacggct

721 gcagccctgg ctacgggtgc ctgcatcgta ggaatcctct gcctcccccc catcctgctc

781 ctggtctaca agcaaaggca ggcagcctcc aaccgccgtg cccaggagct ggtgcggatg

841 gacagcaaca ttcaagggat tgaaaacccc ggctttgaag cctcaccacc tgcccagggg

901 atacccgagg ccaaagtcag gcacccccctg tcctatgtgg cccagcggca gccttctgag

961 tctgggcggc atctgctttc ggagcccagc acccccctgt ctcctccagg ccccggagac

1021 gtcttcttcc catccctgga ccctgtccct gactctccaa actttgaggt catctagccc

1081 agctggggga cagtgggctg ttgtggctgg gtctggggca ggtgcatttg agccagggct

1141 ggctctgtga gtggcctcct tggcctcggc cctggttccc tccctcctgc tctgggctca

1201 gatactgtga catcccagaa gcccagcccc tcaacccctc tggatgctac atggggatgc

1261 tggacggctc agcccctgtt ccaaggattt tggggtgctg agattctccc ctagagacct

1321 gaaattcacc agctacagat gccaaatgac ttacatctta agaagtctca gaacgtccag

1381 cccttcagca gctctcgttc tgagacatga gccttgggat gtggcagcat cagtgggaca

1441 agatggacac tgggccaccc tcccaggcac cagacacagg gcacggtgga gagacttctc

1501 ccccgtggcc gccttggctc ccccgttttg cccgaggctg ctcttctgtc agacttcctc

1561 tttgtaccac agtggctctg gggccaggcc tgcctgccca ctggccatcg ccaccttccc

1621 cagctgcctc ctaccagcag tttctctgaa gatctgtcaa caggttaagt caatctgggg

1681 cttccactgc ctgcattcca gtccccagag cttggtggtc ccgaaacggg aagtacatat

1741 tggggcatgg tggcctccgt gagcaaatgg tgtcttgggc aatctgaggc caggacagat

1801 gttgccccac ccactggaga tggtgctgag ggaggtgggt ggggccttct gggaaggtga

1861 gtggagaggg gcacctgccc cccgccctcc ccatccccta ctcccactgc tcagcgcggg

1921 ccattgcaag ggtgccacac aatgtcttgt ccaccctggg acacttctga gtatgaagcg

1981 ggatgctatt aaaaactaca tggggaaaca ggtgcaaacc ctggagatgg attgtaagag

2041 ccagtttaaa tctgcactct gctgctcctc ccccaccccc accttccact ccatacaatc

2101 tgggcctggt ggagtcttcg cttcagagcc attcggccag gtgcgggtga tgttcccatc

2161 tcctgcttgt gggcatgccc tggctttgtt tttatacaca taggcaaggt gagtcctctg

2221 tggaattgtg attgaaggat tttaaagcag gggaggagag taggggcat ctctgtacac

2281 tctgggggta aaacagggaa ggcagtgcct gagcatgggg acaggtgagg tggggctggg

2341 cagacccccct gtagcgttta gcaggatggg ggccccaggt actgtggaga gcatagtcca

2401 gcctgggcat ttgtctccta gcagcctaca ctggctctgc tgagctgggc ctgggtgctg

2461 aaagccagga tttggggcta ggcgggaaga tgttcgccca attgcttggg gggttggggg

2521 gatggaaaag gggagcacct ctaggctgcc tggcagcagt gagccctggg cctgtggcta

2581 cagccaggga accccacctg gacacatggc cctgcttcta agccccccag ttaggcccaa

2641 aggaatggtc cactgagggc ctcctgctct gcctgggctg ggccaggggc tttgaggaga

2701 gggtaaacat aggcccggag atggggctga cacctcgagt ggccagaata tgcccaaacc

2761 ccggcttctc ccttgtccct aggcagaggg gggtcccttc ttttgttccc tctggtcacc

2821 acaatgcttg atgccagctg ccataggaag agggtgctgg ctggccatgg tggcacacac

2881 ctgtcctccc agcactttgc agggctgagg tggaaggacc gcttaagccc aggtgttcaa

2941 ggctgctgtg agctgtgttc gagccactac actccagcct ggggacggag caaaactttg

3001 cctcaaaaca aattttaaaa agaaagaaag aaggaaagag ggtatgtttt tcacaattca

3061 tgggggcctg catggcagga gtggggacag gacacctgct gttcctggag tcgaaggaca

3121 agcccacagc ccagattccg gttctcccaa ctcaggaaga gcatgccctg ccctctgggg

3181 aggctggcct ggccccagcc ctcagctgct gaccttgagg cagagacaac ttctaagaat

3241 ttggctgcca gaccccaggc ctggctgctg ctgtgtggag agggaggcgg cccgcagcag

3301 aacagccacc gcacttcctc ctcagcttcc tctggtgcgg ccctgccctc tcttctctgg

3361 acccttttac aactgaacgc atctgggctt cgtggtttcc tgttttcagc gaaatttact

3421 ctgagctccc agttccatct tcatccatgg ccacaggccc tgcctacaac gcactaggga

3481 cgtccctccc tgctgctgct ggggaggggc aggctgctgg agccgccctc tgagttgccc

3541 gggatggtag tgcctctgat gccagccctg gtggctgtgg gctggggtgc atgggagagc

3601 tgggtgcgag aacatggcgc ctccaggggg cgggaggagc actaggggct ggggcaggag

3661 gctcctggag cgctggattc gtggcacagt ctgaggccct gagagggaaa tccatgcttt

3721 taagaactaa ttcattgtta ggagatcaat caggaattag gggccatctt acctatctcc

3781 tgacattcac agtttaatag agacttcctg cctttattcc ctcccaggga gaggctgaag

3841 gaatggaatt gaaagcacca tttggagggt tttgctgaca cagcggggac tgctcagcac

3901 tccctaaaaa cacaccatgg aggccactgg tgactgctgg tgggcaggct ggccctgcct

3961 gggggagtcc gtggcgatgg gcgctggggt ggaggtgcag gagccccagg acctgctttt

4021 caaaagactt ctgcctgacc agagctccca ctacatgcag tggcccaggg cagaggggct

4081 gatacatggc ctttttcagg gggtgctcct cgcggggtgg acttgggagt gtgcagtggg

4141 acaggggggct gcaggggtcc tgccaccacc gagcaccaac ttggcccctg gggtcctgcc

4201 tcatgaatga ggccttcccc agggctggcc tgactgtgct gggggctggg ttaacgtttt

4261 ctcagggaac cacaatgcac gaaagaggaa ctggggttgc taaccaggat gctgggaaca

4321 aaggcctctt gaagcccagc cacagcccag ctgagcatga ggcccagccc atagacggca

4381 caggccacct ggcccattcc ctgggcattc cctgctttgc attgctgctt ctcttcaccc

4441 catggaggct atgtcaccct aactatcctg gaatgtgttg agagggattc tgaatgatca

4501 atatagcttg gtgagacagt gccgagatag atagccatgt ctgccttggg cacgggagag

4561 ggaagtggca gcatgcatgc tgtttcttgg ccttttctgt tagaatactt ggtgctttcc

4621 aacacacttt cacatgtgtt gtaacttgtt tgatccaccc ccttccctga aaatcctggg

4681 aggttttatt gctgccattt aacacagagg gcaatagagg ttctgaaagg tctgtgtctt

4741 gtcaaaacaa gtaaacggtg gaactacgac taaa

//

SEQ ID NO:5: Homo sapiens VISTA (Nombres alternativos: B7-H5; B7H5; DD1alfa; GI24; PP2135; SISP1) SECUENCIA DE ÁCIDOS NUCLEICOS DE CODIFICACIÓN

1 ctcgccgcgc tgagccgcct cgggacggag ccatgcggcg ctgggcctgg gccgcggtcg

61 tggtcccccc cgggccgcag ctcgtgctcc tcgggggcgt cggggcccgg cgggaggcac

121 agaggacgca gcagcctggc cagcgcgcag atccccccaa cgccaccgcc agcgcgtcct

181 cccgcgaggg gctgcccgag gcccccaagc catcccaggc ctcaggacct gagttctccg

241 acgcccacat gacatggctg aactttgtcc ggcggccgga cgacggcgcc ttaaggaagc

301 ggtgcggaag cagggacaag aagccgcggg atctcttcgg tcccccagga cctccaggtg

361 cagaagtgac cgcggagact ctgcttcacg agtttcagga gctgctgaaa gaggccacgg

421 agcgccggtt ctcagggctt ctggacccgc tgctgcccca gggggcgggc ctgcggctgg

481 tgggcgaggc ctttcactgc cggctgcagg gtccccgccg ggtggacaag cggacgctgg

541 tggagctgca tggtttccag gctcctgctg cccaaggtgc cttcctgcga ggctccggtc

601 tgagcctggc ctcgggtcgg ttcacggccc ccgtgtccgg catcttccag ttctctgcca

661 gtctgcacgt ggaccacagt gagctgcagg gcaaggcccg gctgcgggcc cgggacgtgg

721 tgtgtgttct catctgtatt gagtccctgt gccagcgcca cacgtgcctg gaggccgtct

781 caggcctgga gagcaacagc agggtcttca cgctacaggt gcaggggctg ctgcagctgc

841 aggctggaca gtacgcttct gtgtttgtgg acaatggctc cggggccgtc ctcaccatcc

901 aggcgggctc cagcttctcc gggctgctcc tgggcacgtg agggcgccca ggggggctgg

961 cgaggagctg ccgccggatc ccggggaccc tcctactgat gcccgtggtc accacaataa

1021 agagccctcc accctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa

//

SEQ ID NO:6: Mus musculus VISTA SECUENCIA DE ÁCIDOS NUCLEICOS DE CODIFICACIÓN

1 ctcgccgcgc tgagccgcct cgggacggag ccatgcggcg ctgggcctgg gccgcggtcg

61 tggtcccccc cgggccgcag ctcgtgctcc tcgggggcgt cggggcccgg cgggaggcac

121 agaggacgca gcagcctggc cagcgcgcag atccccccaa cgccaccgcc agcgcgtcct

181 cccgcgaggg gctgcccgag gcccccaagc catcccaggc ctcaggacct gagttctccg

241 acgcccacat gacatggctg aactttgtcc ggcggccgga cgacggcgcc ttaaggaagc

301 ggtgcggaag cagggacaag aagccgcggg atctcttcgg tcccccagga cctccaggtg

361 cagaagtgac cgcggagact ctgcttcacg agtttcagga gctgctgaaa gaggccacgg

421 agcgccggtt ctcagggctt ctggacccgc tgctgcccca gggggcgggc ctgcggctgg

481 tgggcgaggc ctttcactgc cggctgcagg gtccccgccg ggtggacaag cggacgctgg

541 tggagctgca tggtttccag gctcctgctg cccaaggtgc cttcctgcga ggctccggtc

601 tgagcctggc ctcgggtcgg ttcacggccc ccgtgtccgg catcttccag ttctctgcca

661 gtctgcacgt ggaccacagt gagctgcagg gcaaggcccg gctgcgggcc cgggacgtgg

721 tgtgtgttct catctgtatt gagtccctgt gccagcgcca cacgtgcctg gaggccgtct

781 caggcctgga gagcaacagc agggtcttca cgctacaggt gcaggggctg ctgcagctgc

841 aggctggaca gtacgcttct gtgtttgtgg acaatggctc cggggccgtc ctcaccatcc

901 aggcgggctc cagcttctcc gggctgctcc tgggcacgtg agggcgccca gggggggctgg

961 cgaggagctg ccgccggatc ccggggaccc tcctactgat gcccgtggtc accacaataa

1021 agagccctcc accctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-VISTA humana antagonista caracterizado porque:

(i) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 170, 171 y 172 y las CDRs V_L CDRs de SEQ ID NO: 173, 174 y 175;

(ii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 180, 181 y 182 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 183, 184 y 185;

(iii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 190, 191 y 192 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 193, 194 y 195;

(iv) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 200, 201 y 202 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 203, 204 y 205;

(v) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 210, 211 y 212 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 213, 214 y 215;

(vi) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 220, 221 y 222 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 223, 224 y 225;

(vii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 230, 231 y 232 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 233, 234 y 235;

(viii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 240, 241 y 242 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 243, 244 y 245;

(ix) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 250, 251 y 252 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 253, 254 y 255;

(x) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 260, 261 y 262 y las CDRs VL CDRs de SEQ ID NO: 263, 264 y 265;

(xi) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 270, 271 y 272 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 273, 274 y 275;

(xii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 280, 281 y 282 y las CDRs V_L CDRs de SEQ ID NO: 283, 284 y 285;

(xiii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 290, 291 y 292 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 293, 294 y 295;

(xiv) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 300, 301 y 302 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 303, 304 y 305;

(xv) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 310, 311 y 312 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 313, 314 y 315;

(xvi) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 330, 331 y 332 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 333, 334 y 335;

(xvii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 350, 351 y 352 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 353, 354 y 355;

(xviii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 360, 361 y 362 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 363, 364 y 365;

(xix) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 370, 371 y 372 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 373, 374 y 375;

(xx) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 380, 381 y 382 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 383, 384 y 385;

(xxi) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 390, 391 y 392 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 393, 394 y 395;

(xxii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 400, 401 y 402 y las CDRs V_L CDRs de SEQ ID NO: 403, 404 y 405;

(xxiii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 410, 411 y 412 y las CDRs V_L CDRs de SEQ ID NO: 413, 414 y 415;

(xxiv) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 420, 421 y 422 y las CDRs V_L CDRs de SEQ ID NO: 423, 424 y 425;

(xxv) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 430, 431 y 432 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 433, 434 y 435;

(xxvi) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 450, 451 y 452 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 453, 454 y 455;

(xxvii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 460, 461 y 462 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 463, 464 y 465;

(xxviii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 470, 471 y 472 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 473, 474 y 475;

(xxix) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 480, 481 y 482 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 483, 484 y 485;

(xxx) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 490, 491 y 492 y los polipéptidos V_L CDRs de SEQ ID NO: 493, 494 y 495;

(xxxi) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 500, 501 y 502 y los polipéptidos V_L CDRs de SEQ ID NO: 503, 504 y 505;

(xxxii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 510, 511 y 512 y los polipéptidos V_L CDRs de SEQ ID NO: 513, 514 y 515;

(xxxiii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 520, 521 y 522 y los polipéptidos V_L CDRs de SEQ ID NO: 523, 524 y 525;

(xxxiv) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 530, 531 y 532 y los polipéptidos V_L CDRs de SEQ ID NO: 533, 534 y 535;

(xxxv) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 540, 541 y 542 y los polipéptidos V_L CDRs de SEQ ID NO: 543, 544 y 545;

(xxxvi) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 550, 551 y 552 y los polipéptidos V_L CDRs de SEQ ID NO: 553, 554 y 555;

(xxxvii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 560, 561 y 562 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 563, 564 y 565;

(xxxviii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 570, 571 y 572 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 573, 574 y 575;

(xxxix) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 580, 581 y 582 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 583, 584 y 585;

(xl) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 590, 591 y 592 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 593, 594 y 595;

(xli) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 600, 601 y 602 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 603, 604 y 605;

(xlii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 610, 611 y 612 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 613, 614 y 615;

(xliii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 620, 621 y 622 y las CDRs VL CDRs de SEQ ID NO: 623, 624 y 625;

(xliv) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 630, 631 y 632 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 633, 634 y 635;

(xlv) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 640, 641 y 642 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 643, 644 y 645;

(xlvi) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO : 650, 651 y 652 y las CDRs V_L CDRs de SEQ ID NO: 653, 654 y 655;

(xlvii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 660, 661 y 662 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 663, 664 y 665;

(xlviii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 670, 671 y 672 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 673, 674 y 675;

(xlix) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 680, 681 y 682 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 683, 684 y 685;

(l) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 690, 691 y 692 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 693, 694 y 695;

(li) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 700, 701 y 702 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 703, 704 y 705;

(lii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 710, 711 y 712 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 713, 714 y 715;

(liii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 720, 721 y 722 y las CDRs V_L CDRs de SEQ ID NO: 723, 724 y 725;

(liv) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 730, 731 y 732 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 733, 734 y 735;

(lv) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 740, 741 y 742 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 743, 744 y 745;

(lvi) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 750, 751 y 752 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 753, 754 y 755;

(lvii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 760, 761 y 762 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 763, 764 y 765;

(lviii) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 780, 781 y 782 y las CDRs V_L CDRs de SEQ ID NO: 783, 784 y 785;

(lix) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 790, 791 y 792 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 793, 794 y 795;

(lx) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 800, 801 y 802 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 803, 804 y 805; o

(lxi) comprende las CDRs V_H de SEQ ID NO: 810, 811 y 812 y las CDRs V_L de SEQ ID NO: 813, 814 y 815,

y en el que el anticuerpo comprende un dominio constante humano seleccionado de IgG1, lgG3 y lgG4 o una quimera de cualquiera de los anteriores, o no comprende ninguna región constante humana.

2. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-VISTA humana antagonista caracterizado porque:

(i) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 176 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 178;

(ii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 186 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 188;

(iii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 196 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 198;

(iv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 206 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 208;

(v) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 216 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 218;

(vi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 226 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 228;

(vii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 236 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 238;

(viii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 246 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 248;

(ix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 256 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 258;

(x) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 266 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 268;

(xi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 276 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 278;

(xii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 286 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 288;

(xiii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 296 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 298;

(xiv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 306 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 308;

(xv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 316 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 318;

(xvi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 336 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 338;

(xvii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 356 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 358;

(xviii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 366 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 368;

(xix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 376 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 378;

(xx) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 386 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 388;

(xxi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 396 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 398;

(xxii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 406 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 408;

(xxiii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 416 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 418;

(xxiv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 426 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 428;

(xxv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 436 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 438;

(xxvi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 456 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 458;

(xxvii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 466 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 468;

(xxviii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 476 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 478;

(xxix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 486 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 488;

(xxx) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 496 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 498;

(xxxi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 506 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 508;

(xxxii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 516 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 518;

(xxxiii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 526 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 528;

(xxxiv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 536 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 533, 534 y 535;

(xxxv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 546 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 548;

(xxxvi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 556 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 558;

(xxxvii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 566 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 568;

(xxxviii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 576 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 578;

(xxxix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 586 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 588;

(xl) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 596 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 598;

(xli) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 606 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 608;

(xlii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 616 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 618;

(xliii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 626 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 628;

(xliv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 636 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 638;

(xlv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 646 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 648;

(xlvi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 656 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 658;

(xlvii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 666 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 668;

(xlviii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 676 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 678;

(xlix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 686 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 688;

(l) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 696 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 698;

(li) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 706 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 708;

(lii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 716 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 718;

(liii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 726 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 728;

(liv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 736 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 738;

(lv) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 746 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 748;

(lvi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 756 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 758;

(lvii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 766 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 768;

(lviii) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 786 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 788;

(lix) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 796 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 798;

(lx) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 806 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 808; o

(lxi) comprende el polipéptido V_H de SEQ ID NO: 816 y el polipéptido V_L de SEQ ID NO: 818,

y en el que el anticuerpo comprende un dominio constante humano seleccionado de IgG1, lgG3 y lgG4 o una quimera de cualquiera de los anteriores, o no comprende ninguna región constante humana.

3. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el fragmento de anticuerpo comprende o es un fragmento de anticuerpo Fab, $F(ab')_2$ o scFv.

4. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo según la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo comprende una región Fc de IgG1, IgG3 o IgG4 humana.

5. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo según la reivindicación 2, caracterizado porque el anticuerpo comprende una región Fc de IgG1, IgG3 o IgG4 humana.

6. El anticuerpo antagonista según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha región Fc está mutada para alterar una función efectora.

7. El anticuerpo antagonista según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha región Fc está mutada para alterar una función efectora.

8. El anticuerpo antagonista según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha región Fc está mutada para alterar la unión de FcR o la unión del complemento.

9. El anticuerpo antagonista según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha región Fc está mutada para alterar la unión de FcR o la unión del complemento.

10. El anticuerpo antagonista o fragmento de anticuerpo según la reivindicación 1, caracterizado porque es quimérico, humano o humanizado.

11. El anticuerpo antagonista o fragmento de anticuerpo según la reivindicación 2, caracterizado porque es quimérico, humano o humanizado.

12. El anticuerpo antagonista o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque el anticuerpo anti-VISTA humano o fragmento del mismo comprende una afinidad o K_D por VISTA humana que es 50 nM o menos según se determina mediante resonancia de plasmón superficial a 37 °C.

13. El anticuerpo antagonista o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque el anticuerpo anti-VISTA humano o fragmento del mismo comprende una afinidad o K_D por VISTA humana que es 1 nM o menos según se determina por resonancia de plasmón superficial a 37 °C.

14. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un anticuerpo antagonista o un fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

Resumen

La invención proporciona anticuerpos VISTA anti-humanos agonistas y antagonistas y fragmentos de anticuerpo. Estos anticuerpos antagonistas y fragmentos de anticuerpo se pueden usar para inhibir o bloquear los efectos supresores de VISTA sobre la inmunidad de células T y por tanto fomentar la inmunidad de células T. Estos anticuerpos agonistas y fragmentos de anticuerpo se pueden usar para potenciar o mejorar o imitar los efectos supresores de VISTA sobre la inmunidad de células T y por tanto suprimir la inmunidad de células T. Estos anticuerpos antagonistas y fragmentos de anticuerpo son útiles específicamente en el tratamiento de cáncer y afecciones infecciosas. Estos anticuerpos agonistas y fragmentos de anticuerpo son útiles especialmente en el tratamiento de autoinmunidad, alergia, afecciones inflamatorias, GVHD, sepsis y receptores de trasplantes. Se proporcionan también ensayos de análisis para identificar estos agonistas.

SEQUENCE LISTING

<110> Immunext Inc., et al

<120> ANTI-HUMAN VISTA ANTIBODIES AND USE THEREOF

<130> 412545EP/CJS

<140> EP17783313.4
<141> 2017-04-14

<150> 62323193
<151> 2016-04-15

<150> 62343355
<151> 2016-05-31

<150> 62372362
<151> 2016-08-09

<150> 62385627
<151> 2016-09-09

<150> 62425184
<151> 2016-11-22

<150> 62363929
<151> 2016-07-19

<150> 62365085
<151> 2016-07-21

<150> 62385805
<151> 2016-09-06

<150> 62363931
<151> 2016-07-19

<150> 62365102
<151> 2016-07-19

<150> 62385871
<151> 2016-09-09

<150> 62363917
<151> 2016-07-19

<150> 62356081
<151> 2016-07-21

<150> 62385888
<151> 2016-09-09

<150> 62364073
<151> 2016-07-19

<150> 62365166
<151> 2016-07-21

<150> 62385893
<151> 2016-09-09

<150> 62363925

<151> 2016-07-19

<150> 62365087
<151> 2016-07-21

<150> 62385785
<151> 2016-09-09

<150> 62406632
<151> 2016-10-11

<150> PCT/US2017/027800
<151> 2017-04-14

<160> 820

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 311
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

```
Met Gly Val Pro Thr Ala Leu Glu Ala Gly Ser Trp Arg Trp Gly Ser
1               5                  10                  15

Leu Leu Phe Ala Leu Phe Leu Ala Ala Ser Leu Gly Pro Val Ala Ala
            20                  25                  30

Phe Lys Val Ala Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln
        35                  40                  45

Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His
    50                  55                  60

Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val
65                  70                  75                  80

Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp
                85                  90                  95

Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp
            100                 105                 110

Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn
        115                 120                 125

Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr
    130                 135                 140

Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His Arg Val
145                 150                 155                 160
```

```
His Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser
                165                 170                 175

Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser Glu Asn Ile Thr
            180                 185                 190

Ala Ala Ala Leu Ala Thr Gly Ala Cys Ile Val Gly Ile Leu Cys Leu
        195                 200                 205

Pro Leu Ile Leu Leu Leu Val Tyr Lys Gln Arg Gln Ala Ala Ser Asn
    210                 215                 220

Arg Arg Ala Gln Glu Leu Val Arg Met Asp Ser Asn Ile Gln Gly Ile
225                 230                 235                 240

Glu Asn Pro Gly Phe Glu Ala Ser Pro Pro Ala Gln Gly Ile Pro Glu
                245                 250                 255

Ala Lys Val Arg His Pro Leu Ser Tyr Val Ala Gln Arg Gln Pro Ser
            260                 265                 270

Glu Ser Gly Arg His Leu Leu Ser Glu Pro Ser Thr Pro Leu Ser Pro
        275                 280                 285

Pro Gly Pro Gly Asp Val Phe Phe Pro Ser Leu Asp Pro Val Pro Asp
    290                 295                 300

Ser Pro Asn Phe Glu Val Ile
305                 310
```

<210> 2
<211> 308
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 2

```
Met Gly Val Pro Ala Val Pro Glu Ala Ser Ser Pro Arg Trp Gly Thr
1               5                   10                  15

Leu Leu Leu Ala Ile Phe Leu Ala Ala Ser Arg Gly Leu Val Ala Ala
            20                  25                  30

Phe Lys Val Thr Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln
        35                  40                  45

Asn Ala Thr Leu Thr Cys Arg Ile Leu Gly Pro Val Ser Lys Gly His
    50                  55                  60
```

```
Asp Val Thr Ile Tyr Lys Thr Trp Tyr Leu Ser Ser Arg Gly Glu Val
65                  70                  75                  80

Gln Met Cys Lys Glu His Arg Pro Ile Arg Asn Phe Thr Leu Gln His
                85                  90                  95

Leu Gln His His Gly Ser His Leu Lys Ala Asn Ala Ser His Asp Gln
            100                 105                 110

Pro Gln Lys His Gly Leu Glu Leu Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe
        115                 120                 125

Ser Ile Thr Leu Arg Asn Val Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Cys
    130                 135                 140

Cys Leu Val Ile Glu Leu Lys Asn His His Pro Glu Gln Arg Phe Tyr
145                 150                 155                 160

Gly Ser Met Glu Leu Gln Val Gln Ala Gly Lys Gly Ser Gly Ser Thr
                165                 170                 175

Cys Met Ala Ser Asn Glu Gln Asp Ser Asp Ser Ile Thr Ala Ala Ala
            180                 185                 190

Leu Ala Thr Gly Ala Cys Ile Val Gly Ile Leu Cys Leu Pro Leu Ile
        195                 200                 205

Leu Leu Leu Val Tyr Lys Gln Arg Gln Val Ala Ser His Arg Arg Ala
    210                 215                 220

Gln Glu Leu Val Arg Met Asp Ser Asn Thr Gln Gly Ile Glu Asn Pro
225                 230                 235                 240

Gly Phe Glu Thr Thr Pro Pro Phe Gln Gly Met Pro Glu Ala Lys Thr
                245                 250                 255

Arg Pro Pro Leu Ser Tyr Val Ala Gln Arg Gln Pro Ser Glu Ser Gly
            260                 265                 270

Arg Tyr Leu Leu Ser Asp Pro Ser Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Pro
        275                 280                 285

Gly Asp Val Phe Phe Pro Ser Leu Asp Pro Val Pro Asp Ser Pro Asn
    290                 295                 300

Ser Glu Ala Ile
```

305

<210> 3
<211> 309
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 3

Met Gly Val Pro Ala Val Pro Glu Ala Ser Ser Pro Arg Trp Gly Thr
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ile Phe Leu Ala Ala Ser Arg Gly Leu Val Ala Ala
20 25 30

Phe Lys Val Thr Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln
35 40 45

Asn Ala Thr Leu Thr Cys Arg Ile Leu Gly Pro Val Ser Lys Gly His
50 55 60

Asp Val Thr Ile Tyr Lys Thr Trp Tyr Leu Ser Ser Arg Gly Glu Val
65 70 75 80

Gln Met Cys Lys Glu His Arg Pro Ile Arg Asn Phe Thr Leu Gln His
85 90 95

Leu Gln His His Gly Ser His Leu Lys Ala Asn Ala Ser His Asp Gln
100 105 110

Pro Gln Lys His Gly Leu Glu Leu Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe
115 120 125

Ser Ile Thr Leu Arg Asn Val Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Cys
130 135 140

Cys Leu Val Ile Glu Leu Lys Asn His His Pro Glu Gln Arg Phe Tyr
145 150 155 160

Gly Ser Met Glu Leu Gln Val Gln Ala Gly Lys Gly Ser Gly Ser Thr
165 170 175

Cys Met Ala Ser Asn Glu Gln Asp Ser Asp Ser Ile Thr Ala Ala Ala
180 185 190

Leu Ala Thr Gly Ala Cys Ile Val Gly Ile Leu Cys Leu Pro Leu Ile
195 200 205

Leu Leu Leu Val Tyr Lys Gln Arg Gln Val Ala Ser His Arg Arg Ala

```
    210                 215                 220

Gln Glu Leu Val Arg Met Asp Ser Ser Asn Thr Gln Gly Ile Glu Asn
225                 230                 235                 240

Pro Gly Phe Glu Thr Thr Pro Pro Phe Gln Gly Met Pro Glu Ala Lys
                245                 250                 255

Thr Arg Pro Pro Leu Ser Tyr Val Ala Gln Arg Gln Pro Ser Glu Ser
            260                 265                 270

Gly Arg Tyr Leu Leu Ser Asp Pro Ser Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly
        275                 280                 285

Pro Gly Asp Val Phe Phe Pro Ser Leu Asp Pro Val Pro Asp Ser Pro
    290                 295                 300

Asn Ser Glu Ala Ile
305
```

<210> 4
<211> 4774
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 4

```
gggggcgggt gcctggagca cggcgctggg gccgcccgca gcgctcactc gctcgcactc       60

agtcgcggga ggcttccccg cgccggccgc gtcccgcccg ctccccggca ccagaagttc      120

ctctgcgcgt ccgacggcga catgggcgtc cccacggccc tggaggccgg cagctggcgc      180

tggggatccc tgctcttcgc tctcttcctg gctgcgtccc taggtccggt ggcagccttc      240

aaggtcgcca cgccgtattc cctgtatgtc tgtcccgagg ggcagaacgt caccctcacc      300

tgcaggctct tgggccctgt ggacaaaggg cacgatgtga ccttctacaa gacgtggtac      360

cgcagctcga ggggcgaggt gcagacctgc tcagagcgcc ggcccatccg caacctcacg      420

ttccaggacc ttcacctgca ccatggaggc caccaggctg ccaacaccag ccacgacctg      480

gctcagcgcc acgggctgga gtcggcctcc gaccaccatg gcaacttctc catcaccatg      540

cgcaacctga ccctgctgga tagcggcctc tactgctgcc tggtggtgga gatcaggcac      600

caccactcgg agcacagggt ccatggtgcc atggagctgc aggtgcagac aggcaaagat      660

gcaccatcca actgtgtggt gtacccatcc tcctcccagg atagtgaaaa catcacggct      720

gcagccctgg ctacgggtgc ctgcatcgta ggaatcctct gcctcccccc catcctgctc      780

ctggtctaca agcaaaggca ggcagcctcc aaccgccgtg cccaggagct ggtgcggatg      840

gacagcaaca ttcaagggat tgaaaacccc ggctttgaag cctcaccacc tgcccagggg      900
```

atacccgagg ccaaagtcag gcacccccctg tcctatgtgg cccagcggca gccttctgag 960

tctgggcggc atctgctttc ggagcccagc acccccctgt ctcctccagg ccccggagac 1020

gtcttcttcc catccctgga ccctgtccct gactctccaa actttgaggt catctagccc 1080

agctggggga cagtgggctg ttgtggctgg gtctggggca ggtgcatttg agccagggct 1140

ggctctgtga gtggcctcct tggcctcggc cctggttccc tccctcctgc tctgggctca 1200

gatactgtga catcccagaa gcccagcccc tcaacccctc tggatgctac atggggatgc 1260

tggacggctc agcccctgtt ccaaggattt tggggtgctg agattctccc ctagagacct 1320

gaaattcacc agctacagat gccaaatgac ttacatctta agaagtctca gaacgtccag 1380

cccttcagca gctctcgttc tgagacatga gccttgggat gtggcagcat cagtgggaca 1440

agatggacac tgggccaccc tcccaggcac cagacacagg gcacggtgga gagacttctc 1500

ccccgtggcc gccttggctc ccccgttttg cccgaggctg ctcttctgtc agacttcctc 1560

tttgtaccac agtggctctg gggccaggcc tgcctgccca ctggccatcg ccaccttccc 1620

cagctgcctc ctaccagcag tttctctgaa gatctgtcaa caggttaagt caatctgggg 1680

cttccactgc ctgcattcca gtccccagag cttggtggtc ccgaaacggg aagtacatat 1740

tggggcatgg tggcctccgt gagcaaatgg tgtcttgggc aatctgaggc caggacagat 1800

gttgccccac ccactggaga tggtgctgag ggaggtgggt ggggccttct gggaaggtga 1860

gtggagaggg gcacctgccc cccgccctcc ccatccccta ctcccactgc tcagcgcggg 1920

ccattgcaag ggtgccacac aatgtcttgt ccaccctggg acacttctga gtatgaagcg 1980

ggatgctatt aaaaactaca tggggaaaca ggtgcaaacc ctggagatgg attgtaagag 2040

ccagtttaaa tctgcactct gctgctcctc ccccaccccc accttccact ccatacaatc 2100

tgggcctggt ggagtcttcg cttcagagcc attcggccag gtgcgggtga tgttcccatc 2160

tcctgcttgt gggcatgccc tggctttgtt tttatacaca taggcaaggt gagtcctctg 2220

tggaattgtg attgaaggat tttaaagcag gggaggagag taggggggcat ctctgtacac 2280

tctgggggta aaacagggaa ggcagtgcct gagcatgggg acaggtgagg tggggctggg 2340

cagacccccct gtagcgttta gcaggatggg ggccccaggt actgtggaga gcatagtcca 2400

gcctgggcat ttgtctccta gcagcctaca ctggctctgc tgagctgggc ctgggtgctg 2460

aaagccagga tttggggcta ggcgggaaga tgttcgccca attgcttggg gggttggggg 2520

gatggaaaag gggagcacct ctaggctgcc tggcagcagt gagccctggg cctgtggcta 2580

cagccaggga accccacctg gacacatggc cctgcttcta agccccccag ttaggcccaa 2640

aggaatggtc cactgagggc ctcctgctct gcctgggctg ggccaggggc tttgaggaga 2700

gggtaaacat aggcccggag atggggctga cacctcgagt ggccagaata tgcccaaacc 2760

ccggcttctc ccttgtccct aggcagaggg gggtcccttc ttttgttccc tctggtcacc 2820

acaatgcttg atgccagctg ccataggaag agggtgctgg ctggccatgg tggcacacac 2880

ctgtcctccc agcactttgc agggctgagg tggaaggacc gcttaagccc aggtgttcaa 2940

ggctgctgtg agctgtgttc gagccactac actccagcct ggggacggag caaaactttg 3000

cctcaaaaca aattttaaaa agaaagaaag aaggaaagag ggtatgtttt tcacaattca 3060

tgggggcctg catggcagga gtggggacag gacacctgct gttcctggag tcgaaggaca 3120

agcccacagc ccagattccg gttctcccaa ctcaggaaga gcatgccctg ccctctgggg 3180

aggctggcct ggccccagcc ctcagctgct gaccttgagg cagagacaac ttctaagaat 3240

ttggctgcca gaccccaggc ctggctgctg ctgtgtggag agggaggcgg cccgcagcag 3300

aacagccacc gcacttcctc ctcagcttcc tctggtgcgg ccctgccctc tcttctctgg 3360

acccttttac aactgaacgc atctgggctt cgtggtttcc tgttttcagc gaaatttact 3420

ctgagctccc agttccatct tcatccatgg ccacaggccc tgcctacaac gcactaggga 3480

cgtccctccc tgctgctgct ggggaggggc aggctgctgg agccgccctc tgagttgccc 3540

gggatggtag tgcctctgat gccagccctg gtggctgtgg gctggggtgc atgggagagc 3600

tgggtgcgag aacatggcgc ctccaggggg cgggaggagc actaggggct ggggcaggag 3660

gctcctggag cgctggattc gtggcacagt ctgaggccct gagagggaaa tccatgcttt 3720

taagaactaa ttcattgtta ggagatcaat caggaattag gggccatctt acctatctcc 3780

tgacattcac agtttaatag agacttcctg cctttattcc ctcccaggga gaggctgaag 3840

gaatggaatt gaaagcacca tttggagggt tttgctgaca cagcggggac tgctcagcac 3900

tccctaaaaa cacaccatgg aggccactgg tgactgctgg tgggcaggct ggccctgcct 3960

gggggagtcc gtggcgatgg gcgctggggt ggaggtgcag gagccccagg acctgctttt 4020

caaaagactt ctgcctgacc agagctccca ctacatgcag tggcccaggg cagaggggct 4080

gatacatggc ctttttcagg gggtgctcct cgcggggtgg acttgggagt gtgcagtggg 4140

acaggggggct gcaggggtcc tgccaccacc gagcaccaac ttggcccctg gggtcctgcc 4200

tcatgaatga ggccttcccc agggctggcc tgactgtgct gggggctggg ttaacgtttt 4260

ctcagggaac cacaatgcac gaaagaggaa ctggggttgc taaccaggat gctgggaaca 4320

aaggcctctt gaagcccagc cacagcccag ctgagcatga ggcccagccc atagacggca 4380

caggccacct ggcccattcc ctgggcattc cctgctttgc attgctgctt ctcttcaccc 4440

catggaggct atgtcaccct aactatcctg gaatgtgttg agagggattc tgaatgatca 4500

atatagcttg gtgagacagt gccgagatag atagccatgt ctgccttggg cacgggagag 4560

ggaagtggca gcatgcatgc tgtttcttgg ccttttctgt tagaatactt ggtgctttcc 4620

aacacacttt cacatgtgtt gtaacttgtt tgatccaccc ccttccctga aaatcctggg 4680

aggttttatt gctgccattt aacacagagg gcaatagagg ttctgaaagg tctgtgtctt 4740

gtcaaaacaa gtaaacggtg gaactacgac taaa 4774

<210> 5
<211> 1055
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5
ctcgccgcgc tgagccgcct cgggacggag ccatgcggcg ctgggcctgg gccgcggtcg 60

tggtccccct cgggccgcag ctcgtgctcc tcgggggcgt cggggcccgg cgggaggcac 120

agaggacgca gcagcctggc cagcgcgcag atcccccaa cgccaccgcc agcgcgtcct 180

cccgcgaggg gctgcccgag gcccccaagc catcccaggc ctcaggacct gagttctccg 240

acgcccacat gacatggctg aactttgtcc ggcggccgga cgacggcgcc ttaaggaagc 300

ggtgcggaag cagggacaag aagccgcggg atctcttcgg tcccccagga cctccaggtg 360

cagaagtgac cgcggagact ctgcttcacg agtttcagga gctgctgaaa gaggccacgg 420

agcgccggtt ctcagggctt ctggacccgc tgctgcccca gggggcgggc ctgcggctgg 480

tgggcgaggc ctttcactgc cggctgcagg gtccccgccg ggtggacaag cggacgctgg 540

tggagctgca tggtttccag gctcctgctg cccaaggtgc cttcctgcga ggctccggtc 600

tgagcctggc ctcgggtcgg ttcacggccc ccgtgtccgg catcttccag ttctctgcca 660

gtctgcacgt ggaccacagt gagctgcagg gcaaggcccg gctgcgggcc cgggacgtgg 720

tgtgtgttct catctgtatt gagtccctgt gccagcgcca cacgtgcctg gaggccgtct 780

caggcctgga gagcaacagc agggtcttca cgctacaggt gcaggggctg ctgcagctgc 840

aggctggaca gtacgcttct gtgtttgtgg acaatggctc cggggccgtc ctcaccatcc 900

aggcgggctc cagcttctcc gggctgctcc tgggcacgtg agggcgccca gggggggctgg 960

cgaggagctg ccgccggatc ccggggaccc tcctactgat gcccgtggtc accacaataa 1020

agagccctcc accctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1055

<210> 6
<211> 1055
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 6
ctcgccgcgc tgagccgcct cgggacggag ccatgcggcg ctgggcctgg gccgcggtcg 60

tggtccccct cgggccgcag ctcgtgctcc tcgggggcgt cggggcccgg cgggaggcac 120

agaggacgca gcagcctggc cagcgcgcag atcccccaa cgccaccgcc agcgcgtcct 180

cccgcgaggg gctgcccgag gcccccaagc catcccaggc ctcaggacct gagttctccg 240

acgcccacat gacatggctg aactttgtcc ggcggccgga cgacggcgcc ttaaggaagc 300

ggtgcggaag cagggacaag aagccgcggg atctcttcgg tcccccagga cctccaggtg 360

cagaagtgac cgcggagact ctgcttcacg agtttcagga gctgctgaaa gaggccacgg 420

agcgccggtt ctcagggctt ctggacccgc tgctgcccca gggggcgggc ctgcggctgg 480

tgggcgaggc ctttcactgc cggctgcagg gtccccgccg ggtggacaag cggacgctgg 540

tggagctgca tggtttccag gctcctgctg cccaaggtgc cttcctgcga ggctccggtc 600

tgagcctggc ctcgggtcgg ttcacggccc ccgtgtccgg catcttccag ttctctgcca 660

gtctgcacgt ggaccacagt gagctgcagg gcaaggcccg gctgcgggcc cgggacgtgg 720

tgtgtgttct catctgtatt gagtccctgt gccagcgcca cacgtgcctg gaggccgtct 780

caggcctgga gagcaacagc agggtcttca cgctacaggt gcaggggctg ctgcagctgc 840

aggctggaca gtacgcttct gtgtttgtgg acaatggctc cggggccgtc ctcaccatcc 900

aggcgggctc cagcttctcc gggctgctcc tgggcacgtg agggcgccca gggggggctgg 960

cgaggagctg ccgccggatc ccggggaccc tcctactgat gcccgtggtc accacaataa 1020

agagccctcc accctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1055

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Phe Lys Val Ala Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly
1 5 10 15

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Ala Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln Asn Val
1 5 10 15

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Thr
1 5 10 15

<210> 10

<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu
1 5 10 15

<210> 11
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Pro Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro
1 5 10 15

<210> 12
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Gln Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys
1 5 10 15

<210> 13
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp
1 5 10 15

<210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe
1 5 10 15

<210> 15
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr
1 5 10 15

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

Gly His Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg
1 5 10 15

<210> 18
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val
1 5 10 15

<210> 19
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val Gln Thr Cys
1 5 10 15

<210> 20
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg
1 5 10 15

<210> 21
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Ser Ser Arg Gly Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile
1 5 10 15

<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Gly Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu
1 5 10 15

<210> 23
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln
1 5 10 15

<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp Leu His
1 5 10 15

<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp Leu His Leu His His
1 5 10 15

<210> 26
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp Leu His Leu His His Gly Gly His
1 5 10 15

<210> 27
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Thr Phe Gln Asp Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5 10 15

<210> 28
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Asp Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser
1 5 10 15

<210> 29
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp Leu
1 5 10 15

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp Leu Ala Gln Arg
1 5 10 15

<210> 31
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp Leu Ala Gln Arg His Gly Leu
1 5 10 15

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32

Asn Thr Ser His Asp Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala
1 5 10 15

<210> 33
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

His Asp Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His
1 5 10 15

<210> 34
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn
1 5 10 15

<210> 35
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser Ile
1 5 10 15

<210> 36
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser Ile Thr Met Arg
1 5 10 15

<210> 37
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr
1 5 10 15

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

His Gly Asn Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp

1 5 10 15

<210> 39
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu
1 5 10 15

<210> 40
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr Cys Cys
1 5 10 15

<210> 41
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr Cys Cys Leu Val Val
1 5 10 15

<210> 42
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

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

<210> 43
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

Ser Gly Leu Tyr Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His
1 5 10 15

<210> 44
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

Tyr Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His
1 5 10 15

<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His Arg Val His
1 5 10 15

<210> 46
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

Glu Ile Arg His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10 15

<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met Glu Leu Gln
1 5 10 15

<210> 48
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr
1 5 10 15

<210> 49
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

Arg Val His Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp
1 5 10 15

<210> 50
<211> 15

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser
1 5 10 15

<210> 51
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser Asn Cys Val
1 5 10 15

<210> 52
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser Asn Cys Val Val Tyr Pro
1 5 10 15

<210> 53
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Gly Lys Asp Ala Pro Ser Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser
1 5 10 15

<210> 54
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Ala Pro Ser Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser
1 5 10 15

<210> 55
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser Glu Asn Ile
1 5 10 15

<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser Glu Asn Ile Thr Ala Ala
1 5 10 15

<210> 57
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IE8 VH Polypeptide

<400> 57

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 58
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IE8 VL Polypeptide

<400> 58

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

```
Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu
1               5
```

<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 60

```
Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser Asn Cys
1               5                   10
```

<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

```
Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe
1               5                   10
```

<210> 62

<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Arg Arg Pro Ile Arg Asp Leu Thr Phe Gln Asp Leu
1 5 10

<210> 63
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgG2 C233S (A-locked)

<400> 63

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

```
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 64
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgG2 C127S (B-blocked)

<400> 64

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
```

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300
```

```
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320


Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325


<210>  65
<211>  330
<212>  PRT
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223>  IgG1 with silent Fc (INX901Si and INX908Si)

<400>  65

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15


Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30


Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45


Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60


Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80


Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95


Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110


Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125


Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140


Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160


Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
```

```
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 66
<211> 327
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgG2 CH1/hinge and IgG1 silent Fc (INX901HSi and INX908HSi)

<400> 66

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

```
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Ala Ala Gly Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300
```

```
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320


Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325


<210>  67
<211>  12
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  67

Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val
1               5                   10


<210>  68
<211>  12
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  68

Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg
1               5                   10


<210>  69
<211>  8
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  69

Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser
1               5


<210>  70
<211>  6
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  70

His His His Ser Glu His
1               5


<210>  71
<211>  12
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  71

Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val
1               5                   10
```

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly
1 5 10

<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5

<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser
1 5 10

<210> 75
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10

<210> 76
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val

1 5

<210> 78
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg
1 5 10

<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5 10

<210> 80
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80

Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser
1 5

<210> 81
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10

<210> 82
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 83
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83

Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly
1 5 10 15

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84

His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 85

Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg
1 5

<210> 86
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Thr Phe Gln Asp Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5 10 15

<210> 87
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87

Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His
1 5 10

<210> 88
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro
1 5 10

<210> 89
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89

Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly
1 5 10

<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

Ser Asp His His Gly
1 5

<210> 91
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10

<210> 92

<400> 92
000

<210> 93

<400> 93
000

<210> 94

<400> 94
000

<210> 95

<400> 95
000

<210> 96

<400> 96
000

<210> 97

<400> 97
000

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 100

Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr Asn
1 5

<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 101

Ile Asn Leu Asn Tyr Ala Ile Thr
1 5

<210> 102
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 102

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 103
<211> 6
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 103

Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
1 5

<210> 104
<211> 3
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 104

Ala Ala Thr
1

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 105

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 106
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 106

Glu Val Gln Leu Gln Gln Phe Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Asn Leu Asn Tyr Ala Ile Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 107
<211> 222
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 107

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
    50                  55                  60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65                  70                  75                  80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
                85                  90                  95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
            100                 105                 110

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
        115                 120                 125

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
    130                 135                 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145                 150                 155                 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
                165                 170                 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
            180                 185                 190

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
        195                 200                 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Leu Asn Pro Lys Ser
    210                 215                 220
```

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 108

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
            20                  25                  30
```

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 109

```
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
        35                  40                  45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
                85                  90                  95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
            100                 105
```

<210> 110
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110

Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr Asn
1 5

<210> 111
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111

Ile Asn Leu Asn Tyr Ala Ile Thr
1 5

<210> 112
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113

Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
1 5

<210> 114
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

Ala Ala Thr
1

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 116
<211> 121
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

```
Glu Val Gln Leu Gln Gln Phe Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly His Ile Asn Leu Asn Tyr Ala Ile Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 117
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
```

```
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 118
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 119
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80
```

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 120

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
1 5

<210> 121
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 121

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile
1 5

<210> 122
<211> 13
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 122

Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 123

Gln Ser Val Ser Thr Ser Thr Phe Ser Tyr
1 5 10

<210> 124
<211> 3
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 124

Tyr Ala Ser
1

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 125

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Tyr Thr
1 5

<210> 126
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 126

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 127
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 127

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

```
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Ala Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 128
<211> 111
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 128

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30

Thr Phe Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
                85                  90                  95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 129
<211> 111

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 129

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Thr Phe Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 130
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
1 5

<210> 131
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile
1 5

<210> 132
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 132

Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 133
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 133

Gln Ser Val Ser Thr Ser Thr Phe Ser Tyr
1 5 10

<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134

Tyr Ala Ser
1

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 135

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Tyr Thr
1 5

<210> 136
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 136

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

```
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 137
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 137

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175
```

```
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325


<210>  138
<211>  111
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  138

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30

Thr Phe Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60
```

```
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65                  70                  75                  80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
                85                  90                  95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 139
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 139

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 140

```
Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp
1               5
```

<210> 141
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 141

Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile
1 5

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 142

Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr
1 5

<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 143

Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 144
<211> 3
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 144

Asn Ala Lys
1

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 145

Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 146
<211> 114
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 146

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

```
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ser
```

<210> 147
<211> 326
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 147

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125
```

```
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 148

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

```
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 149

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 150
<211> 8

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp
1 5

<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151

Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile
1 5

<210> 152
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr
1 5

<210> 153
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153

Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 154
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

Asn Ala Lys
1

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155

Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 156
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 157
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320
```

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 159
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 159

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp
1 5

<210> 161
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile
1 5

<210> 162
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr
1 5

<210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 164
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Asn Ala Lys
1

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165

Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 166
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 167
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
1 5 10 15

```
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
```

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

```
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 170
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

```
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1               5
```

<210> 171
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171

```
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1               5
```

<210> 172
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

```
Ala Arg Asp Val Ser Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Pro Met Phe Asp Tyr
1               5                   10                  15
```

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 174
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

Asp Ala Ser
1

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 176
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Val Ser Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Pro Met Phe Asp Tyr
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  177
<211>  330
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  177

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15


Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30


Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45


Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60


Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80


Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95


Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110


Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125


Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140


Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160


Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175


Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190


His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

```
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178

```
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 Leu
                85                  90                  95
```

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 180
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 181
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 181

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 182

<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 182

Ala Arg Asp Ala His Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Ala Leu Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 183
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 184
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

Gly Ala Ser
1

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 186
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ala His Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Ala Leu Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 187
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 188
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 188

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

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 189

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 190
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 190

```
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1               5
```

<210> 191
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 191

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 192
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 192

Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Phe Tyr Gly His Thr Pro Val Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 193

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 194
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 194

Gly Ala Ser
1

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 195

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 196
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 196

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Phe Tyr Gly His Thr Pro Val Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 197
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 197

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
```

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 198
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

```
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

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 199
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 199

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95
```

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 200
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 201
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 202
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

Ala Arg Asp Asp Ala Leu Tyr Gly Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 203
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 203

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 204
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204

Trp Ala Ser
1

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 206
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Ala Leu Tyr Gly Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 207
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 207

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
```

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 208
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208

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

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

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 209
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

```
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 210
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 210

```
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1               5
```

<210> 211
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 211

```
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1               5
```

<210> 212
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 212

```
Ala Arg Asp Ala Asn Ser Phe Tyr Ser Ala Ala Ser Ile Phe Asp Tyr
1               5                   10                  15
```

<210> 213
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 213

```
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
```

1 5 10

<210> 214
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214

Trp Ala Ser
1

<210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 215

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 216
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Asn Ser Phe Tyr Ser Ala Ala Ser Ile Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 217
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

```
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 218
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

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

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110
```

Lys

<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 219

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 220

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 221
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 221

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 222

<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 222

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 223
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 223

Gln Ser Ile Ala Thr Asn
1 5

<210> 224
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 224

Ala Ala Ser
1

<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 225

Gln Gln Asn Asp Asp Arg Pro Ile Thr
1 5

<210> 226
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 227
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

```
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330


<210>  228
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  228

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Thr Asn
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

```
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asp Asp Arg Pro Ile
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 229
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 229

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 230
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 230

```
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1               5
```

<210> 231
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 231

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 232
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 232

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 233
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 233

Gln Ser Ile Arg Thr Asp
1 5

<210> 234
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234

Ser Ala Ser
1

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235

Gln Gln Asn Glu Arg Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 236
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 236

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  237
<211>  330
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  237

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
```

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 238
<211> 107

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 238

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Thr Asp
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Glu Arg Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 239
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 240
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 240

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 241
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 241

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 242
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 242

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 243
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 243

Gln Ser Ile Asn Asn Asp
1 5

<210> 244
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 244

Ala Ala Ser
1

<210> 245
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Gln Gln Asn Arg Ala Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 246
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 246

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 247
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 247

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

```
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
```

```
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 248
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 248

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Asp
            20                  25                  30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Arg Ala Thr Pro Ile
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 249
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 249

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
```

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 250
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 250

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 251
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 251

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 252
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 252

Ala Arg Asn Thr Phe Gly Trp Ser Gly Glu Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 253
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 253

Gln Ser Ile Ser Asn Arg
1 5

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 254

Ser Ala Ser
1

<210> 255
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 255

Gln Gln Asn His Asp Asn Pro Ile Thr
1 5

<210> 256
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 256

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Thr Phe Gly Trp Ser Gly Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 257
<211> 330

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 257

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 258
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg
            20                  25                  30

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

Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn His Asp Asn Pro Ile
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 259
<211> 107

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 259

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 260
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 260

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 261
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 261

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 262
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 263
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263

Gln Ser Ile Ala Thr Tyr
1 5

<210> 264
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 264

Ala Ala Ser
1

<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265

Gln Gln Asn His Asn Arg Pro Ile Thr
1 5

<210> 266
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 266

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 267
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 267

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
```

```
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 268
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 268

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

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


Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn His Asn Arg Pro Ile
                85                  90                  95


Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  269
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  269

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15


Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30


Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45


Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60


Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80


Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95


Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105


<210>  270
<211>  8
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  270

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1               5


<210>  271
<211>  8
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
```

<400> 271

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 272
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 272

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

<210> 273
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 273

Gln Ser Ile Asn Thr Asp
1 5

<210> 274
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 274

Ala Ala Ser
1

<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 275

Gln Gln Gly Ala Ser Asp Pro Ile Thr
1 5

<210> 276
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 276

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

```
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 277
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 277

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
```

```
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 278
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Asp
            20                  25                  30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 279
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 279

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 280
<211> 8

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 281
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 282
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 283
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

Gln Ser Ile Asn Thr Asp
1 5

<210> 284
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284

Ala Ala Ser
1

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 285

Gln Gln Asn Arg Gly Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 286
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 286

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 287
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 287

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 288
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 288

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Asp
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Arg Gly Ser Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 289
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 289

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 290
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 290

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 291
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 291

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 292
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 292

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

<210> 293
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 293

Gln Ser Ile Ala Thr Asp
1 5

<210> 294
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 294

Ala Ala Ser
1

<210> 295
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 295

Gln Gln Ala His Trp Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 296
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 296

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 297
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 297

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
```

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 298
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 298

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Thr Asp
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Trp Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 299
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 299

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

```
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 300
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 300

```
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1               5
```

<210> 301
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 301

```
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1               5
```

<210> 302
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 302

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

<210> 303
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 303

Gln Ser Ile Ala Thr Ser
1 5

<210> 304
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 304

Tyr Ala Ser
1

<210> 305
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 305

Gln Gln Gly Ala Tyr Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 306
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 306

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 307
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 307

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

```
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 308
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 308

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Thr Ser
            20                  25                  30

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

Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Tyr Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
```

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 309
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 309

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 310
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 310

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 311
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 311

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 312

<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 312

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 313
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 313

Gln Ser Ile Arg Thr Tyr
1 5

<210> 314
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 314

Ala Ala Ser
1

<210> 315
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 315

Gln Gln Ala Tyr Ser Asn Pro Ile Thr
1 5

<210> 316
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 316

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 317
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 317

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

```
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 318
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 318

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Thr Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

```
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Asn Pro Ile
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 319
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 319

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 320
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 320

```
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1               5
```

<210> 321
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 321

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 322
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 322

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 323
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 323

Gln Ser Ile Asn Thr Asn
1 5

<210> 324
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 324

Ala Ala Ser
1

<210> 325
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 325

Gln Gln Ala Arg Asp Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 326
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 326

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 327
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 327

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
```

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 328
<211> 107

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 328

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Asn
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Arg Asp Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 329
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 329

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 330
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 330

Gly Tyr Thr Phe Pro Ser His Thr
1 5

<210> 331
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 331

Ile Tyr Pro Phe Ile Asp Ser Thr
1 5

<210> 332
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 332

Ala Arg Gly Ile Arg Gly Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 333
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 333

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Leu Ser Phe
1 5 10

<210> 334
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 334

Gly Ala Ser
1

<210> 335
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 335

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 336
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 336

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ser His
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ser Ile Tyr Pro Phe Ile Asp Ser Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Ile Arg Gly Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 337
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 337

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

```
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
```

```
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 338
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 338

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Arg Arg Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65                  70                  75                  80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
                85                  90                  95

Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 339
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 339

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
```

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 340

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5

<210> 341
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 341

Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Glu Pro
1 5

<210> 342
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 342

Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Ile Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 343
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 343

Glu Ser Val Asp Thr Tyr Ala Asn Ser Leu
1 5 10

<210> 344
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 344

Arg Ala Ser
1

<210> 345
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 345

Gln Gln Thr Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 346
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 346

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Ile Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 347
<211> 330

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 347

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 348
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 348

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
            20                  25                  30

Ala Asn Ser Leu Met His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65                  70                  75                  80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn
                85                  90                  95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 349
<211> 107

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 349

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 350
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 350

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr
1 5

<210> 351
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 351

Ile Ser Asn Ser Gly Ser Tyr Thr
1 5

<210> 352
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 352

Ala Arg Asp Thr Val Leu Ser Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 353
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 353

Ser Ser Ile Ser Tyr
1 5

<210> 354
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 354

Asp Thr Ser
1

<210> 355
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 355

His Gln Arg Ser Ser Phe Thr
1 5

<210> 356
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 356

Glu Val Gln Leu Val 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

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Leu 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 Asp Thr Val Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 357
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 357

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
```

```
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 358
<211> 104
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 358

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
            20                  25                  30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
        35                  40                  45

Asp Thr Ser Glu Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
```

```
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Phe Thr Phe Gly
                85                  90                  95

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100
```

<210> 359
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 359

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 360
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 360

```
Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Trp
1               5
```

<210> 361
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 361

Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Thr
1 5

<210> 362
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 362

Ala Arg Tyr Tyr Arg Ser Asp Glu Asp Tyr Ser Met Asp Phe
1 5 10

<210> 363
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 363

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 364
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 364

Leu Val Ser
1

<210> 365
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 365

Val Gln Ala Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 366
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 366

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

```
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Tyr Tyr Arg Ser Asp Glu Asp Tyr Ser Met Asp Phe Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 367
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 367

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
```

```
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 368
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 368

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1               5                   10                  15
```

```
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

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

Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 369
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 369

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 370
<211> 8

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 370

Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Thr
1 5

<210> 371
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 371

Ile Ile Pro Ser Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 372
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 372

Ala Arg Gly Ala Tyr Asp Asp Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 373
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 373

Gln Thr Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 374

Lys Val Ser
1

<210> 375
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 375

Phe Gln Ala Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 376
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 376

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
            20                  25                  30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Ser Gly Tyr Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Ala Tyr Asp Asp Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 377
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 377

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 378
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 378

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

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

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 379
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 379

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

```
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80


Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95


Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105


<210>  380
<211>  8
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  380

Gly Tyr Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
1               5


<210>  381
<211>  8
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  381

Ile Asp Pro Thr His Gly Tyr Val
1               5


<210>  382
<211>  13
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  382

Ala Arg Asp Arg Phe Asp Pro Tyr Trp Phe Leu Asp Val
1               5                   10


<210>  383
<211>  10
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  383

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1               5                   10


<210>  384
<211>  3
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  384
```

Asp Ala Phe
1

<210> 385
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 385

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 386
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 386

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Thr His Gly Tyr Val Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Arg Phe Asp Pro Tyr Trp Phe Leu Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 387
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 387

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
```

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 388
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 388

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Phe Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

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

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 389
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 389

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

```
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 390
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 390

```
Gly Tyr Ser Ile Ala Ser Asp Tyr Val
1               5
```

<210> 391
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 391

```
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
1               5
```

<210> 392
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 392

```
Ala Arg Ile Thr Thr Val Val Pro Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Val Asp
1               5                   10                  15

Phe
```

<210> 393
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 393

Ser Ser Val Asn Phe
1 5

<210> 394
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 394

Asp Thr Ser
1

<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 395

Gln Gln Trp Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 396
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 396

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ala Ser Asp
20 25 30

Tyr Val Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Asn Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ile Thr Thr Val Val Pro Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Val Asp
            100                 105                 110

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120

<210>  397
<211>  330
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  397

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190
```

```
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 398
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 398

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Gly Ser Ser Ser Val Asn Phe Met
            20                  25                  30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
        35                  40                  45

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80
```

```
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95


Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  399
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  399

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15


Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30


Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45


Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60


Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80


Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95


Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105


<210>  400
<211>  8
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  400

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1               5


<210>  401
<211>  8
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  401

Ile Ile Pro Asn Thr Leu His Thr
```

1 5

<210> 402
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 402

Ala Arg Leu Asp Gly Asp Tyr Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 403
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 403

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe
1 5 10

<210> 404
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 404

Thr Ala Ser
1

<210> 405
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 405

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 406
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 406

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Ile Pro Asn Thr Leu His Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Asp Gly Asp Tyr Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 407
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 407

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

```
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 408
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 408

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
```

20 25 30

Gly Thr Ser Phe Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

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

Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 409
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 409

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 410
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 410

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 411
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 411

Ile Ser Ser Gly Gly Ser Asp Thr
1 5

<210> 412
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 412

Ala Arg Pro Thr Tyr Tyr Gly Ile Phe Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 413
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 413

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 414
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 414

Ser Thr Ser
1

<210> 415
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 415

His Gln Trp Arg Thr Tyr Pro Thr
1 5

<210> 416
<211> 121

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 416

Glu Val Gln Leu Val 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 Thr Tyr
20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr 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 Pro Thr Tyr Tyr Gly Ile Phe Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 417
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 417

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 418
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 418

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Arg Thr Tyr Pro Thr Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 419
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 419

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

```
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95


Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105


<210>  420
<211>  8
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  420

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
1               5


<210>  421
<211>  7
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  421

Ile Trp Arg Gly Gly Asn Thr
1               5


<210>  422
<211>  11
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  422

Ala Arg Ser Met Val Ser Tyr Thr Val Asp Tyr
1               5                   10


<210>  423
<211>  5
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  423

Ser Ser Val Ser Tyr
1               5


<210>  424
<211>  3
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  424

Asp Thr Ser
1
```

<210> 425
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 425

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 426
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 426

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ser Met Val Ser Tyr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 427
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 427

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

```
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

```
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 428
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 428

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
        35                  40                  45

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 429
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 429

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
```

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 430
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp
1 5

<210> 431
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 431

Ile Glu Thr Ser Leu Asn Tyr Pro
1 5

<210> 432
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 432

Ala Arg Trp Gly Ile Tyr Gly Asn Pro Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 433
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 433

```
Glu Ser Val Asp Ser Tyr Val Asn Ser Phe
1               5                   10


<210>  434
<211>  3
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  434

Arg Ala Ser
1


<210>  435
<211>  9
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  435

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
1               5


<210>  436
<211>  120
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  436

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


Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30


Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Ala Ile Glu Thr Ser Leu Asn Tyr Pro Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80


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


Ala Arg Trp Gly Ile Tyr Gly Asn Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Arg
            100                 105                 110


Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 437
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 437

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

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

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 438
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 438

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Val Asn Ser Phe Val His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 439
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 439

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 440
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 440

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5

<210> 441
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 441

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser
1 5

<210> 442
<211> 12
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 442

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ile Tyr Val Ser Ala Tyr
1 5 10

<210> 443
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 443

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Ala Asn Ser Phe
1 5 10

<210> 444
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 444

Arg Ala Ser
1

<210> 445
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 445

Gln Gln Ser His Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 446
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 446

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ile Tyr Val Ser Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 447
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 447

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
```

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 448
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 448

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
            20                  25                  30

Ala Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
        35                  40                  45
```

```
Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65                  70                  75                  80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
                85                  90                  95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 449
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 449

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 450
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 450

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His Trp
1               5
```

<210> 451
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 451

Ile Asn Pro Arg Asp Gly Arg Thr
1 5

<210> 452
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 452

Ala Arg Gly Asp Phe His Tyr Gly Asp Tyr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 453
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 453

Gln Asn Val His Gly Ala
1 5

<210> 454
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 454

Met Ala Ser
1

<210> 455
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 455

Leu Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
1 5

<210> 456
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 456

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

```
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn Pro Arg Asp Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Thr Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Asp Phe His Tyr Gly Asp Tyr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 457
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 457

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 458
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 458

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val His Gly Ala
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 459
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 459

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 460
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 460

Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Trp
1 5

<210> 461
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 461

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr
1 5

<210> 462
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 462

Ala Arg Arg Asp Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr
1 5 10

<210> 463
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 463

Ser Ser Val Ser His
1 5

<210> 464
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 464

Leu Thr Ser
1

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 465

Gln Gln Tyr Gln Thr Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 466
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 466

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 467
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 467

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

```
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320


Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330


<210>  468
<211>  106
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  468

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                   10                  15


Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser His Met
            20                  25                  30


Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
        35                  40                  45


Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60


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


Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Tyr Pro Pro Thr
                85                  90                  95


Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  469
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  469

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15


Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30


Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 470
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 470

Gly Phe Ser Ile Thr Ser Asp Phe Ala
1 5

<210> 471
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 471

Ile Thr Tyr Ser Gly Phe Thr
1 5

<210> 472
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 472

Ala Arg Gln Glu Tyr Gly Asn Tyr Val Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 473
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 473

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 474
<211> 3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 474

Ala Ala Ser
1

<210> 475
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 475

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 476
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 476

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Thr Tyr Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Glu Tyr Gly Asn Tyr Val Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 477
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 477

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 478
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 478

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
            20                  25                  30

Gly Thr Ser Leu Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65                  70                  75                  80

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

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 479
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 479

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 480
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 480

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Phe
1 5

<210> 481
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 481

Met Gly Tyr Asp Gly Arg Ile
1 5

<210> 482
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 482

Ala Arg Glu Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Ala Tyr Trp
1 5 10

<210> 483
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 483

Gln Asn Val Asn Thr Asn
1 5

<210> 484
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 484

Ser Ala Ser
1

<210> 485
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 485

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Phe Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Met Gly Tyr Asp Gly Arg Ile Phe Tyr Ser Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 486

<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 486

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20                  25                  30

Tyr Phe Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Met Gly Tyr Asp Gly Arg Ile Phe Tyr Ser Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 487
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 487

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
```

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
```

325 330

<210> 488
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 488

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asn Thr Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 489
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 489

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

```
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 490
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 490

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1               5
```

<210> 491
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 491

```
Ile Asn Pro Ser Asn Gly Leu Thr
1               5
```

<210> 492
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 492

```
Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1               5                   10                  15
```

<210> 493
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 493

```
Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1               5                   10
```

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 494

```
Lys Val Ser
1
```

<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 495

Phe Gln Ala Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 496
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 496

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Arg Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 497
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 497

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

```
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 498
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 498

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Thr Gln Ser Ile Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

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

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 499
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 499

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15
```

```
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 500
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 500

```
Gly Tyr Pro Phe Thr Gly Tyr Phe
1               5
```

<210> 501
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 501

```
Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
1               5
```

<210> 502
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 502

```
Ala Arg Trp Thr Phe Asp Gly Leu Phe Met Asp Tyr
1               5                   10
```

<210> 503
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 503

Glu Asn Val Asp Lys Tyr Gly Ile Ser Phe
1 5 10

<210> 504
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 504

Ala Thr Ser
1

<210> 505
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 505

Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 506
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 506

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Val Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Asn Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Thr Phe Asp Gly Leu Phe Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 507
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 507

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

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

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 508
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 508

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Asp Lys Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

Arg Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 509
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 509

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 510
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 510

Asp Tyr Ile Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 511
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 511

Ile Phe Pro Gly Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 512
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 512

Ala Arg Ala Ile Tyr Tyr Asp Tyr Asp Met Tyr Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

<210> 513
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 513

Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 514
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 514

Tyr Thr Ser
1

<210> 515
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 515

Gln His Val Asn Thr Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 516
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 516

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Ile Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

```
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ala Ile Tyr Tyr Asp Tyr Asp Met Tyr Tyr Phe Asp Ser Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 517
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 517

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
```

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 518
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 518

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

```
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Val Asn Thr Leu Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 519
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 519

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 520
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 520

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
1               5
```

<210> 521
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 521

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
1 5

<210> 522
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 522

Ala Arg His Tyr Gly Asn Tyr Asn Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 523
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 523

Gln Tyr Val Asn Thr Ala
1 5

<210> 524
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 524

Ser Ala Ser
1

<210> 525
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 525

Gln Gln His Phe Thr Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 526
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 526

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

```
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg His Tyr Gly Asn Tyr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 527
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 527

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 528
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 528

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Tyr Val Asn Thr Ala
            20                  25                  30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe Thr Thr Pro Ile
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 529
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 529

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                  10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
```

100 105

<210> 530
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 530

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5

<210> 531
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 531

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro
1 5

<210> 532
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 532

Ala Arg Asn Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Tyr
1 5 10

<210> 533
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 533

Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
1 5

<210> 534
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 534

Arg Ala Asn
1

<210> 535
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 535

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 536
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 536

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 537
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 537

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

```
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320


Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330


<210>  538
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  538

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


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
            20                  25                  30


Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35                  40                  45


Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


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


Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
                85                  90                  95


Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  539
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  539

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15


Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30


Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 540
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 540

Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Trp
1 5

<210> 541
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 541

Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Val
1 5

<210> 542
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 542

Ala Thr Pro Pro His Tyr Tyr Gly Tyr Asp Tyr Tyr Asp Val Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 543
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 543

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 544
<211> 3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 544

Leu Val Ser
1

<210> 545
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 545

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 546
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 546

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Val His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr Pro Pro His Tyr Tyr Gly Tyr Asp Tyr Tyr Asp Val Asn Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 547
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 547

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 548
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 548

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Glu Leu Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
                85                  90                  95

Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 549
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 549

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 550
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 550

Gly Tyr Val Phe Ser Arg Ser Trp
1 5

<210> 551
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 551

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr
1 5

<210> 552
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 552

Ala Ala Arg Trp Phe Leu
1 5

<210> 553
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 553

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asp Gln Lys Ser Tyr
1 5 10

<210> 554
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 554

Gly Ala Ser
1

<210> 555
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 555

Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 556
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 556

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Val Phe Ser Arg Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Arg Trp Phe Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110

Ser
```

<210> 557
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 557

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190
```

```
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 558
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 558

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Gly Asp Gln Lys Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
```

```
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp His Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys
```

<210> 559
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 559

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 560
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 560

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1               5
```

<210> 561
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 561

Ile Ser Ser Gly Gly Ser His Thr
1 5

<210> 562
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 562

Ala Arg Arg Gly Asn Leu Tyr Asp Gly Pro Tyr
1 5 10

<210> 563
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 563

Ser Ser Val Ser His
1 5

<210> 564
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 564

Asp Thr Ser
1

<210> 565
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 565

Gln Gln Trp Asn Phe Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 566
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 566

Glu Val Gln Leu Val 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 Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Glu Ile Ser Ser Gly Gly Ser His Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
    50                  55                  60

Thr 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 Arg Gly Asn Leu Tyr Asp Gly Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 567
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 567

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
```

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 568
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 568

```
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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser His Met
            20                  25                  30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Phe Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 569
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 569

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 570
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 570

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Val
1 5

<210> 571
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 571

Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 572
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 572

Ala Arg Val Leu Val Ser Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 573
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 573

Ser Ser Ile Asn Tyr
1 5

<210> 574
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 574

Asp Thr Ser
1

<210> 575
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 575

His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 576
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 576

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Tyr Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Val Leu Val Ser Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 577
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 577

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
```

```
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 578
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 578

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Ile
            20                  25                  30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
        35                  40                  45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 579
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 579

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60
```

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 580
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 580

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Asn
1 5

<210> 581
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 581

Ile Asn Pro Lys Tyr Asp Ser Thr
1 5

<210> 582
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 582

Ala Ala Asp Gly Ser Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 583
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 583

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly His Gln Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 584
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 584

Gly Ala Ser
1

<210> 585
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 585

Gln Asn Asp His Arg Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 586
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 586

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Ile Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Lys Tyr Asp Ser Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ala Asp Gly Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 587
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 587

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
```

```
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 588
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 588

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30

Gly His Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp His Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys
```

<210> 589
<211> 107
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 589

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 590
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 590

```
Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr
1               5
```

<210> 591
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 591

```
Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr
1               5
```

<210> 592
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 592

```
Ala Arg Asp Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
1               5                   10
```

<210> 593
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 593

Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 594
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 594

Ser Thr Ser
1

<210> 595
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 595

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro His Thr
1 5

<210> 596
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 596

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 597
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 597

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 598
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 598

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro His Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 599
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 599

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 600
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 600

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp
1 5

<210> 601
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 601

Ile Tyr Pro Ser His Ser Tyr Thr
1 5

<210> 602
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 602

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 603
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 603

Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
1 5

<210> 604
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 604

Gly Ala Thr
1

<210> 605
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 605

Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 606
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 606

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser His Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Glu Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 607
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 607

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
```

```
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 608
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 608

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
            20                  25                  30

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

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 609
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 609

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 610
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 610

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 611
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 611

Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr
1 5

<210> 612
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 612

Ala Arg Asp Gly Gly Ser Val Leu Phe Gly Tyr
1 5 10

<210> 613
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 613

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Ile Arg Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 614
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 614

Ser Ala Ser
1

<210> 615
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 615

Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr
1 5

<210> 616
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 616

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Gly Ser Val Leu Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 617
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 617

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

```
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

```
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330


<210>  618
<211>  112
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  618

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


Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
            20                  25                  30


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


Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60


Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80


Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
                85                  90                  95


Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110


<210>  619
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  619

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15


Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30


Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45


Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60


Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
```

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 620
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 620

Ala Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1 5

<210> 621
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 621

Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 622
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 622

Ala Arg Ser Phe Gly Tyr
1 5

<210> 623
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 623

Gln Ser Ile Gly Thr Ser
1 5

<210> 624
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 624

Tyr Ala Ser

1

<210> 625
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 625

Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro
1 5

<210> 626
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 626

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Ala Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 627
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 627

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

```
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 628
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 628

```
Glu Ile Val Met 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 Ile Gly Thr Ser
            20                  25                  30

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 629
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 629

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15
```

```
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 630

```
Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr
1               5
```

<210> 631
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 631

```
Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr
1               5
```

<210> 632
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 632

```
Ala Arg Asp Met Gly Ser Ser Tyr Val Tyr
1               5                   10
```

<210> 633
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 633

Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 634
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 634

Ser Thr Ser
1

<210> 635
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 635

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 636
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 636

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Met Gly Ser Ser Tyr Val Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 637
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 637

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1   5   10   15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20   25   30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35   40   45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50   55   60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65   70   75   80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85   90   95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100   105   110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115   120   125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130   135   140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145   150   155   160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165   170   175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180   185   190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195   200   205

```
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 638
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 638

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
            20                  25                  30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys
        35                  40                  45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
```

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 639
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 639

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 640
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 640

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly
1 5 10

<210> 641
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 641

Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 642
<211> 13

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 642

Ala Arg Arg Pro Asp Tyr Phe Gly Ser Ser Tyr Val Asp
1 5 10

<210> 643
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 643

Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe
1 5 10

<210> 644
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 644

Leu Ala Ser
1

<210> 645
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 645

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 646
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 646

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

```
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80

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

Cys Ala Arg Arg Pro Asp Tyr Phe Gly Ser Ser Tyr Val Asp Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 647
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 647

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
```

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 648
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 648

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
            20                  25                  30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
```

```
Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Asp Phe Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65                  70                  75                  80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
                85                  90                  95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 649
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 649

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 650
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 650

```
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1               5
```

<210> 651
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 651

Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 652
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 652

Ala Arg Ser His Tyr Gly Ser Thr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 653
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 653

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 654
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 654

Ala Ala Ser
1

<210> 655
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 655

Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 656
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 656

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

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

Ile Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser His Tyr Gly Ser Thr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 657
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 657

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
```

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 658
<211> 111
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 658

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
            20                  25                  30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65                  70                  75                  80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg
                85                  90                  95

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 659
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 659

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                  10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95
```

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 660
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 660

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
1 5

<210> 661
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 661

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr
1 5

<210> 662
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 662

Ala Arg Trp Gly Tyr Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 663
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 663

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 664
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 664

Lys Val Ser
1

<210> 665
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 665

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 666
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 666

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Gly Tyr Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 667
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 667

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
```

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 668
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 668

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

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

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 669
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 669

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 670
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 670

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 671
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 671

Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Pro
1 5

<210> 672
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 672

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 673
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 673

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 674

<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 674

Ala Ala Ser
1

<210> 675
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 675

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Ser Thr
1 5

<210> 676
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 676

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Pro Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 677
<211> 330
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 677

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 678
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 678

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
            20                  25                  30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65                  70                  75                  80

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

Lys Val Pro Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 679
<211> 107
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 679

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 680
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 680

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala
1 5

<210> 681
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 681

Ile Asp Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr
1 5

<210> 682
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 682

Ala Arg Gly Gly Gly Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 683
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 683

Gln Ser Val Ser Asn Asp
1 5

<210> 684
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 684

Tyr Ala Ser
1

<210> 685
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 685

Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Leu Arg Thr
1 5

<210> 686
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 686

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asp Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 687
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 687

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 688
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 688

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

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

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Leu Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 689
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 689

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 690
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 690

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 691
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 691

Ile His Tyr Ile Gly Ile Thr
1 5

<210> 692
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 692

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Gly Val Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 693
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 693

Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 694
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 694

Tyr Ala Ser
1

<210> 695
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 695

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro His Thr
1 5

<210> 696
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 696

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

```
Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile His Tyr Ile Gly Ile Thr Asn Asn Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Gly Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 697
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 697

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
```

```
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 698
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 698

```
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 Asn Asn
            20                  25                  30

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

Tyr Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser 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 Ser Asn Ser Trp Pro His
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 699
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 699

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 700
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 700

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Asp
1 5

<210> 701
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 701

Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr
1 5

<210> 702
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 702

Ala Arg Glu Gly Leu Leu Leu Pro Leu Tyr
1 5 10

<210> 703
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 703

Gln Asn Val Gly Thr Asn
1 5

<210> 704
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 704

Ser Ala Ser
1

<210> 705
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 705

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 706
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 706

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Leu Leu Leu Pro Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 707
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 707

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

```
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

```
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330


<210>  708
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  708

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


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
            20                  25                  30


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


Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


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


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


Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  709
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  709

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15


Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30


Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45


Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60


Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
```

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 710
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 710

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Gly
1 5

<210> 711
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 711

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro
1 5

<210> 712
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 712

Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 713
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 713

Gln Asn Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 714
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 714

Lys Val Ser

1

<210> 715
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 715

Ser Gln Ser Ser His Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 716
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 716

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 717
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 717

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

```
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 718
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 718

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Asn Leu Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

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

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 719
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 719

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15
```

```
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 720
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 720

```
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Ser Gly
1               5
```

<210> 721
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 721

```
Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr
1               5
```

<210> 722
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 722

```
Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1               5                   10
```

<210> 723
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 723

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 724
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 724

Ala Ala Ser
1

<210> 725
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 725

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 726
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 726

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Ser
20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 727
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 727

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

```
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 728
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 728

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
            20                  25                  30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Lys Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65                  70                  75                  80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
                85                  90                  95
```

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 729
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 729

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 730
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 730

Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Phe Trp
1 5

<210> 731
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 731

Ile Phe Pro Gly Asn Ser Asp Thr
1 5

<210> 732
<211> 12

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 732

Ala Arg Glu Leu Thr Gly Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 733
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 733

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 734
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 734

Ser Ser Ser
1

<210> 735
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 735

His Gln Trp Ser Gly His Phe Thr
1 5

<210> 736
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 736

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Phe
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Phe Pro Gly Asn Ser Asp Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

```
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Leu Thr Gly Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 737
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 737

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
```

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 738
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 738

```
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 Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30

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

```
Ser Ser Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Gly His Phe Thr Phe
                85                  90                  95

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 739
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 739

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 740
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 740

```
Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Tyr Leu
1               5
```

<210> 741
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 741

Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Ile
1 5

<210> 742
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 742

Ala Arg Arg Phe Asp Tyr Gly Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 743
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 743

Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 744
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 744

Lys Val Ser
1

<210> 745
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 745

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 746
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 746

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Ile Ser Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Arg Phe Asp Tyr Gly Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 747
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 747

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
```

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 748
<211> 112
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 748

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Ile Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

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

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 749
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 749

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                  10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95
```

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 750
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 750

Gly Phe Ser Ile Thr Asn Tyr Asp
1 5

<210> 751
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 751

Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr
1 5

<210> 752
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 752

Ala Arg Asp Arg Ser Pro Tyr Phe Gly Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 753
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 753

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 754
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 754

Lys Val Ser
1

<210> 755
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 755

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 756
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 756

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Asn Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Arg Ser Pro Tyr Phe Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 757
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 757

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
```

```
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 758
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 758

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

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

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 759
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 759

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 760
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 760

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1 5

<210> 761
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 761

Met Met Tyr Ser Gly Ser Ala
1 5

<210> 762
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 762

Ala Arg Phe Asp His Tyr Tyr Gly Arg Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 763
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 763

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 764

<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 764

Glu Ile Ser
1

<210> 765
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 765

Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Phe Thr
1 5

<210> 766
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 766

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Met Met Tyr Ser Gly Ser Ala Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Asp His Tyr Tyr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 767
<211> 330
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 767

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 768
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 768

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
            20                  25                  30

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

Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Phe Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 769
<211> 107
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 769

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 770
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 770

```
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Gly
1               5
```

<210> 771
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 771

```
Ile Ile Ser Gly Gly Ser Tyr Thr
1               5
```

<210> 772
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 772

```
Ala Arg Ile Tyr Asp His Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1               5                   10                  15
```

<210> 773
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 773

Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 774
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 774

Lys Val Ser
1

<210> 775
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 775

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 776
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 776

Glu Val Gln Leu Val 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 Arg Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ser Ile Ile Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Ile Tyr Asp His Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 777
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 777

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

```
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330


<210>  778
<211>  112
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  778

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
```

65 70 75 80

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

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 779
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 779

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 780
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 780

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
1 5

<210> 781
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 781

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr
1 5

<210> 782
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 782

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 783
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 783

Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
1 5

<210> 784
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 784

Ser Gly Ser
1

<210> 785
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 785

Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 786
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 786

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

```
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 787
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 787

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
```

```
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 788
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 788

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
            20                  25                  30

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

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 789
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 789

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 790
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 790

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 791
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 791

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 792
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 792

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 793
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 793

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 794
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 794

Ala Ala Ser
1

<210> 795
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 795

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 796
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 796

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 797
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 797

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

```
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

```
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330


<210>  798
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  798

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


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30


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


Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


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


Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
                85                  90                  95


Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105


<210>  799
<211>  107
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  799

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15


Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30


Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45


Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60


Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
```

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 800
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 800

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 801
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 801

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 802
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 802

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

<210> 803
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 803

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 804
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 804

Ala Ala Ser

1

<210> 805
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 805

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 806
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 806

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Thr Val Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 807
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 807

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

```
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 808
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 808

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 809
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 809

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15
```

```
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 810
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 810

```
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1               5
```

<210> 811
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 811

```
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1               5
```

<210> 812
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 812

```
Ala Arg His Val Leu Gly Trp Val Leu Glu Leu Asp Tyr
1               5                   10
```

<210> 813
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 813

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 814
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 814

Ala Ala Ser
1

<210> 815
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 815

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 816
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 816

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg His Val Leu Gly Trp Val Leu Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 817
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 817

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

```
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 818
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 818

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
                85                  90                  95
```

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 819
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 819

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 820
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 820

Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His
1 5 10 15

His His Ser Glu His Arg Val His
20

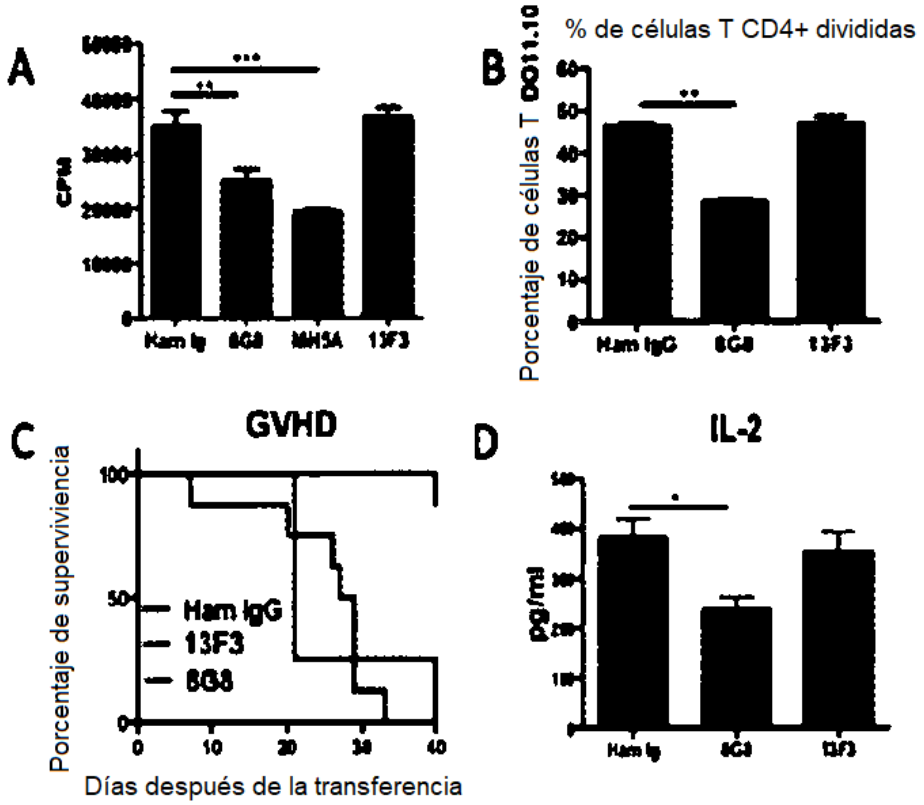


Figura 1. Ensayos de tamizaje in vitro e in vivo que se pueden usar para identificar mAb VISTA supresores

A) Se colocaron células T purificadas en placas arriba de anti-CD3 en presencia del mAb indicado durante 72 horas. Se midió la proliferación por incorporación de H^3.

B) Las células T DO11.10 purificadas se estimularon por ISQ APC pulsadas durante 6 días en presencia del anticuerpo indicado. La proliferación se midió a través del uso de tinte de dilución CTV.

C) GVHD se indujo por transferencia de células C57BL/6 a receptores BALB/c irradiados. Se les inyectó a los ratones I.P. 200 µg de anticuerpo los días 0, 2 y 4 después de la transferencia y se analizó la supervivencia.

D) Los ratones se trataron con 10 mpk del anticuerpo indicado 3 horas antes de la administración de ConA (15 mpk) y se analizó IL-2 en plasma a 6 por Luminex

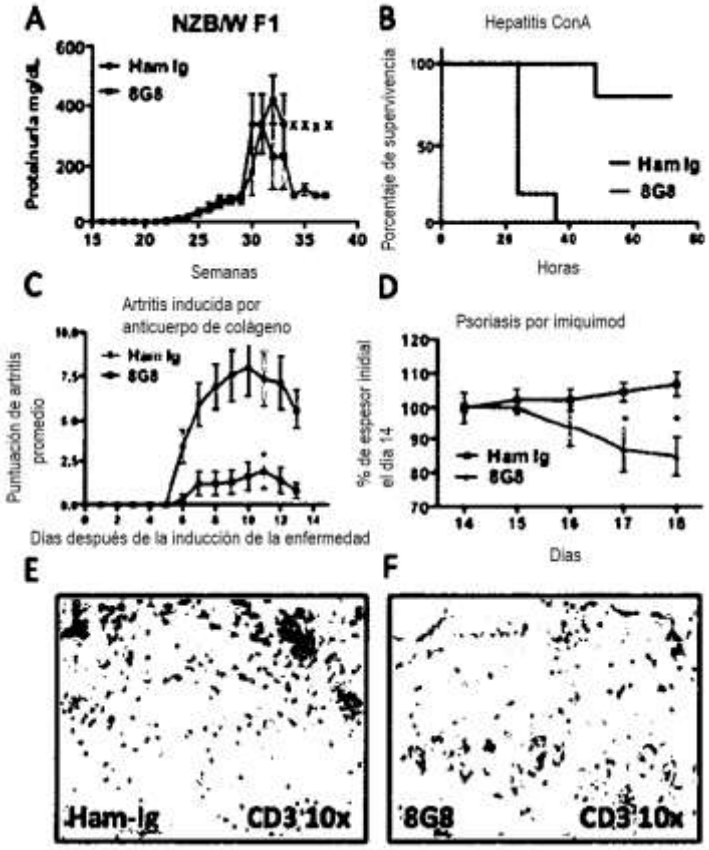


Figura 2. VISTA suprime múltiples modelos de enfermedad autoinmune. A) Los ratones NZB/W F1 se trataron 3X/semana con 8G8 o Ham Ig (200 μg) comenzado a las 25 semanas hasta el final del experimento. "X" denota momentos en los que se sacrificó todo el grupo tratado con control. B) Los ratones se trataron con 200 μg de anticuerpo 3 horas antes de la administración de 15 mg/kg (mpk) de ConA y la supervivencia se siguió durante 80 horas. C) Los ratones se trataron secuencialmente con mAb de Colágeno II seguido de LPS y la artritis se midió por la inflamación de las patas. Se administró 8G8 y Ham-Ig (200 μg) 3X día por medio. D) Se aplicó Imiquimod a la oreja de los ratones diariamente. El día 14, se administró 8G8 o Ham-Ig (200 μg) día por medio y se midió el espesor de la oreja con calibradores. E, F) Se aplicó Imiquimod a los lomos de los ratones diariamente. El día 9, los ratones se sometieron a eutanasia y se separó piel y se tiñó para determinar la expresión de CD3 por IHC.

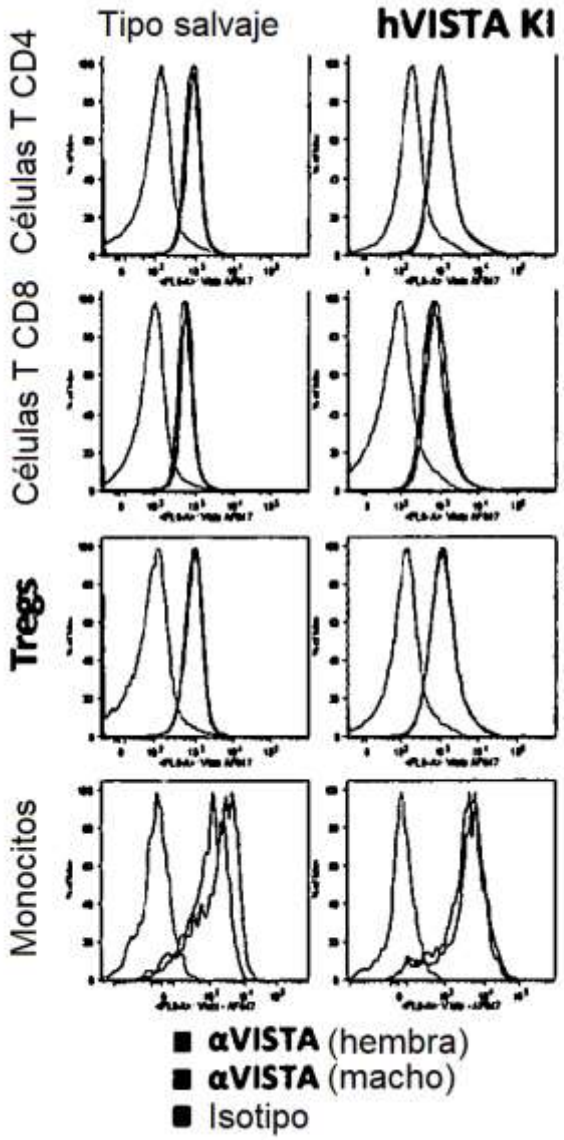


Figura 3. Expresión de VISTA en ratones WT y hV-KI. Las células T CD4+, células T $CD8^+$, Tregs ($CD4^+$ $FoxP3^+$) y monocitos, $CD11b^+$, $Ly6C^+$, $Ly6G^-$ se aislaron de los nódulos linfáticos de ratones WT y VISTA KI, y se tiñeron con anticuerpos αVISTA contra proteína de ratón o humano respectivamente.

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
GA1	IgG1/kappa de ratón	LLDSGLYCC LVVEIRHHH SEHRVH	GYTLTDYN (SEQ ID NO:100)	INLNYAIT (SEQ ID NO:101)	ARGGYRYTY YAMDY (SEQ ID NO:102)	ENIYSN (SEQ ID NO:103)	AAT (SEQ ID NO:104)	QHFWGTP RT (SEQ ID NO:105)	EVQLQQFGAELVKPG ASVKISCKASGYTLTD YNMDWVKQSHGKSL EWIGHINLNYAITTYN QKFKGKATLTVDKSSS TAYMELRSLTSEDTAV YYCARGGYRYTYYAM DYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:106)	AKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVT VTWNSGSLSSGVHTFPAVL QSDLYTLSSSVTVPSSTWPS ETVTCNVAHPASSTKVDKK IVPRDCGCKPCICTVPEVSS VFIFPPKPKDVLTITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFV DDVEVHTAQTQPREEQFN STFRSVSELPIMHQDWLN GKEFKCRVNSAAFPAPIEKT ISKTKGRPKS (SEQ ID NO:107)	DIQMTQSPASLSVS VGETVTITCRASENI YSNLAWYQQKQGK SPQLLVYAATNLAD GVPSRFSGSGSGTQ YSLKINSLQSEDFGS YYCQHFWGTPRTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO:108)	RADAAPTVSI FPPSSEQLTSG GASVVCFLNN FYPKDINVKW KIDGSERQNG VLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTKDEYER HNSYTCEATH KTSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:109)
GA1-IgG2	IgG2/kappa humana	LLDSGLYCC LVVEIRHHH SEHRVH	GYTLTDYN (SEQ ID NO:110)	INLNYAIT (SEQ ID NO:111)	ARGGYRYTY YAMDY (SEQ ID NO:112)	ENIYSN (SEQ ID NO:113)	AAT (SEQ ID NO:114)	QHFWGTP RT (SEQ ID NO:115)	EVQLQQFGAELVKPG ASVKISCKASGYTLTD YNMDWVKQSHGKSL EWIGHINLNYAITTYN QKFKGKATLTVDKSSS TAYMELRSLTSEDTAV YYCARGGYRYTYYAM DYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:116)	ASTKGPSVTPLAPCSRLSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:117)	DIQMTQSPASLSVS VGETVTITCRASENI YSNLAWYQQKQGK SPQLLVYAATNLAD GVPSRFSGSGSGTQ YSLKINSLQSEDFGS YYCQHFWGTPRTFG GGTKLEIK (SEQ ID NO:118)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:119)
GG8	IgG1/? de ratón	LLDSGLYCC LVVEIRHHH SEHRVH; GHDVTFYK TWYRSSRG EVQTC	GYSFTGYT (SEQ ID NO:120)	INPYNGGI (SEQ ID NO:121)	ARRTLLRPYF FDY (SEQ ID NO:122)	QSVSTSTFSY (SEQ ID NO:123)	YAS (SEQ ID NO:124)	QHSWEIPY T (SEQ ID NO:125)	EVQLQQSGPELVKPG TSMKISCKASGYSFTG YTMNWVRQSHGKNL EWIGLINPYNGGINYN QKFKARATLTVDKSSS TAYMELLSLTSEDSAV YYCARRTLLRPYFFDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:126)	EVQLQQSGPELVKPGTSM KISCKASGYSFTGYTMNW VRQSHGKNLEWIGLINPYN GGINYNQKFKARATLTVDK SSSTAYMELLSLTSEDSAVY YCARRTLLRPYFFDYWGQG TTLTVSS (SEQ ID NO:127)	DIVLTQSPASLAVSL GQRATISCRASQSV STSTFSYMHWYQQ KPGQPPKLLIKYASN LESGVPARFSGSG GTDFTLNIHPVEEED TATYYCQHSWEIPY TFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:128)	DIVLTQSPAS LAVSLGQRATI SCRASQSVST STFSYMHWY QQKPGQPPK LLIKYASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLNIHP VEEEDTATYY CQHSWEIPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:129)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	odr1 de cadena pesada (Imgt)	odr2 de cadena pesada (Imgt)	odr3 de cadena pesada (Imgt)	odr1 de cadena ligera (Imgt)	odr2 de cadena ligera (Imgt)	odr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
GG8-IgG2	IgG2/Kappa humano	LLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVH; GHDVTFYKTWYRSSRGEVQTC	GYSFTGYT (SEQ ID NO:130)	INPYNGGI (SEQ ID NO:131)	ARRTLLRPYFFDY (SEQ ID NO:132)	QSVSTSTFSY (SEQ ID NO:133)	YAS (SEQ ID NO:134)	QHSWEIPYT (SEQ ID NO:135)	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGYTMNWVRQSHGKNLEWIGLINPYNGGINYNQKFKARATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARRTLLRPYFFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:136)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:137)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSTFSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:138)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:139)
IE8	IgG1/? de ratón	LLDSGLYCCLVVEIR	GFDFSRYW (SEQ ID NO:140)	VYPDSSTI (SEQ ID NO:141)	ARGRGDY (SEQ ID NO:142)	GNIHNY (SEQ ID NO:143)	NAK (SEQ ID NO:144)	QNFWSTPFT (SEQ ID NO:145)	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEVYPDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMIKVRSEDTALYYCARGRGDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:146)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:147)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLSWYHQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYCQNFWSTPFTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:148)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:149)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
IE8-IgG2	IgG2/Kappa humano	LLDSGLYCC LVVEIR	GFDFSRYW (SEQ ID NO:150)	VYPDSSTI (SEQ ID NO:151)	ARGRGDY (SEQ ID NO:152)	GNIHNY (SEQ ID NO:153)	NAK (SEQ ID NO:154)	QNFWSTPF T (SEQ ID NO:155)	EVKLLESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFDFSR YWMSWVRQAPGKG LEWIGEVYPDSSTINY TPSLKDKFIISRDNAK NTLYLQMIKVRSEDTA LYYCARGRGDYWGQ GTSVTVSS (SEQ ID NO:156)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:157)	DIQMTQSPASLSAS VGETVTITCRASGNI HNYLSWYHQKQGK SPQLLVYNAKTLAD GVPSRFSGSGSGTQ YSLKINSLQPEDFGS YYCQNFWSTPFTFG SGTKLEIK (SEQ ID NO:158)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:159)
IE8-IgG2-C127S	IgG2/Kappa mutado humano	LLDSGLYCC LVVEIR	GFDFSRYW (SEQ ID NO:160)	VYPDSSTI (SEQ ID NO:161)	ARGRGDY (SEQ ID NO:162)	GNIHNY (SEQ ID NO:163)	NAK (SEQ ID NO:164)	QNFWSTPF T (SEQ ID NO:165)	EVKLLESGGGLVQPG GSLKLSCAASGFDFSR YWMSWVRQAPGKG LEWIGEVYPDSSTINY TPSLKDKFIISRDNAK NTLYLQMIKVRSEDTA LYYCARGRGDYWGQ GTSVTVSS (SEQ ID NO:166)	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERKCCVECPPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:167)	DIQMTQSPASLSAS VGETVTITCRASGNI HNYLSWYHQKQGK SPQLLVYNAKTLAD GVPSRFSGSGSGTQ YSLKINSLQPEDFGS YYCQNFWSTPFTFG SGTKLEIK (SEQ ID NO:168)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:169)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	odr1 de cadena pesada (Imgt)	odr2 de cadena pesada (Imgt)	odr3 de cadena pesada (Imgt)	odr1 de cadena ligera (Imgt)	odr2 de cadena ligera (Imgt)	odr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB100	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:170)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:171)	ARDVSSFYGY SPMFDY (SEQ ID NO:172)	QSVSSY (SEQ ID NO:173)	DAS (SEQ ID NO:174)	QQRSNWP LT (SEQ ID NO:175)	EVQLVQSGAEVKKPG ESLKISCKGSGYSFTSY WIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYS PSFQGQVTISADKSIS TAYLQWSSLKASDTA MYYCARDVSSFYGYS PMFDYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:176)	GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK ((SEQ ID NO:177)	EIVLTQSPATLSLSPG ERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIP ARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQ QRSNWPLTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:178)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:179)
VSTB101	IgG1/Kappa humano	VSTB101 Grupo 1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:180)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:181)	ARDAHSFYG YSALLDY (SEQ ID NO:182)	QSVSSSY (SEQ ID NO:183)	GAS (SEQ ID NO:184)	QQYGSSPL T (SEQ ID NO:185)	EVQLVQSGAEVKKPG ESLKISCKGSGYSFTSY WIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYS PSFQGQVTISADKSIS TAYLQWSSLKASDTA MYYCARDAHSFYGYS ALLDYWGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:186)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:187)	EIVLTQSPGTLSLSPG ERATLSCRASQSVSS SYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPLTFGQGTK VEIK (SEQ ID NO:188)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:189)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	odr1 de cadena pesada (Imgt)	odr2 de cadena pesada (Imgt)	odr3 de cadena pesada (Imgt)	odr1 de cadena ligera (Imgt)	odr2 de cadena ligera (Imgt)	odr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB102	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:190)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:191)	ARDSYSFYGHTPVLDY (SEQ ID NO:192)	QSVSSSY (SEQ ID NO:193)	GAS (SEQ ID NO:194)	QQYGSSPLT (SEQ ID NO:195)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYSFYGHTPVLDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:196)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:197)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:198)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:199)
VSTB103 INX904	IgG1/Kappa humano	VSTB101 Grupo 1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:200)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:201)	ARDDALYGGYYLDY (SEQ ID NO:202)	QSVLYSSNNKNY (SEQ ID NO:203)	WAS (SEQ ID NO:204)	QQYYSTPLT (SEQ ID NO:205)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDDALYGGYYLDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:206)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:207)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIK ((SEQ ID NO:208)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:209)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB104	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:210)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:211)	ARDANSFYS AASIFDY (SEQ ID NO:212)	QSVLYSSNNK NY (SEQ ID NO:213)	WAS (SEQ ID NO:214)	QQYYSTPLT (SEQ ID NO:215)	EVQLVQSGAEVKKPG ESLKISCKGSGYSFTSY WIGWVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSDTRYS PSFQGQVTISADKSIS TAYLQWSSLKASDTA MYYCARDANSFYSAA SIFDYWGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:216)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:217)	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINCKSSQSV LYSSNNKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWA STRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQYYST PLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:218)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:219)
VSTB105	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:220)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:221)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:222)	QSIATN (SEQ ID NO:223)	AAS (SEQ ID NO:224)	QQNDDRPI T (SEQ ID NO:225)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:226)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK ((SEQ ID NO:227)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI ATNLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQNDDRPITFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:228)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:229)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB106 INX915	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:230)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:231)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:232)	QSIRTD ((SEQ ID NO:233)	SAS (SEQ ID NO:234)	QQNERTPIT (SEQ ID NO:235)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:236)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:237)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI RTDLNWYQQKPGK APKLLIYSASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQNERTPITFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:238)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:239)
VSTB107 INX916	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:240)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:241)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:242)	QSINND (SEQ ID NO:243)	AAS (SEQ ID NO:244)	QQNRATPI T (SEQ ID NO:245)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:246)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:247)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI NNDLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQNRATPITFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:248)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:249)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	odr1 de cadena pesada (Imgt)	odr2 de cadena pesada (Imgt)	odr3 de cadena pesada (Imgt)	odr1 de cadena ligera (Imgt)	odr2 de cadena ligera (Imgt)	odr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB108	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:250)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:251)	ARNTFGWSGELDY (SEQ ID NO:252)	QSISNR (SEQ ID NO:253)	SAS (SEQ ID NO:254)	QQNHDNPIT (SEQ ID NO:255)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNTFGWSGELDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:256)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:257)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNRLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNHDNPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:258)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:259)
VSTB109	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:260)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:261)	ARSSYGWSYEFDY (SEQ ID NO:262)	QSIATY (SEQ ID NO:263)	AAS (SEQ ID NO:264)	QQNHNRPIT (SEQ ID NO:265)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:266)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:267)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNHNRPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:268)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:269)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB110 INX917	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:270)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:271)	ARHSIGWVAELDY (SEQ ID NO:272)	QSINTD (SEQ ID NO:273)	AAS (SEQ ID NO:274)	QQGASDPIT (SEQ ID NO:275)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHSIGWVAELDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:276)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:277)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINTDLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGASDPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:278)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:279)
VSTB111	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:280)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:281)	ARSSYGWSYEFDY (SEQ ID NO:282)	QSINTD (SEQ ID NO:283)	AAS (SEQ ID NO:284)	QQNRGSPIT (SEQ ID NO:285)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:286)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:287)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINTDLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNRGSPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:288)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:289)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	odr1 de cadena pesada (Imgt)	odr2 de cadena pesada (Imgt)	odr3 de cadena pesada (Imgt)	odr1 de cadena ligera (Imgt)	odr2 de cadena ligera (Imgt)	odr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB113 INX918	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:290)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:291)	ARHSIGWVAELDY (SEQ ID NO:292)	QSIATD (SEQ ID NO:293)	AAS (SEQ ID NO:294)	QQAHWYPLT (SEQ ID NO:295)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHSIGWVAELDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:296)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:297)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATDLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHWYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:298)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:299)
VSTB114	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:300)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:301)	ARHSIGWVAELDY (SEQ ID NO:302)	QSIATS (SEQ ID NO:303)	YAS (SEQ ID NO:304)	QQGAYYPLT (SEQ ID NO:305)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHSIGWVAELDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:306)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:307)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATSLNWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGAYYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:308)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:309)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB115 INX919	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:310)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:311)	ARSSYGWSYEFDY (SEQ ID NO:312)	QSIRTY (SEQ ID NO:313)	AAS (SEQ ID NO:314)	QQAYSNPIT (SEQ ID NO:315)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:316)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:317)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRTYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYSNPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:318)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:319)
VSTB116	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:320)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:321)	ARSSYGWSYEFDY (SEQ ID NO:322)	QSINTN (SEQ ID NO:323)	AAS (SEQ ID NO:324)	QQARDTPIT (SEQ ID NO:325)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:326)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:327)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINTNLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQARDTPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:328)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:329)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB49	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GYTFPSHT (SEQ ID NO:330)	IYPFIDST (SEQ ID NO:331)	ARGIRGYTMDY (SEQ ID NO:332)	ESVDNYGLSF (SEQ ID NO:333)	GAS (SEQ ID NO:334)	QQSKEVPYT (SEQ ID NO:335)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPSHTIHWVRQAPGQRLEWMGSIYPFIDSTIYNQKFKDRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGIRGYTMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:336)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:337)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASESVDNYGLSFMNWFQQRPGQSPRRLIYGASNQGSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSKEVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:338)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:339)
VSTB50 INX500	IgG1/Kappa humano	NLTLLDSGLY VQTGKDAPSNC Grupo 2	GYTFTNYG (SEQ ID NO:340)	INPYTGEP (SEQ ID NO:341)	AREGYGNYIFPY (SEQ ID NO:342)	ESVDTYANSL (SEQ ID NO:343)	RAS (SEQ ID NO:344)	QQTNEDPRT (SEQ ID NO:345)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLNWVRQAPGQGLEWMGWINPYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCAREGYGNYIFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:346)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:347)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDTYANSLMHWYLQKPGQPPQLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQTNEDPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:348)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:349)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB51	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GFTFSSYT (SEQ ID NO:350)	ISNSGSYT (SEQ ID NO:351)	ARDTVLSPFDY (SEQ ID NO:352)	SSISY (SEQ ID NO:353)	DTS (SEQ ID NO:354)	HQRSSFT (SEQ ID NO:355)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMSWVRQAPGKGLEWVATISNSGSYTYYLDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDTVLSPFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:356)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:357)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSATSSISYMHWYQQKPDQSPKLLIKDTSELASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQRSSFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:358)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:359)
VSTB52	IgG1/Kappa humano		GGTFSNYW (SEQ ID NO:360)	IYPGGGFT (SEQ ID NO:361)	ARYYRSDEDYSMDF (SEQ ID NO:362)	QSLLYSNGKTY (SEQ ID NO:363)	LVS (SEQ ID NO:364)	VQATHFPQT (SEQ ID NO:365)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWIGWVRQAPGQGLEWMGEIYPGGGFTHYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYYRSDEDYSMDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:366)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:367)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQATHFPQTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:368)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:369)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB53 INX905	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GYTFTHYT (SEQ ID NO:370)	IIPSSGYS (SEQ ID NO:371)	ARGAYDDYYDYYAMDY (SEQ ID NO:372)	QTIVHSNGNTY (SEQ ID NO:373)	KVS (SEQ ID NO:374)	FQASHVPWT (SEQ ID NO:375)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYTIHWVRQAPGQGLEWMGYIIPSSGYSEYNQKFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAYDDYYDYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:376)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:377)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQASHVPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:378)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:379)
VSTB54 INX906	IgG1/Kappa humano	Grupo 2	GYNIKDTY (SEQ ID NO:380)	IDPTHGYV (SEQ ID NO:381)	ARDRFDPYWFLDV (SEQ ID NO:382)	ESVEYYGTSL (SEQ ID NO:383)	DAF (SEQ ID NO:384)	QQSRKVPWT (SEQ ID NO:385)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPTHGYVIYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDRFDPYWFLDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:386)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:387)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSLMQWYLQKPGQSPQLLIYDAFNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSRKVPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:388)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:389)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB55	IgG1/Kappa humano		GYSIASDYV (SEQ ID NO:390)	ISYSGST (SEQ ID NO:391)	ARITTVVPTGSYYGVDF (SEQ ID NO:392)	SSVNF (SEQ ID NO:393)	DTS (SEQ ID NO:394)	QQWSNYPFT (SEQ ID NO:395)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSIASDYVWNWIRQPPGKGLEWIGYISYSGSTSNNPSLNSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARITTVVPTGSYYGVDFWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:396)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:397)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSGSSSVNFMYWYQQKPDQSPKLLIKDTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQWSNYPFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:398)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:399)
VSTB56 INX901	IgG1/Kappa humano	Grupo 2	GYTFTSYW (SEQ ID NO:400)	IIPNTLHT (SEQ ID NO:401)	ARLDGDYDYALDY (SEQ ID NO:402)	ESVEYYGTSF (SEQ ID NO:403)	TAS (SEQ ID NO:404)	QQSRKVPYT (SEQ ID NO:405)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLEWMGYIIPNTLHTDYNQKFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLDGDYDYALDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:406)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:407)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSFMQWYLQKPGQPPQLLIYTASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSRKVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:408)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:409)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB57	IgG1/Kappa humano		GFTFSTYA (SEQ ID NO:410)	ISSGGSDT (SEQ ID NO:411)	ARPTYYGIFSYFDY (SEQ ID NO:412)	SSVSY (SEQ ID NO:413)	STS (SEQ ID NO:414)	HQWRTYPT (SEQ ID NO:415)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSDTYYPDTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPTYYGIFSYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:416)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:417)	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVSYMHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQWRTYPTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:418)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:419)
VSTB58	IgG1/Kappa humano		GFSLTNYG (SEQ ID NO:420)	IWRGGNT (SEQ ID NO:421)	ARSMVSYTVDY (SEQ ID NO:422)	SSVSY (SEQ ID NO:423)	DTS (SEQ ID NO:424)	QQWSSYPPT (SEQ ID NO:425)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWRGGNTDYNAAFMSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSMVSYTVDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:426)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:427)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSVSYMHWYQQKPDQSPKLLIKDTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQWSSYPPTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:428)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:429)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	odr1 de cadena pesada (Imgt)	odr2 de cadena pesada (Imgt)	odr3 de cadena pesada (Imgt)	odr1 de cadena ligera (Imgt)	odr2 de cadena ligera (Imgt)	odr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB59	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GYTFTDYW (SEQ ID NO:430)	IETSLNYP (SEQ ID NO:431)	ARWGIYGNPWFAY (SEQ ID NO:432)	ESVDSYVNSF (SEQ ID NO:433)	RAS (SEQ ID NO:434)	QQSNEDPYT (SEQ ID NO:435)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIETSLNYPSYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARWGIYGNPWFAYWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:436)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:437)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDSYVNSFVHWYLQKPGQPPQLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEDPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:438)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:439)
VSTB60 Group 2	IgG1/Kappa humano	NLTLLDSGLY VQTGKDAPSNC Grupo 2	GYTFTNYG (SEQ ID NO:440)	INTYTGES (SEQ ID NO:441)	ARDYYGIYVSAY (SEQ ID NO:442)	ESVDNYANSF (SEQ ID NO:443)	RAS (SEQ ID NO:444)	QQSHEDPYT (SEQ ID NO:445)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMTWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGESTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARDYYGIYVSAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:446)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:447)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDNYANSFMHWYLQKPGQSPQLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSHEDPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:448)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:449)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB61	IgG1/Kappa humano		GYTFTSHW (SEQ ID NO:450)	INPRDGRT (SEQ ID NO:451)	ARGDFHYGDYFWYFDV (SEQ ID NO:452)	QNVHGA (SEQ ID NO:453)	MAS (SEQ ID NO:454)	LQHWNYLT (SEQ ID NO:455)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPRDGRTNYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGDFHYGDYFWYFDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:456)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:457)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVHGAVAWYQQKPGKVPKLLIYMASNRPTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQHWNYLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:458)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:459)
VSTB62	IgG1/Kappa humano		GYTFTHYW (SEQ ID NO:460)	IYPGDGDT (SEQ ID NO:461)	ARRDYDYGDY (SEQ ID NO:462)	SSVSH (SEQ ID NO:463)	LTS (SEQ ID NO:464)	QQYQTYPPT (SEQ ID NO:465)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYWIQWVRQAPGQGLEWMGAIYPGDGDTRYTQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRDYDYGDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:466)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:467)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSVSHMYWYQQKPDQSPKLLIKLTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQYQTYPPTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:468)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:469)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB63 INX902	IgG1/Kappa humano	Grupo 2	GFSITSDFA (SEQ ID NO:470)	ITYSGFT (SEQ ID NO:471)	ARQEYGNYV WYFDV (SEQ ID NO:472)	ESVEYYGTSL (SEQ ID NO:473)	AAS (SEQ ID NO:474)	QQSRKVP WT (SEQ ID NO:475)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGFSITSD FAWNWIRQPPGKGL EWIGYITYSGFTNYNP SLESRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVY YCARQEYGNYVWYF DVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:476)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:477)	DIVMTQTPLSLSVTP GQPASISCRASESVE YYGTSLLQWYLQKP GQPPQLLIYAASNV ESGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDV GVYYCQQSRKVPW TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:478)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:479)
VSTB64	IgG1/Kappa humano		GYSITSGYF (SEQ ID NO:480)	MGYDGRI (SEQ ID NO:481)	AREGDYYGS GFAYW (SEQ ID NO:482)	QNVNTN (SEQ ID NO:483)	SAS (SEQ ID NO:484)	QQYNNYPL T (SEQ ID NO:485)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSITSG YFWNWIRQPPGKGL EWIGYMGYDGRIFYS PSLKNRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAV YYCAREGDYYGSGFA YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:486)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:487)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASQN VNTNLAWYQQKPG KVPKLLIYSASYRYS GVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATY YCQQYNNYPLTFGQ GTKLEIK (SEQ ID NO:488)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:489)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB65	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GYTFTSYW (SEQ ID NO:490)	INPSNGLT (SEQ ID NO:491)	ARSYDYDGDYYAMDY (SEQ ID NO:492)	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO:493)	KVS (SEQ ID NO:494)	FQASHVPWT (SEQ ID NO:495)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGEINPSNGLTNYNEKFRNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDYDGDYYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:496)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:497)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSTQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQASHVPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:498)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:499)
VSTB66 INX907	IgG1/Kappa humano	Grupo 2	GYPFTGYF (SEQ ID NO:500)	INPYNGGT (SEQ ID NO:501)	ARWTFDGLFMDY (SEQ ID NO:502)	ENVDKYGISF (SEQ ID NO:503)	ATS (SEQ ID NO:504)	QQSKEDPYT (SEQ ID NO:505)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTGYFMHWVRQAPGQGLEWMGRINPYNGGTVYNQNFNDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARWTFDGLFMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:506)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:507)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASENVDKYGISFMNWFQQRPGQSPRRLIYATSNQGSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSKEDPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:508)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:509)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB67 INX909	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	DYIFSSYW (SEQ ID NO:510)	IFPGSGGT (SEQ ID NO:511)	ARAIYYDYD MYYFDS (SEQ ID NO:512)	QDISSY (SEQ ID NO:513)	YTS (SEQ ID NO:514)	QHVNTLP WT (SEQ ID NO:515)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASDYIFSS YWIQWVRQAPGQGL EWMGEIFPGSGGTNY NEKFKGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDT AVYYCARAIYYDYDM YYFDSWGQGTTVTVS S (SEQ ID NO:516)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:517)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQDI SSYLNWYQQKPGK VPKLLIYYTSRLHSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVATYY CQHVNTLPWTFGQ GTKLEIK (SEQ ID NO:518)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFY PREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO:519)
VSTB68	IgG1/Kappa humano		GYTFTDYT (SEQ ID NO:520)	INPYNGG T (SEQ ID NO:521)	ARHYGNYN WYFDV (SEQ ID NO:522)	QYVNTA (SEQ ID NO:523)	SAS (SEQ ID NO:524)	QQHFTTPI T (SEQ ID NO:525)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFTD YTMNWVRQAPGQRL EWMGLINPYNGGTT YNQKFKGRVTITRDTS ASTAYMELSSLRSEDT AVYYCARHYGNYNW YFDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:526)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:527)	DIQLTQSPSFLSASV GDRVTITCKASQYV NTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASYRYTG VPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYC QQHFTTPITFGQGT KLEIK (SEQ ID NO:528)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:529)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB69	IgG1/Kappa humano		GYTFTNYG (SEQ ID NO:530)	INTYTGEP (SEQ ID NO:531)	ARNYGNYVAY (SEQ ID NO:532)	QDINSY (SEQ ID NO:533)	RAN (SEQ ID NO:534)	LQYDEFPLT (SEQ ID NO:535)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNYGNYVAYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:536)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:537)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKAPKSLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPLTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:538)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:539)
VSTB70	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GYTFSNYW (SEQ ID NO:540)	ILPGSGNV (SEQ ID NO:541)	ATPPHYYGYDYYDVNY (SEQ ID NO:542)	QSLLDSDGKTY (SEQ ID NO:543)	LVS (SEQ ID NO:544)	WQGTHFPQT (SEQ ID NO:545)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFSNYWIEWVQQAPGKGLEWMGEILPGSGNVHYNEKFKGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATPPHYYGYDYYDVNYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:546)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:547)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSELDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPQTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:548)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:549)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB71	IgG1/Kappa humano		GYVFSRSW (SEQ ID NO:550)	IYPGDGDT (SEQ ID NO:551)	ARRWFL (SEQ ID NO:552)	QSLLNSGDQKSY (SEQ ID NO:553)	GAS (SEQ ID NO:554)	QNDHSYPLT (SEQ ID NO:555)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYVFSRSWINWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYNGKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRWFLWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:556)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:557)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGDQKSYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDHSYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:558)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:559)
VSTB72	IgG1/Kappa humano		GFTFSSYA (SEQ ID NO:560)	ISSGGSHT (SEQ ID NO:561)	ARRGNLYDGPY (SEQ ID NO:562)	SSVSH (SEQ ID NO:563)	DTS (SEQ ID NO:564)	QQWNFYPFT (SEQ ID NO:565)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAEISSGGSHTYYPDTVTGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGNLYDGPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:566)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:567)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSHMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNFYPFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:568)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:569)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB73 INX910	IgG1/Kappa humano	Grupo 2	GYTFTDYV (SEQ ID NO:570)	IYPGSGNT (SEQ ID NO:571)	ARVLVSVMDY (SEQ ID NO:572)	SSINY (SEQ ID NO:573)	DTS (SEQ ID NO:574)	HQRSSYPWT (SEQ ID NO:575)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYVISWVRQAPGQGLEWMGEIYPGSGNTYYYEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVLVSVMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:576)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:577)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSSINYITWYQQKPDQSPKLLIKDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQRSSYPWTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:578)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:579)
VSTB74	IgG1/Kappa humano Grupo 4	Grupo 4	GYIFTDYN (SEQ ID NO:580)	INPKYDST (SEQ ID NO:581)	AADGSSAMDY (SEQ ID NO:582)	QSLLNSGHQKNY (SEQ ID NO:583)	GAS (SEQ ID NO:584)	QNDHRYPLT (SEQ ID NO:585)	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYIFTDYNIDWVRQARGQRLEWIGDINPKYDSTRYNQKFKGRVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAADGSSAMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:586)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:587)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGHQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDHRYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:588)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:589)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB75	IgG1/Kappa humano		GFNIKDYY (SEQ ID NO:590)	IDPENGNT (SEQ ID NO:591)	ARDYGYFDYW (SEQ ID NO:592)	SSVIY (SEQ ID NO:593)	STS (SEQ ID NO:594)	QQRSSYPHT (SEQ ID NO:595)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIKDYYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGNTIYDPKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYGYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:596)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:597)	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCSAGSSVIYMYWYQQKPDQAPKLLIKSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQRSSYPHTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:598)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:599)
VSTB76 INX911	IgG1/Kappa humano	Grupo 2	GYTFTDYW (SEQ ID NO:600)	IYPSHSYT (SEQ ID NO:601)	ARGGYRYPYYAMDY (SEQ ID NO:602)	ENIYGA (SEQ ID NO:603)	GAT (SEQ ID NO:604)	QNVLSTPYT (SEQ ID NO:605)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYWINWVRQAPGQGLEWMGNIYPSHSYTNYNQEFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRYPYYAMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:606)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:607)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLSTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:608)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:609)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB78	IgG1/Kappa humano	Grupo 2	GYTFTNYW (SEQ ID NO:610)	INPSSGYT (SEQ ID NO:611)	ARDGGSVLFGY (SEQ ID NO:612)	QSLLNSGIRKNY (SEQ ID NO:613)	SAS (SEQ ID NO:614)	KQSYNLYT (SEQ ID NO:615)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTEYNQKFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGGSVLFGYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:616)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:617)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGIRKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:618)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:619)
VSTB79	IgG1/Kappa humano		AYSITSDYA (SEQ ID NO:620)	ITYSGST (SEQ ID NO:621)	ARSFGY (SEQ ID NO:622)	QSIGTS (SEQ ID NO:623)	YAS (SEQ ID NO:624)	QQINSWPTT (SEQ ID NO:625)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSAYSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGYITYSGSTRYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSFGYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:626)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:627)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSIGTSIIHWYQQKPGQAPRLLIYYASESISGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQINSWPTTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:628)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:629)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	odr1 de cadena pesada (Imgt)	odr2 de cadena pesada (Imgt)	odr3 de cadena pesada (Imgt)	odr1 de cadena ligera (Imgt)	odr2 de cadena ligera (Imgt)	odr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB80	IgG1/Kappa humano		GFNIKDYY (SEQ ID NO:630)	IDPENGDT (SEQ ID NO:631)	ARDMGSSYVY (SEQ ID NO:632)	SSVIY (SEQ ID NO:633)	STS (SEQ ID NO:634)	QQRSSYPFT (SEQ ID NO:635)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTEYAPKFQDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDMGSSYVYWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:636)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:637)	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCSASSSVIYMHWYQQKPDQAPKLLIKSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQRSSYPFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:638)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:639)
VSTB81	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GFSLSTSGMG (SEQ ID NO:640)	IYWDDDK (SEQ ID NO:641)	ARRPDYFGSSYVD (SEQ ID NO:642)	ESVDTYGNSF (SEQ ID NO:643)	LAS (SEQ ID NO:644)	QQNNEDPWT (SEQ ID NO:645)	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKALEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARRPDYFGSSYVDWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:646)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:647)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDTYGNSFMHWYLQKPGQPPQLLIYLASNLDFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQNNEDPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:648)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:649)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB82	IgG1/Kappa humano		GYSITSDYA (SEQ ID NO:650)	ITYSGST (SEQ ID NO:651)	ARSHYGSTYWYFDV (SEQ ID NO:652)	ESVEYYGTSL (SEQ ID NO:653)	AAS (SEQ ID NO:654)	QQTRKVPWT (SEQ ID NO:6565)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSITSDYAWNWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSHYGSTYWYFDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:656)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:657)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSLMQWYLQKPGQSPQLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQTRKVPWTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO:658)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:659)
VSTB83	IgG1/Kappa humano		GYTFTSYD (SEQ ID NO:660)	IYPGDGYT (SEQ ID NO:661)	ARWGYGSYAMDY (SEQ ID NO:662)	QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO:664)	KVS (SEQ ID NO:664)	SQSTHVPPT (SEQ ID NO:665)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGYTEYNEKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYGSYAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:666)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:667)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPPTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:668)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:669)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB84 INX912	IgG1/Kappa humano	Grupo 2	GYTFTSYW (SEQ ID NO:670)	INPSTGYP (SEQ ID NO:671)	ARSYYDYDG GAWFAY (SEQ ID NO:672)	ESVEYYGTSL (SEQ ID NO:673)	AAS (SEQ ID NO:674)	QQSRKVPS T (SEQ ID NO:675)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFTS YWMHWVRQAPGQ GLEWMGYINPSTGYP GYNQKFKDRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARSYYDY DGGAWFAYWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO:676)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:677)	DIVMTQTPLSLSVTP GQPASISCRASESVE YYGTSLMQWYLQK PGQPPQLLIYAASN VESGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAED VGVYYCQQSRKVPS TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:678)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:679)
VSTB85 INX913	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GYTFTDYA (SEQ ID NO:680)	IDTYYGNT (SEQ ID NO:681)	ARGGGDALD Y (SEQ ID NO:682)	QSVSND (SEQ ID NO:683)	YAS (SEQ ID NO:684)	QQGYTSLR T (SEQ ID NO:685)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFTD YAMHWVRQAPGQG LEWMGVIDTYYGNT NYNQKFKGRVTMTR DTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARGGGD ALDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:686)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:687)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASQS VSNDVVWYQQKPG KAPKLLIYYASNRYI GVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATY YCQQGYTSLRTFGQ GTKLEIK (SEQ ID NO:688)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:689)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB87	IgG1/Kappa humano		GYSITSGYS (SEQ ID NO:690)	IHYIGIT (SEQ ID NO:691)	AREDYDYDG VFAY (SEQ ID NO:692)	QSISNN (SEQ ID NO:693)	YAS (SEQ ID NO:694)	QQSNSWP HT (SEQ ID NO:695)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSITSG YSWHWIRQPPGKGL EWIGYIHYIGITNNNP SLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVY YCAREDYDYDGVFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:696)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:697)	EIVLTQSPATLSLSPG ERATLSCRASQSISN NLHWYQQKPGQAP RLLIYYASQSISGIPA RFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQ SNSWPHTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO:698)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:699)
VSTB88	IgG1/Kappa humano		GFSLTNYD (SEQ ID NO:700)	IWTGGGT (SEQ ID NO:701)	AREGLLLPLY (SEQ ID NO:702)	QNVGTN (SEQ ID NO:703)	SAS (SEQ ID NO:704)	QQYNSYPL T (SEQ ID NO:705)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSLTNY DISWIRQPPGKGLEW IGVIWTGGGTNYNSA FMSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYY CAREGLLLPLYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO:706)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:707)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASQN VGTNVAWYQQKPG KVPKLLIYSASYRYS GVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATY YCQQYNSYPLTFGQ GTKLEIK (SEQ ID NO:708)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:709)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	odr1 de cadena pesada (Imgt)	odr2 de cadena pesada (Imgt)	odr3 de cadena pesada (Imgt)	odr1 de cadena ligera (Imgt)	odr2 de cadena ligera (Imgt)	odr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB89	IgG1/Kappa humano		GYTFTNFG (SEQ ID NO:710)	INTYTGEP (SEQ ID NO:711)	ARGAYYYGS RVWFAY (SEQ ID NO:712)	QNLVHSNGN TY (SEQ ID NO:713)	KVS (SEQ ID NO:714)	SQSSHVPYT (SEQ ID NO:715)	QVQLVQSGSELKKPG ASVKVSCKASGYTFTN FGMNWVRQAPGQG LEWMGWINTYTGEP TYADDFKGRFVFSLDT SVSTAYLQICSLKAEDT AVYYCARGAYYYGSR VWFAYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:716)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:717)	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCTSSQNLV HSNGNTYLHWYLQ KPGQSPQLLIYKVSN RFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAED VGVYYCSQSSHVPY TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:718)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:719)
VSTB90	IgG1/Kappa humano		GFSLTSSG (SEQ ID NO:720)	IWSGGNT (SEQ ID NO:721)	AREDYDYDW YFDV (SEQ ID NO:722)	ESVEYYGTSL (SEQ ID NO:723)	AAS (SEQ ID NO:724)	QQSRKVP WT (SEQ ID NO:725)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSLTSS GVHWIRQPPGKGLE WIGVIWSGGNTDYN AAFISRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAV YYCAREDYDYDWYFD VWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:726)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:727)	DIVMTQTPLSLSVTP GQPASISCRASESVE YYGTSLMQWYLQK PGQPPQLLIYAASN VKSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAED VGVYYCQQSRKVP WTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:728)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:729)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB91	IgG1/Kappa humano		GYTFA NFW (SEQ ID NO:730)	IFPGNS DT (SEQ ID NO:731)	ARELTG TYYFDY (SEQ ID NO:732)	SSVSY (SEQ ID NO:733)	SSS (SEQ ID NO:734)	HQWS GHFT (SEQ ID NO:735)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFA NFWMHWVRQAPGQ GLEWMGAIFPGNSDT GYNQKFKGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARELTGTY YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:736)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:737)	EIVLTQSPATLSLSPG ERATLSCSATSSVSY MHWYQQKPGQAP RLLIYSSSNLASGIPA RFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCHQ WSGHFTFGQGTKLE IK (SEQ ID NO:738)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:739)
VSTB92 INX908	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GYTFANYL (SEQ ID NO:740)	IYPGGGFI (SEQ ID NO:741)	ARRFDYGGY FFDY (SEQ ID NO:742)	QSIVHSNGNI Y (SEQ ID NO:743)	KVS (SEQ ID NO:744)	FQGSHVP WT (SEQ ID NO:745)	QVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGYTFA NYLIGWVRQAPGQRL EWMGDIYPGGGFISY NEKFKGRVTITRDTSA STAYMELSSLRSEDTA VYYCARRFDYGGYFF DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:746)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:747)	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSIV HSNGNIYLEWYLQK PGQSPQLLIYKVSNR FSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDV GVYYCFQGSHVPW TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:748)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:749)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB93	IgG1/Kappa humano		GFSITNYD (SEQ ID NO:750)	IWTGGGT (SEQ ID NO:751)	ARDRSPYFGYDY (SEQ ID NO:752)	QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO:753)	KVS (SEQ ID NO:754)	SQSTHVPWT (SEQ ID NO:755)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSITNYDISWIRQPPGKGLEWIGVIWTGGGTNYNSAFMSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRSPYFGYDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:756)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:757)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:758)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:759)
VSTB94	IgG1/Kappa humano		GYSITSDYA (SEQ ID NO:760)	MMYSGSA (SEQ ID NO:761)	ARFDHYYGRFDY (SEQ ID NO:762)	SSVSY (SEQ ID NO:763)	EIS (SEQ ID NO:764)	QQWNYPLFT (SEQ ID NO:765)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSITSDYAWTWIRQPPGKGLEWIGYMMYSGSASYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARFDHYYGRFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:766)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:767)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYIHWYQQKPGKAPKLLIYEISKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWNYPLFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:768)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:769)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB95 INX903	IgG1/Kappa humano	PVDKGHDVTF y RRPIRDLTFQDL Grupo 1	GFTFRNYG (SEQ ID NO:770)	IISGGSYT (SEQ ID NO:771)	ARIYDHDGDYYAMDY (SEQ ID NO:772)	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO:773)	KVS (SEQ ID NO:774)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:775)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNYGMSWVRQAPGKGLEWVASIISGGSYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIYDHDGDYYAMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:776)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:777)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:778)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:779)
VSTB96	IgG1/Kappa humano		(SEQ ID NO:780)	(SEQ ID NO:781)	(SEQ ID NO:782)	(SEQ ID NO:783)	(SEQ ID NO:784)	(SEQ ID NO:785)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGSTKYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITPFAYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:786)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:787)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:788)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:789)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB97 INX914	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:790)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:791)	ARSSYGWSY EFDY (SEQ ID NO:792)	QSISSY (SEQ ID NO:793)	AAS (SEQ ID NO:794)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:795)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSSYGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:796)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:797)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:798)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:799)
VSTB98	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:800)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:801)	ARSTVGWSY EFDY (SEQ ID NO:802)	QSISSY (SEQ ID NO:803)	AAS (SEQ ID NO:804)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:805)	QVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAV YYCARSTVGWSYEFD YWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:806)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:807)	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO:808)	RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQ WKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLSS TLTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:809)

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo/Grupo de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB99	IgG1/Kappa humano	Grupo 1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:810)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:811)	ARHVLGWVLELDY (SEQ ID NO:812)	QSISSY (SEQ ID NO:813)	AAS (SEQ ID NO:814)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:815)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHVLGWVLELDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:816)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:817)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:818)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:819)

Figura 4

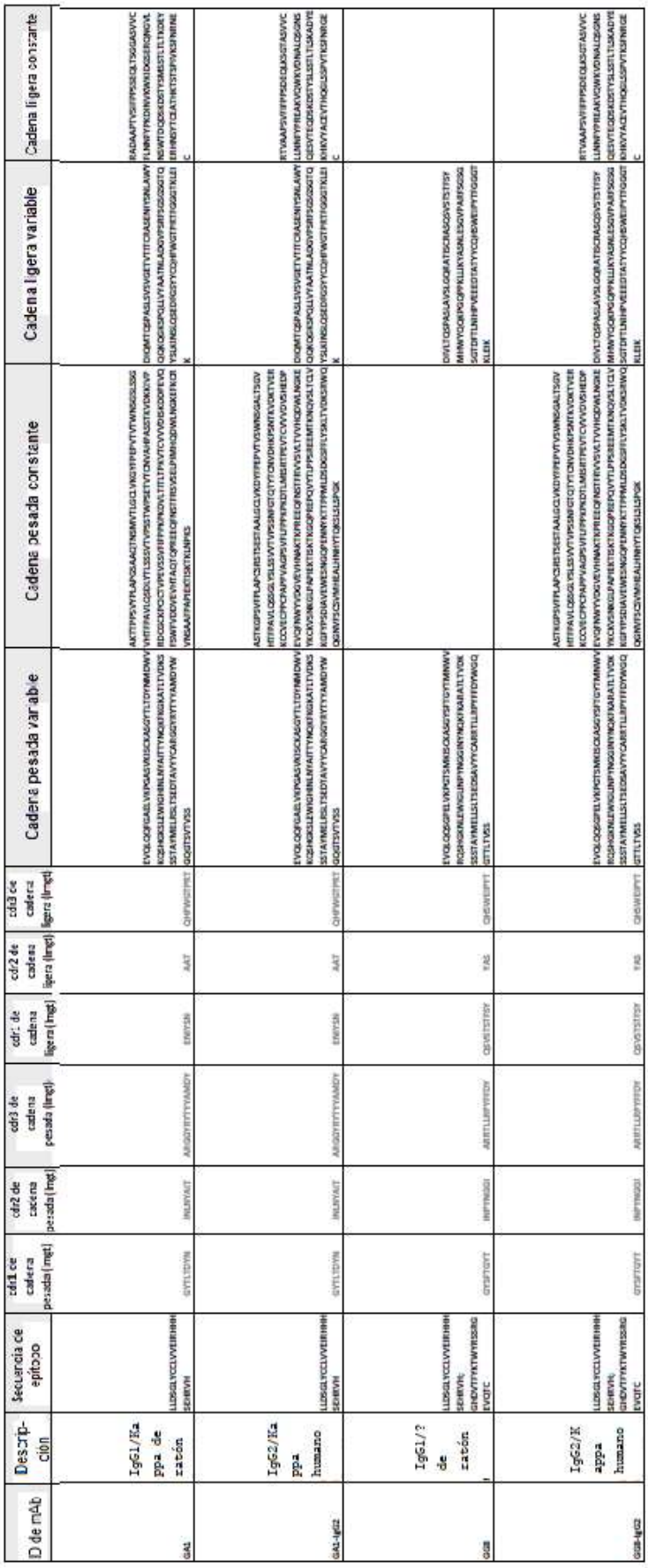


Figura 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
IEB	IgG1/? de ratón	LLDSGLYCCLVVEIR	GFDFSRYW	VYPDSSTI	ARGRGDY	QNIWSTPFT	NAK	QNFWSTPFT	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGEVYPDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAK NTLYLQMIKVRSEDTALYYCARGRGDYWGQGTSVTVS S		DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLSW YHQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGT QYSLKINSLQPEDFGSYYCQNFWSTPFTFGSGTKLEI K	
IEB-IgG2	IgG2/Kappa humano	LLDSGLYCCLVVEIR	GFDFSRYW	VYPDSSTI	ARGRGDY	QNIWSTPFT	NAK	QNFWSTPFT	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGEVYPDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAK NTLYLQMIKVRSEDTALYYCARGRGDYWGQGTSVTVS S	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLSW YHQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGT QYSLKINSLQPEDFGSYYCQNFWSTPFTFGSGTKLEI K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
IEB-IgG2-C1Z75	IgG2/Kappa mutado humano	LLDSGLYCCLVVEIR	GFDFSRYW	VYPDSSTI	ARGRGDY	QNIWSTPFT	NAK	QNFWSTPFT	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGEVYPDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAK NTLYLQMIKVRSEDTALYYCARGRGDYWGQGTSVTVS S	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLSW YHQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGT QYSLKINSLQPEDFGSYYCQNFWSTPFTFGSGTKLEI K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB100	IgG1/Kappa humano		GYSFTSYW	IYPGDSDT	ARDVSSFYGYSFPMFDY	QSVSSY	DAS	QQRSNWPLT	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVR QMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDVSSFYGYSFPMFDY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB101	IgG1/Kappa humano		GYSFTSYW	IYPGDSDT	ARDAHSFYGYSALLDY	QSVSSSY	GAS	QQYGSSPLT	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVR QMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDAHSFYGYSALLDY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

Figura 4

ID de mAb	Descrp-ción	Secuencia de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB102	IgG1/Kappa humano		GYSFTSYW	IYPGDSDT	ARDSYSFFGHTPVLDY	QSVSSSY	GAS	QQYGSSPLT	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDSYSFFGHTPVLDYWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYFCQQYGSSPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
VSTB103	IgG1/Kappa humano		GYSFTSYW	IYPGDSDT	ARDDALYGGYYLDY	QSVLYSSNNKNY	WAS	QQYYSTPLT	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDDALYGGYYLDYWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
VSTB104	IgG1/Kappa humano		GYSFTSYW	IYPGDSDT	ARDANSFYSAASIFDY	QSVLYSSNNKNY	WAS	QQYYSTPLT	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDANSFYSAASIFDYWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
VSTB105	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSIATN	AAS	QQNDDRPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATNLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNDDRPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
VSTB106	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSIRTD	SAS	QQNERTPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRTDLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNERTPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VST8107	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSIMND	AAS	QQNRATPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNDLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQNRATPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST8108	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARINTFGWSGELDY	QSISNR	SAS	QQNHDNPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARINTFGWSGELDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINRLNW YQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQNHDNPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST8109	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSIATY	AAS	QQNHNRPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQNHNRPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST8110	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARHSIGWVAELDY	QSINTD	AAS	QQGASDPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHSIGWVAELDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINTDLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQGASDPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST8111	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSINTD	AAS	QQNRGSPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINTDLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQNRGSPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST8113	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARHSIGWVAELDY	QSIATD	AAS	QQAIWYPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHSIGWVAELDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATDLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQAIWYPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

Figura 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB114	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARHSIGWVAELDY	QSIATS	YAS	QQSGAYYPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHSIGWVAELDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIATSLNW YQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQGAYYPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB115	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSIRTY	AAS	QQAYSNPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRTYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQAYSNPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB116	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSINTN	AAS	QQARDTPIT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINTNLNW YQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQARDTPITFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB49	IgG1/Kappa humano		GYTFPSHT	IYPFIDST	ARGIRGYTMDY	ESVDNYGLSF	GAS	QQSKEVPYT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPSHTIHWV RQAPGQRLEWMGGIYPFIDSTIYNQKFKDRVTITRDTS ASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGIRGYTMDYWGQG TLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASESVDNYGLSF MNWFQQRPGQSPRRLIYGASNQGSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSKEVPYTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB50	IgG1/Kappa humano	NLTLLDSGL y VQTGKDAPSNC	GYTFTNYG	INPYTGEP	AREGYGNYIFPY	ESVDITYANSL	RAS	QQTNEDPRT	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLNWV RQAPGQGLEWWGWINPYTGEPTYADDFKGRFVFSLD TSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCAREGYGNYIFPYWGQG GTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDTYANSL MHWYLQKPGQSPQLLIYRASNLESGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQTNEDPRTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB51	IgG1/Kappa humano		GFTFSSYT	ISNSGSYT	ARDTVLSPFDY	SSISY	DTS	HQRSSFT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMSWV RQAPGKGLEWVATISNSGSYTYYLDSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDTVLSPFDYWGQG TTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCLSATSSISYMHWYQ QKPDQSPKLLIKDTSELASGVPSRFSGSGSGTDFTLT INSLEAEDAATYYCHQRSSFTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

Figura 4

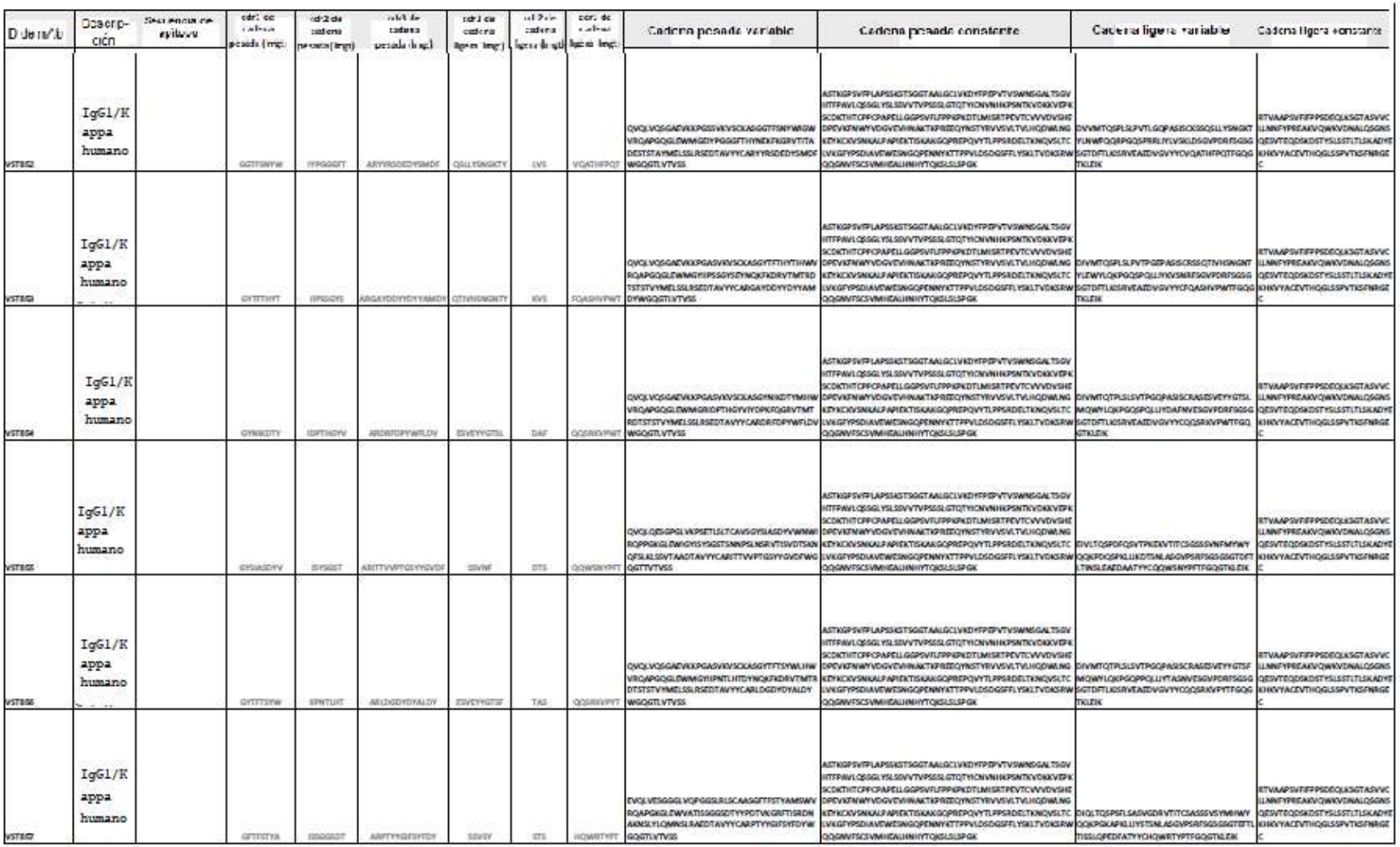
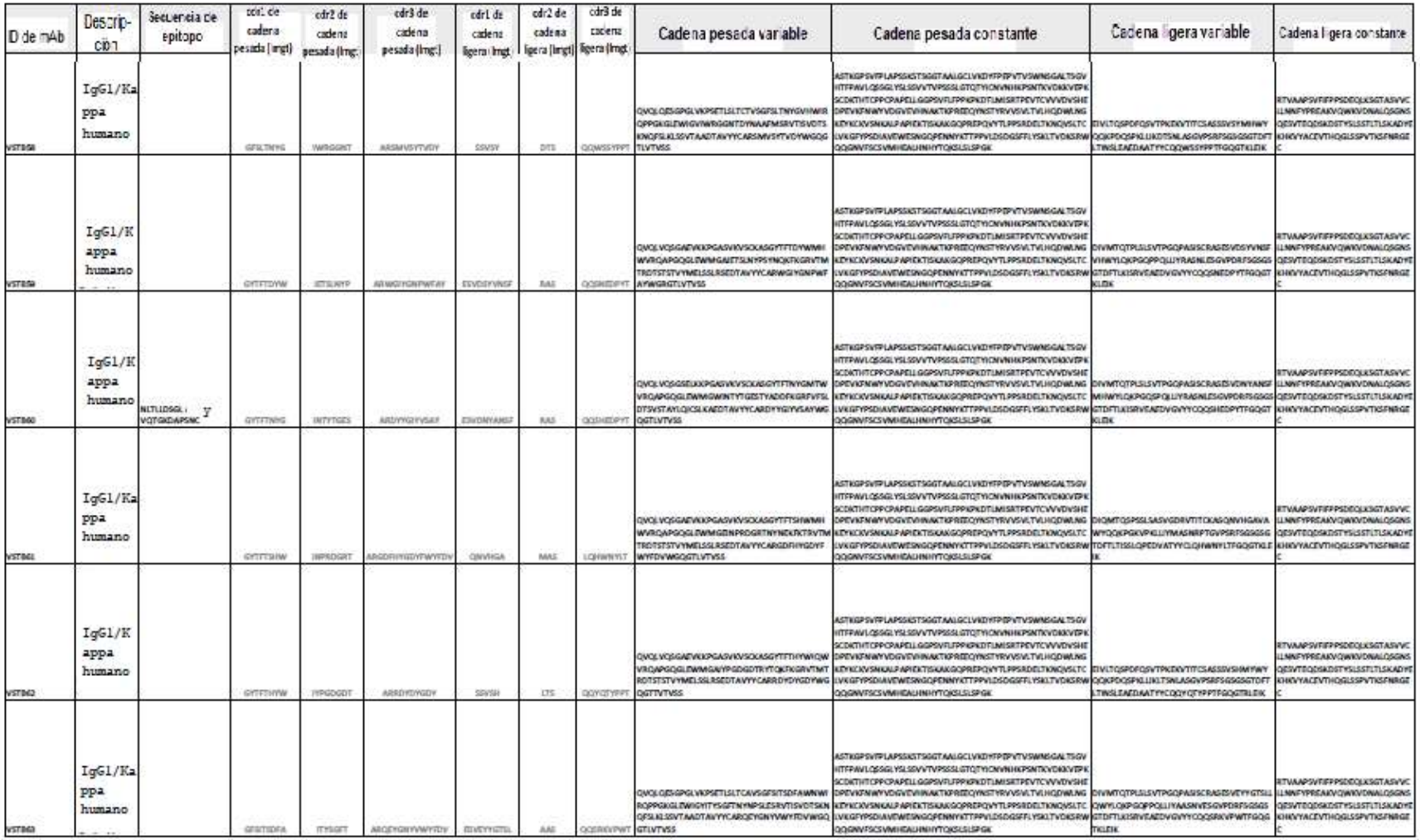
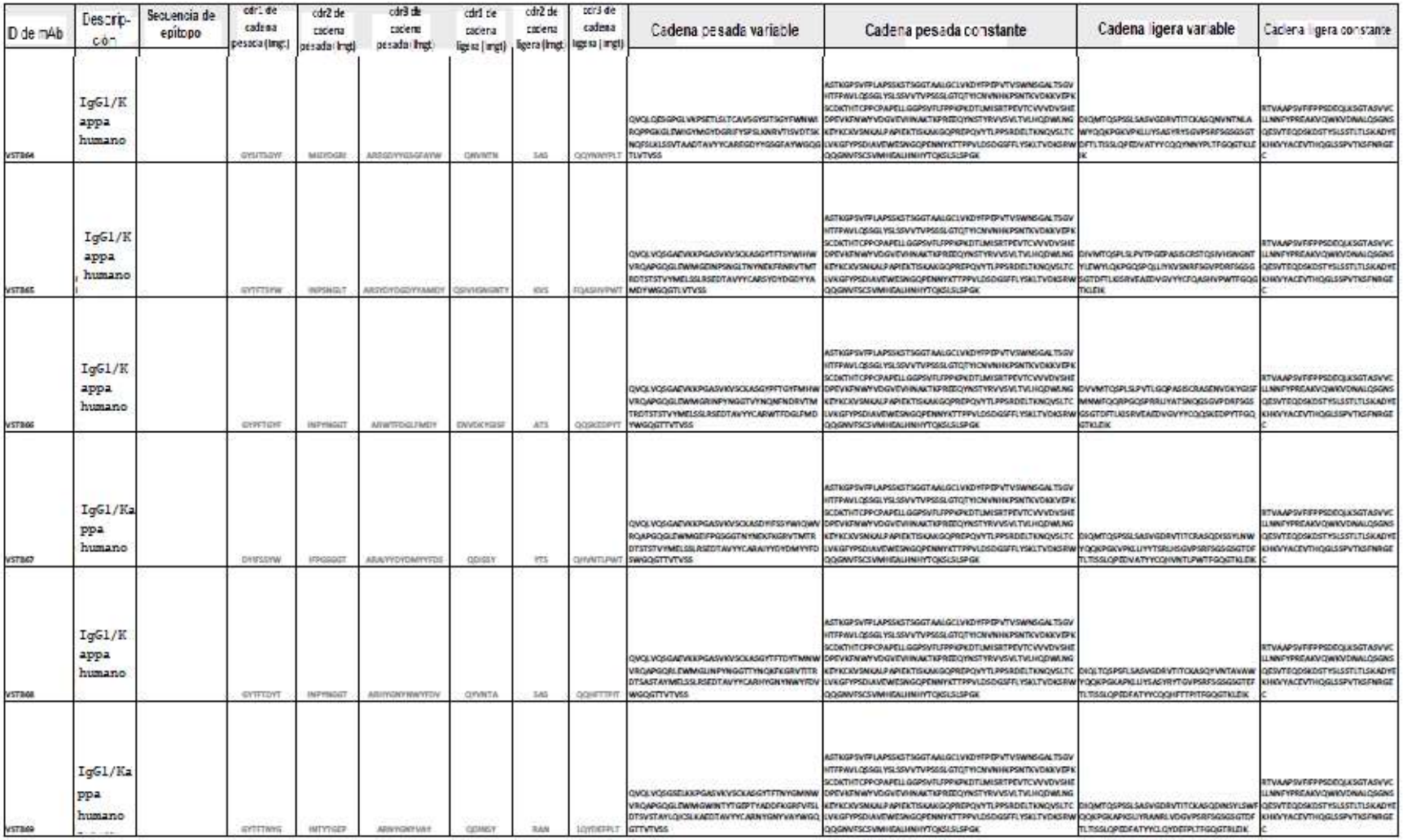

ID de mAb
Descripción
Secuencia de epítopo
cdr1 de cadena pesada (nt)
cdr2 de cadena pesada (nt)
cdr3 de cadena pesada (nt)
cdr1 de cadena ligera (nt)
cdr2 de cadena ligera (nt)
cdr3 de cadena ligera (nt)
Cadena pesada variable
Cadena pesada constante
Cadena ligera variable
Cadena ligera constante
IgG1/K appa humano
VSTB02
VSTB03
VSTB04
VSTB05
VSTB06
VSTB07

Figura 4



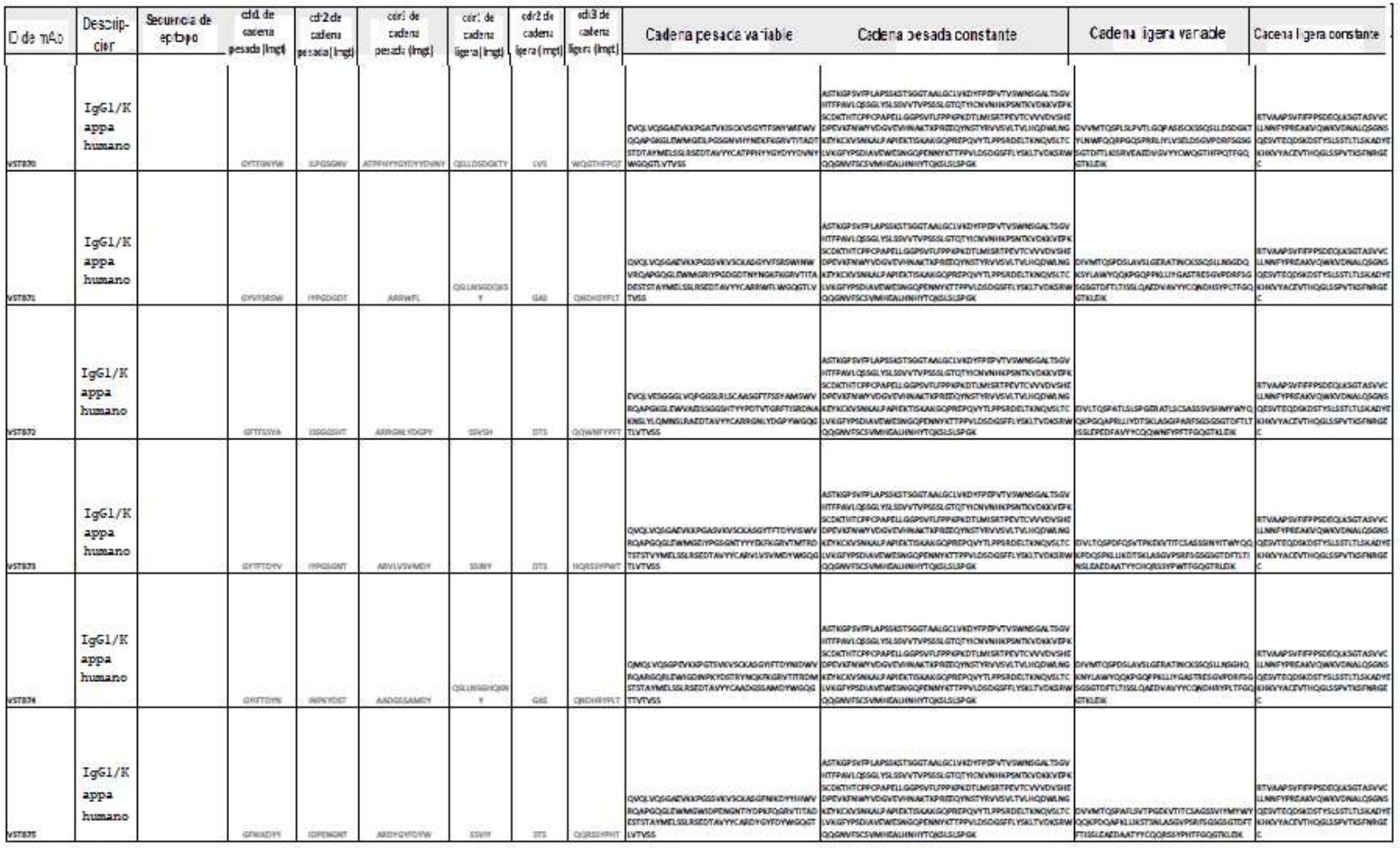
ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB58	IgG1/Kappa humano		GFSLTNYG	IWRGGNT	ARSMVSYTVDY	SSVSY	DTS	QQWSSYPPT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWRGGNTDYNAAFMSRVTISKDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSMVSYTVDYWGQG TLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSVSYMHWFY QQKPDQSPKLLIKDTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLEAEDAATYFCQQWSSYPPTTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB59	IgG1/Kappa humano		GYTFTDYW	IDTSDAYP	ARWGYYGNPWFAY	ESVDSYVNSF	AAS	QQSKEDPYT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYWMH WVRQAPGQGLEWMGAIDTSDAYPTSLNYPSYNQKFKGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYYGNPWF AYWGRGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDSYVNSF VHWYLQKPGQSPQLLIYRASNLESGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEDPYTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB60	IgG1/Kappa humano	NLTLLDSGL VQITGKDAPSMC Y	GYTFTNHG	INTYTGES	ARDVYGYFVSAY	ESVDNYAMSF	AAS	QQSHEDPYT	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMTW VRQAPGQGLEWMGWINTYTGESTYADDFKGRFVFSL DTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARDVYGYFVSAYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDNYANSF MHWYLQKPGQSPQLLIYRASNLESGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEDPYTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB61	IgG1/Kappa humano		GYTFTSHW	INPRDGRT	ARGDRYRGDYFWYYDV	QSVVHSA	WAS	LQHWNYLT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHWMH WVRQAPGQGLEWMGEINPRDGRTNYNEKFKTRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGDRYRGDYF WYFDVWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVHGAVA WYQQKPGKVPKLLIYMASNRPTGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDVATYYCLQHWNYLTFGQGTKLE IK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB62	IgG1/Kappa humano		GYTFTHYW	IYPGDGDT	ARRDYDYGGDY	SSVSH	LTS	QQYYDYPPT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYWIQW VRQAPGQGLEWMGAIYPGDGDTRYTQKFKGRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRDYDYGGDY WGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSASSVSHMYWFY QQKPDQSPKLLIKLTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLEAEDAATYFCQQYQGYPPTFGQGTRLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB63	IgG1/Kappa humano		GFSITSDFA	ITYSGTT	ARQEYGNYVWYFDV	ESVEYYGTSL	AAS	QQSRKVPWT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGFSITSDFAWNWI RQPPGKGLEWIGYITYSGTTNYNPSLESRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARQEYGNYVWYFDVWGQ GTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSLL QWYLQKPGQPPQLLIYAASNVESGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSRKVPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

Figura 4



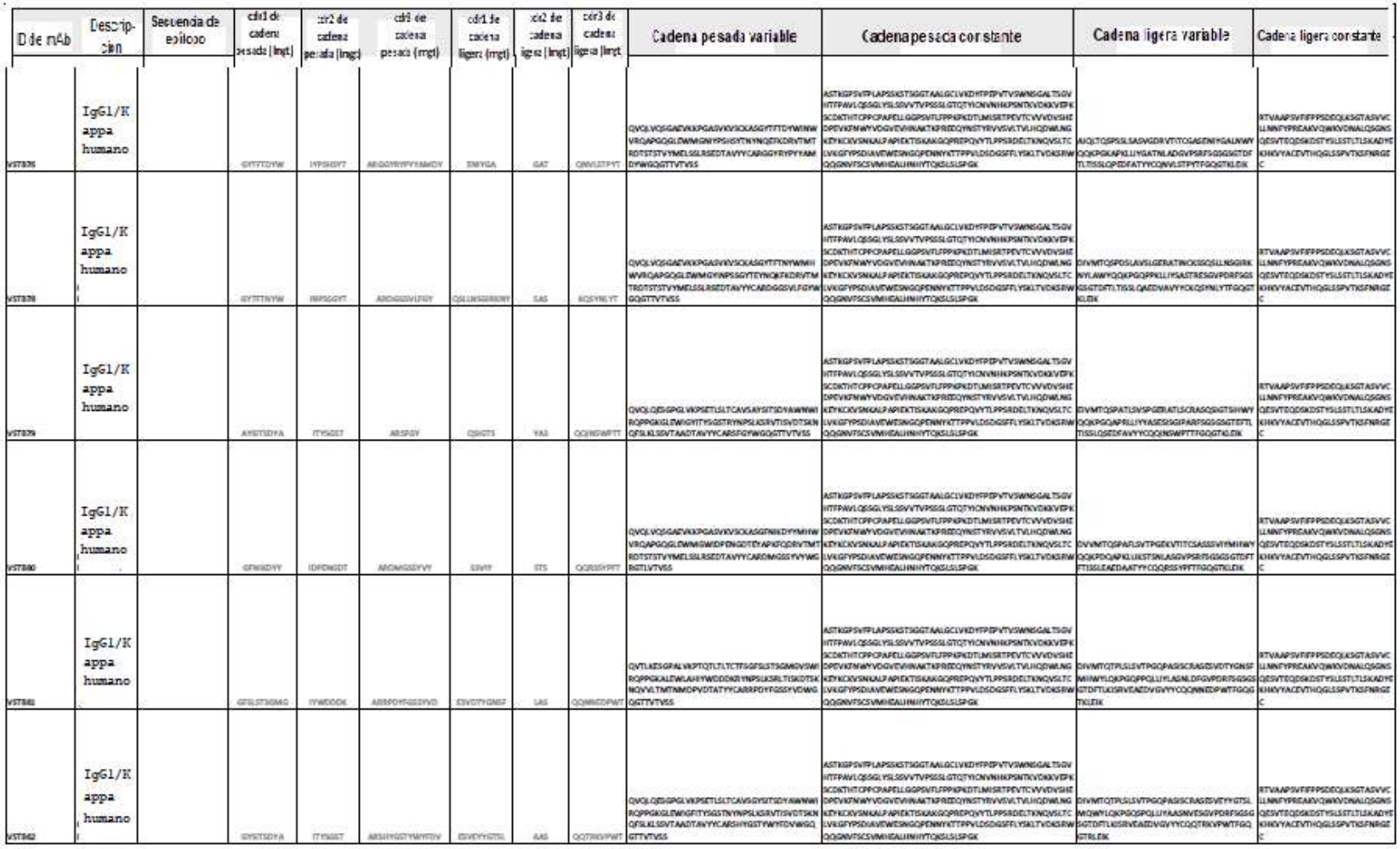
ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VST864	IgG1/Kappa humano		GYSITSGYY	MSYDGSI	ARSGDYYGSGFAYW	QNVNTN	SAS	QQYNNYPLT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSITSGYYWNWI RQPPGKGLEWIGYMSYDGSIFYSPSLKNRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSGDYYGSGFAYWGQG TLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVNTNLA WYQQKPGKVPKLLIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDVATYYCQQYNNYPLTFGQGTKLE IK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST865	IgG1/Kappa humano		GYTFTSYW	INPSNGLT	ARSYDYDGDYYAMDY	QSVVSGNGNTY	KVS	FQASHVPWT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHW VRQAPGQGLEWMGDINPSNGLTNYNEKFRNRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDYDGDYYA MDYWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSTQSIVHSNGNT YLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQASHVPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST866	IgG1/Kappa humano		GYPFTGHY	INPYNGGT	ARWTFDGLFMDY	ENVDKYGISF	ATS	QQSKEDPYT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTGHYMHW VRQAPGQGLEWMGRINPYNGGTVYNQNFNDRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARWTFDGLFMD YWGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASENVDKYGISF MNWFQQRPGQSPRRLIYATSNQGSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSKEDPYTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST867	IgG1/Kappa humano		DYFSDYW	ITPGSGST	ARAIYYDYDMPYYFDS	QDISSY	FTS	QHYNTLPWT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYFSSYWIQWV RQAPGQGLEWMGEITPGSGSTNYNEKFKGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAIYYDYDMPYYFD YWGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNW YQQKPGKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDVATYYCQHVNTLPWTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST868	IgG1/Kappa humano		GYTFTDYT	INPYNGGT	ASRIYGNYNWYFDV	QDVNTA	SAS	QQHFTTPFT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTMNW VRQAPGQGLEWMGLINPYNGGTTYNQKFKGRVTITR DTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSRIYGNYNWYFDV WGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQFVNTAVAW YQQKPGQAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPEDFATYYCQQHFTTPFTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST869	IgG1/Kappa humano		GYTFTNYG	INTYTGEP	ARNYGNYVAY	QDINSY	RAN	LQYDEFPLT	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNW VRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFVFSL KETSVSTAYLQISSLKADDTAVYYCARNYGNYVAYWGQ GTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINSYLSWF QQKPGKAPKSLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPLTFGQGTRLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

Figura 4



ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VST870	IgG1/Kappa humano		GYTFSNYW	IFPGSGNV	ATPNHYYGYDYYDVNY	QSLLDSDGKTY	LVS	WQGTHFPQT	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFSNYWIEWV QQAPGKGLEWMGEILPGSGNVHYNEKFKGRVTITADT STDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATPNHYYGYDYYDVNY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKT YLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSELDSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPQTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST871	IgG1/Kappa humano		GYVFSRDW	IYPGDGDT	ARRWFL	QSLLWSGDQKS Y	GAS	QMDHQWPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYVFSRDWNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYNGKFKGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRWFLWGQGTLV TVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGDQ KSYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDHSYPLTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST872	IgG1/Kappa humano		GFTFSSYA	ISGGGSHT	ARRGWLYDGFY	SSNGH	DTS	QQWNNYPYT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVASISGGGSHTYYPDTVTGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARRGWLYDGFYWGQG TLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSHMYWYQQ KPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQWNEYPFTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST873	IgG1/Kappa humano		GYTFTDYV	IYPGSGNT	ARVLVSVMDY	SSNNY	DTS	HQRSSYPWT	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYVISWV RQAPGQGLEWMGEIYPGSGNTYYYDKFKGRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVLVSVMDYWGQG TLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCLASSSINYTWYQQ KPDQSPKLLIKDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI NSLEAEDAATYYCHQRSSYPWTFGQGTRLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST874	IgG1/Kappa humano		GYIFTDYN	INPNYDGT	AADGSSAMDY	QSLLNSGNQKN Y	GAS	QNDHSYPLT	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYIFTDYNIDWV RQARGQRLEWIGDINPKYDGTRYNQKFKGRVTITRDM STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAADGSSAMDYWGQG TTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQ KMYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDHRYPLTFGQ GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST875	IgG1/Kappa humano		GFNIKDYY	IDPENGNT	ARDYGYFDYW	SSVH	DTS	QQRSSYPNT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIKDYYIHWV RQAPGQGLEWMGWIDPENGNTIYDPKLQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYGYFDYWGQGT LVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DVVMTQSPAFLSVTPGDKVTITCSAGSSVYHMYWY QQKPDQAPKLLIKSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLEAEDAATYYCQQRSSYPHTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

Figura 4

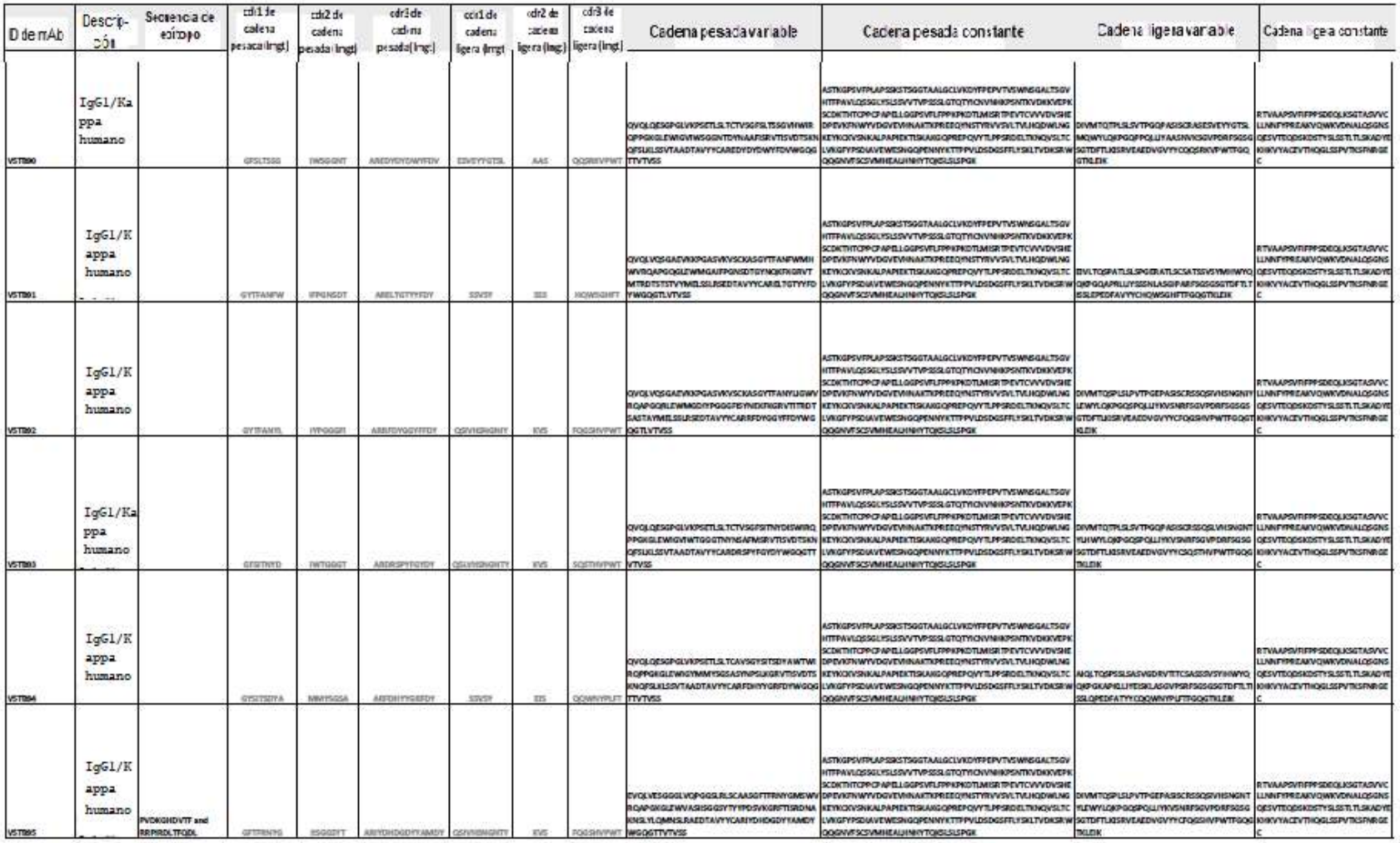


ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo	cdr1 de cadena pesada (lmgt)	cdr2 de cadena pesada (lmgt)	cdr3 de cadena pesada (lmgt)	cdr1 de cadena ligera (lmgt)	cdr2 de cadena ligera (lmgt)	cdr3 de cadena ligera (lmgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VST835	IgG1/K appa humano		GYTFTDYW	IYPSHSYT	ARGGYRYPYYAMDY	ENIYGA	GAT	QNVLSTPYT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYWINW VRQAPGQGLDWMGNIYPSHSYTNYNQEFKDRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRYPYYAM DYWGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASENIFGALNWY QQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQNVLSTPYTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST836	IgG1/K appa humano		GYTFTNYW	INPSGGYT	ARDHGDSVLFGY	QSLLNSGNRKNY	SAS	KQSYNLYT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMH WVRQAPGQGLEWMGYINPSSGYTEYNQKFKDRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDHGDSVLFGY WGQTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGRRK NYLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLYTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST839	IgG1/K appa humano		AYSITSDYA	ITYSGST	ARSPSY	QSKLLYSSGSRKNY	YAS	QQSHGWFTT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSAYSITSDYAWNWI RQPPGKGLEWIGYITYSGSTRYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARSPSYWGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSKGTSIHWY QQKPGQAPRLLIYYASESKSGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQSNSWPTTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST840	IgG1/K appa humano		GFNIKDYY	IDPENGDT	ARDNHGSDYVY	SSVSY	STS	QQRSSYPFT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHW VRQAPGQGLDWMGWIDPENGDTEYAPKFQDRVTMT RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDNHGSDYVY WGQTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DVVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCSASSSVYMHWY QQKPDQAPKLLIKSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLEAEDAATYYCQQRSSYPFTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST841	IgG1/K appa humano		GFSLSTSGMG	IYWDDDK	ARRPDYFGSSYVD	ESVDTYGNSF	LAS	QQNWEDPWT	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSW RQPPGKALEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSK NQVVLTMTNMDPVDTATYYCARRPDYFGSSYVDWG QGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSL MQWYLQKPGQSPQLLIYLASNLDFGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQTRKVPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST842	IgG1/K appa humano		GYSITSDYA	ITYSGST	ARSSYYGSTYWYFDV	ESVDTYGNSL	AAS	QQTNKVPWT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSITSDYAWNWI RQPPGKGLEWIGFITYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARSHYGSTYWYFDVWGQ GTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSL MQWYLQKPGQSPQLLIYAASNVESGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQTRKVPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

FIGURA 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo	cdr1 de cadena pesada (mgt)	cdr2 de cadena pesada (mgt)	cdr3 de cadena pesada (mgt)	cdr. de cadena ligera (mgt	cdr2 de cadena ligera (mgt)	cdr3 de cadena ligera (mgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VST863	IgG1/Kappa humano		GYTFTSYD	IYPGDGYT	ARWGGYGSYAMDY	QSLVHSNGNTY	KVS	SQSTHVPPT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWV RQAPGQGLEWMGWIYPGDGYTEYNEKFRGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARWGGYGSYAMDY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPPTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST864	IgG1/Kappa humano		GYTFTSYW	INPSTGYP	ARSYYDYDGGAWFAY	ESVEYYGTSL	AAS	QQSRKVPST	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHI WVRQAPGQGLEWMGYINPSTGYPGYNQKFKDRVTTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSYYDYDGGA WFAYWGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSL MQWYLQKPGQPPQLLIYAASNVESGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSRKVPSTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST865	IgG1/Kappa humano		GYTFTDYA	IDTYYGNT	ARGGGDALDY	QSVSND	YAS	QQGYTSLRT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAMHW VRQAPGQGLEWMGVIDTYYGNTNYNQKFKGRVTMT RDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGGGDALDYWG QGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVSNDVV WYQQKPGKAPKLLIYYASNRYHGVPSRFSGSGGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQQGYTSLRTFGQGTKLEI K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST867	IgG1/Kappa humano		GYSITSGYS	IHYHGIT	ARIDYDYDGVFAY	QSISNN	YAS	QQSNSWPHT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSITSGYSWHWI RQPPGKGLEWIGYIHYHGITNNNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIDYDYDGVFAYWGQGT LVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISNNLHWY QQKPGQAPRLLIYYASQSISGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQGNSWPHTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST868	IgG1/Kappa humano		GFSLTNYD	IWTGGGT	ARIDGLLFLY	QNVGTN	SAS	QQYNSYPLT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYDSWIRQ PPGKGLEWIGVIWTGGGTNYNSAFMSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARIDGLLFLYWGQGTLVTV SS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVA WYQQKPGKVPKLLIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDVATYYCQQYNSYPLTFGQGTKLEI K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST869	IgG1/Kappa humano		GYTFTNFG	INTYTGEP	ARGAIYYGSRVWFAY	QNLVHSNGNTY	KVS	SQSSHVPYT	QVQLVQSGGELKKPGASVKVSCKASGYTFTNFGMNW VRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFVFSL DTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARGAIYYGSRVWFA YWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPSLSLPVTPGEPASISCTSSQNLVHSNGNT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSSHVPYTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

Figura 4



ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo	cdr1 de cadena pesada (nmgt)	cdr2 de cadena pesada (nmgt)	cdr3 de cadena pesada (nmgt)	cdr1 de cadena ligera (nmgt	cdr2 de cadena ligera (nmgt)	cdr3 de cadena ligera (nmgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VST890	IgG1/Kappa humano		GFSLTSSG	IWSGGNT	AREDYDYDWYFDV	ESVEYYGTSL	AAS	QQSRKVPWT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSSGVHWIR QPPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNAAFISRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYDYDWYFDVWGQG TTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSRKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVEYYGTSL MQWYLQKPGQPPQLLIYAASNVKSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSRKVPWTFGQG GTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST891	IgG1/Kappa humano		GYTFAMFW	IFPGNSDT	ARELTGTYYFDY	SSVSF	SSS	HQWSGHPT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFANFWMH WVRQAPGQGLEWMGAIFPGNSDTGYNQKFNGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARELTGTYYFD YWGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSRKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSATSSVSYMHWYQ QKPGQAPRLLIYSSSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCHQWSGHPTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST892	IgG1/Kappa humano		GYTFAWYL	IYPGGGRI	ARRSFDYGGVFFDY	QSFVIHSNGNTY	KVS	FQGSHVPWT	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFANYLIGWV RQAPGQRLEWMGGIYPGGGFEYNEKFNGRVTITRDT SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRSFDYGGVFFDY WGQGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSRKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPSLPVTPGEPASISCRSSQSVIHSNGNTY LEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLGISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGT KLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST893	IgG1/Kappa humano		GFSITNYD	INTGGGT	ARDRSPIYGYDY	QSLVIHSNGNTY	KVS	SQSTHVPWT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSITNYDISWIRQ PPGKGLEWIGVIWTGGGTNNYNSAFMSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRSPIYGYDYWGQGTT VTVSS	ASTKGPSVFPLAPSRKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGNT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST894	IgG1/Kappa humano		GYSITSDYA	IWYTGGST	ARFDHIYYGREFDY	SSVSY	EDS	QQWNYPLFT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSITSDYAWTWR RQPPGKGLEWIGYIWMYSGSASYNPSLKSRVTISVDTS RNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARFDHIYYGREFDYWGQG TTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSRKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYIHWYQQ QKPGKAPKLLIYEISKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQWNYPLFTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VST895	IgG1/Kappa humano	PVDKGHDVTF and RRPIRDLTFQDL	GFTFRNYG	ISGGDYT	ARIYDHDKGDYYAMDY	QSVVHSNGNTY	KVS	FQGSHVPWT	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNYGMSWV RQAPGKGLEWVASISGGDYTYYPDSVKGRFTISRDNA RNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIYDHDKGDYYAMDY WGQGTTVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSRKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSVIHSNGNT YLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQG TKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

Figura 4

ID de mAb	Descripción	Secuencia de epítopo	cdr1 de cadena pesada (Imgt)	cdr2 de cadena pesada (Imgt)	cdr3 de cadena pesada (Imgt)	cdr1 de cadena ligera (Imgt)	cdr2 de cadena ligera (Imgt)	cdr3 de cadena ligera (Imgt)	Cadena pesada variable	Cadena pesada constante	Cadena ligera variable	Cadena ligera constante
VSTB96	IgG1/Kappa humano		GYTFTSYD	IYPGDGST	AREGITPFAY	KSISKY	SGS	QQHNEYPWT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGSTKYNEKFKGRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITPFAYWGQGT TVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWY QQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGQGTKLEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB97	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSSYGWSYEFDY	QSISSY	AAS	QQSYSTPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSSYGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB98	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARSTVGWSYEFDY	QSISSY	AAS	QQSYSTPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSTVGWSYEFDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
VSTB99	IgG1/Kappa humano		GGTFSSYA	IIPIFGTA	ARHVLGWVLELDY	QSISSY	AAS	QQSYSTPLT	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHVLGWVLELDYWG QGTLVTVSS	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

FIGURA 5

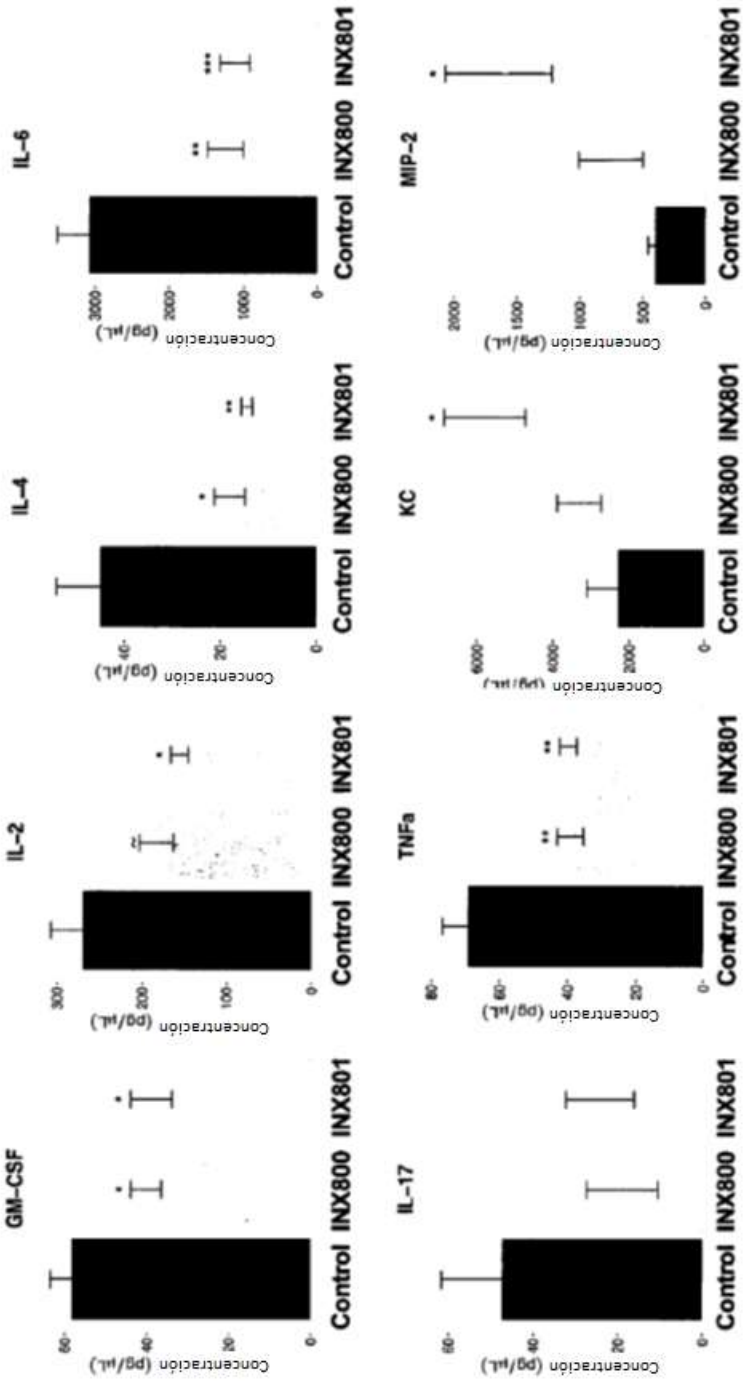

GM-CSF
IL-2
IL-4
IL-6
TNFa
KC
MIP-2
IL-17
Concentración (pg/μL)
Control
INX800
INX801

FIGURA 6

Efectos de Ab VISTa anti-humanos agonistas en un modelo animal de GVHD

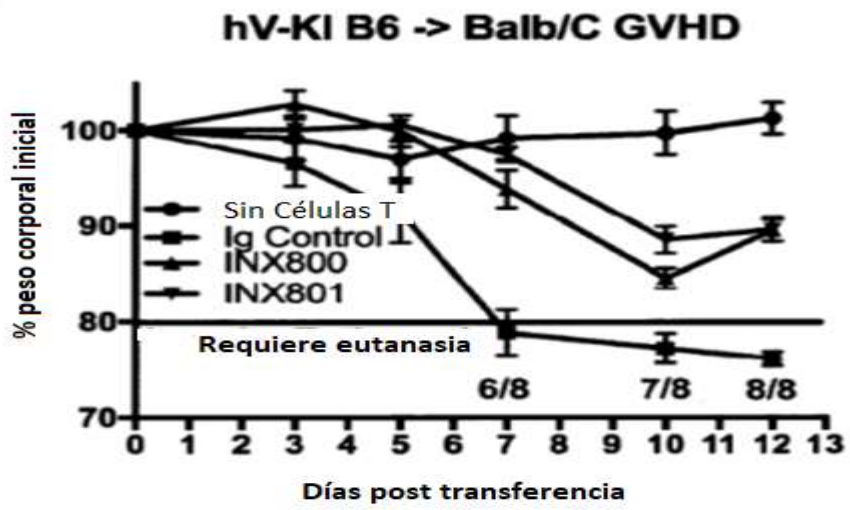


FIGURA 7

Anticuerpos VISTA agonistas suprimen respuesta de células T accionada por CD3

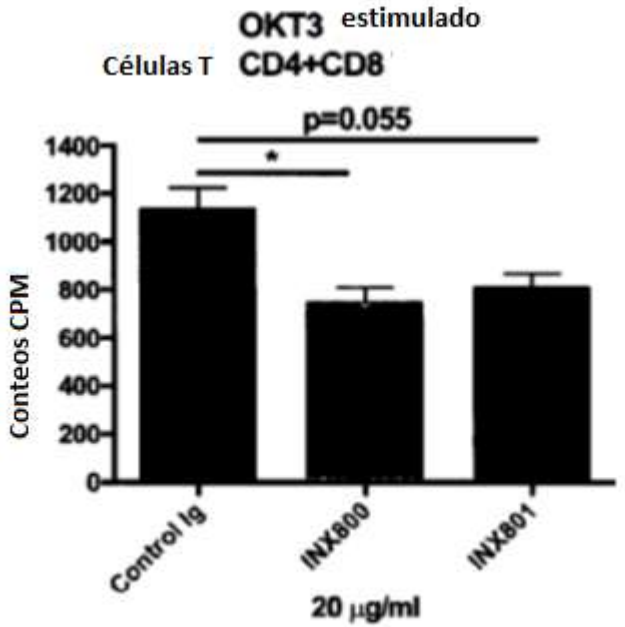
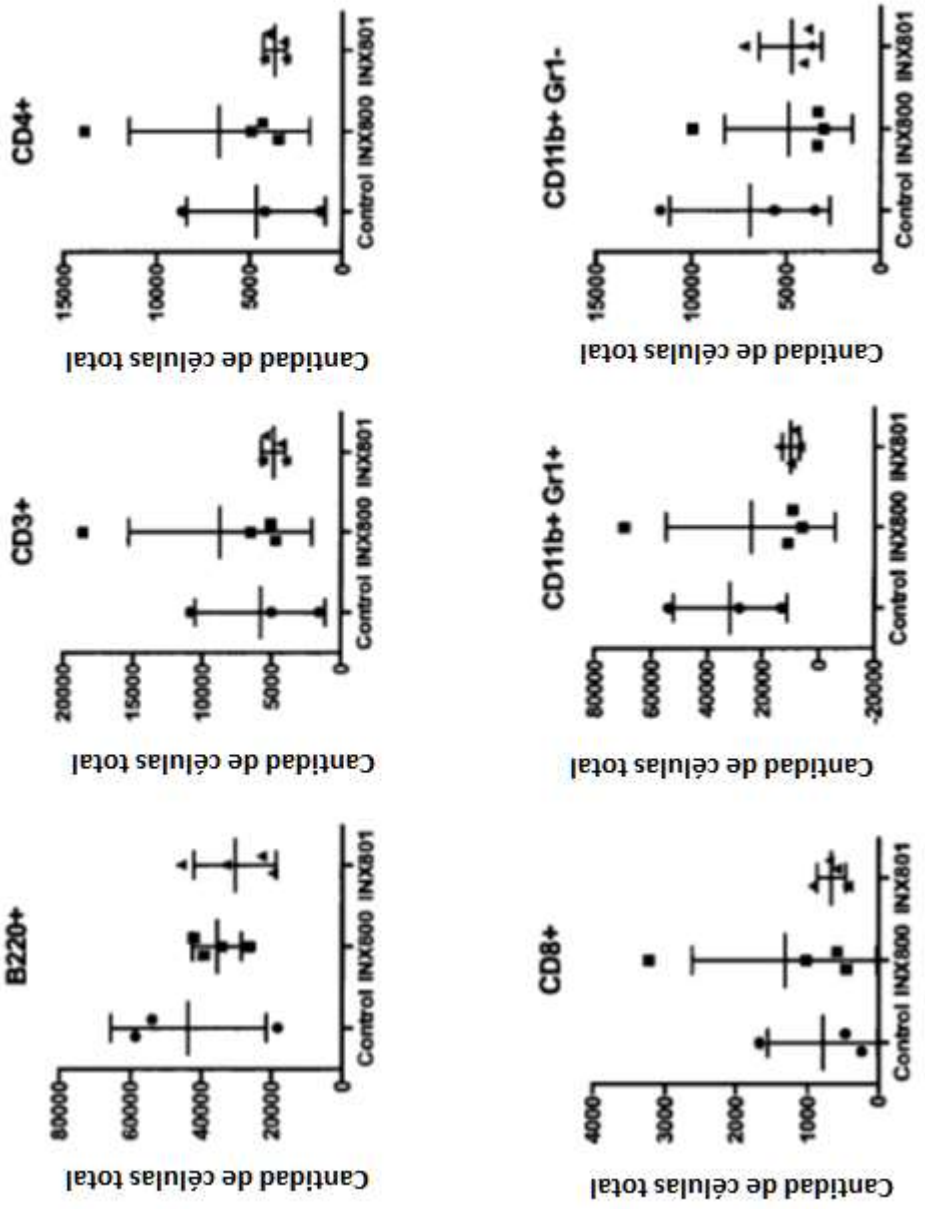


FIGURA 8


B220+
CD3+
CD4+
CD8+
CD11b+ Gr1+
CD11b+ Gr1-
Cantidad de células total
Control
INX800
INX801

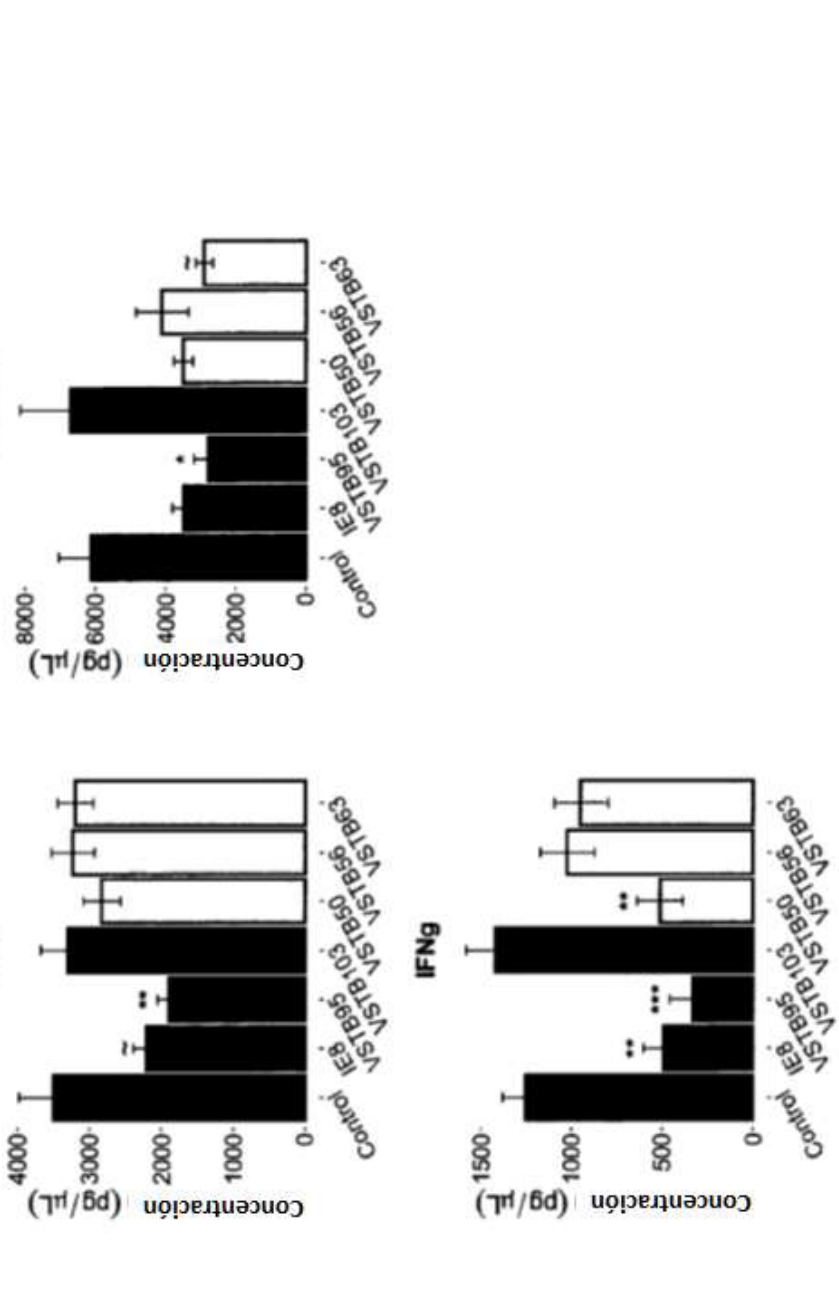


FIGURA 9: Efectos de Ab VISTA en ensayo ConA y en marcadores y citocinas proinflamatorios seleccionados

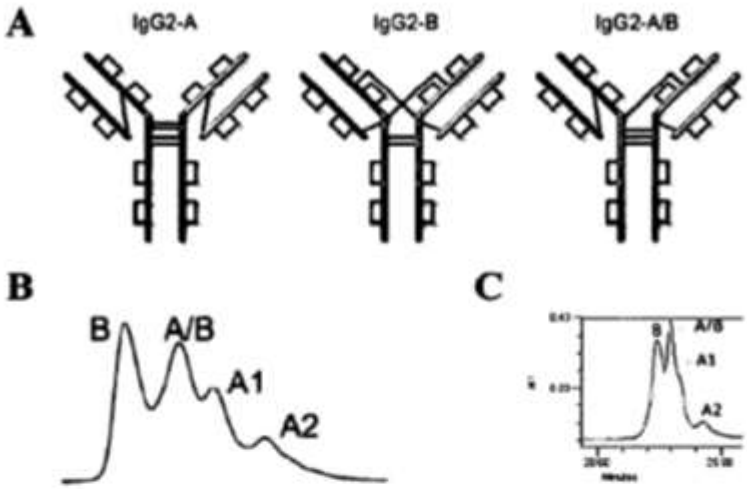


Figura 10: Isoformas de igG2. (A).

transposición de disulfuro lleva a las isoformas A y B junto con la transición para A/B (figura de Zhang, A. et ál., 2015). **(B)** Las isoformas se pueden distinguir por RP-HPLC (figura de Zhang, A. et ál., 2015). (C) cromatograma RP-HPLC observado para INX901.

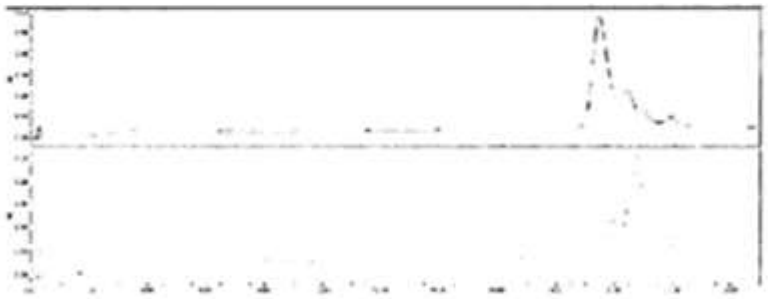


Figura 11: Enriquecimiento químico para isoformas de IgG2 A o B. (línea negra, arriba) el cromatograma muestra un pico más a la izquierda dominante que define la forma B. (línea roja, abajo) el cromatograma muestra un pico derecho dominante que define la forma A.

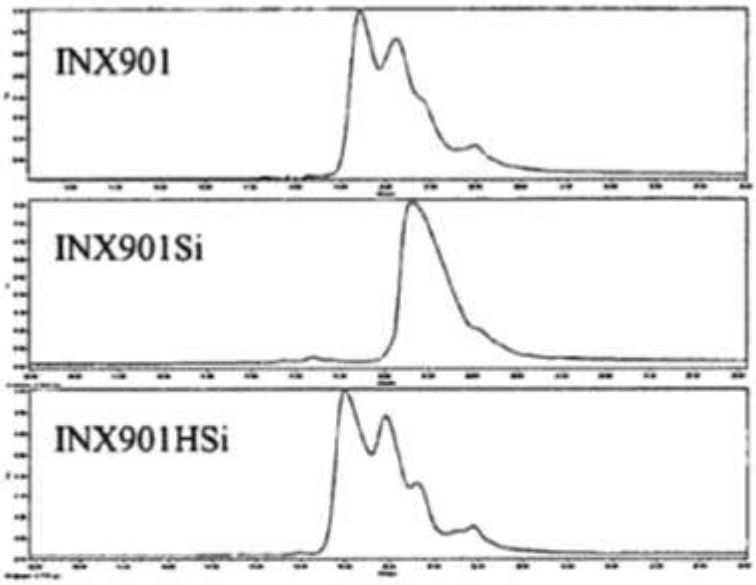


Figura 12: comparación de variantes silenciosas de Fc INX901 con respecto a la transposición de disulfuro. (**Arriba**) INX901 en una estructura de IgG2 muestra una mezcla esperada de las isoformas A, A/B, y B. (**Medio**) INX901Si en una estructura de IgG1 silenciosa existe como una isoforma simple. (**Abajo**) INX901HSi posee una región Fc silenciosa de IgG1 con una CH1/bisagra de IgG2, que permite la transposición de disulfuro equivalente a IgG2 natural.

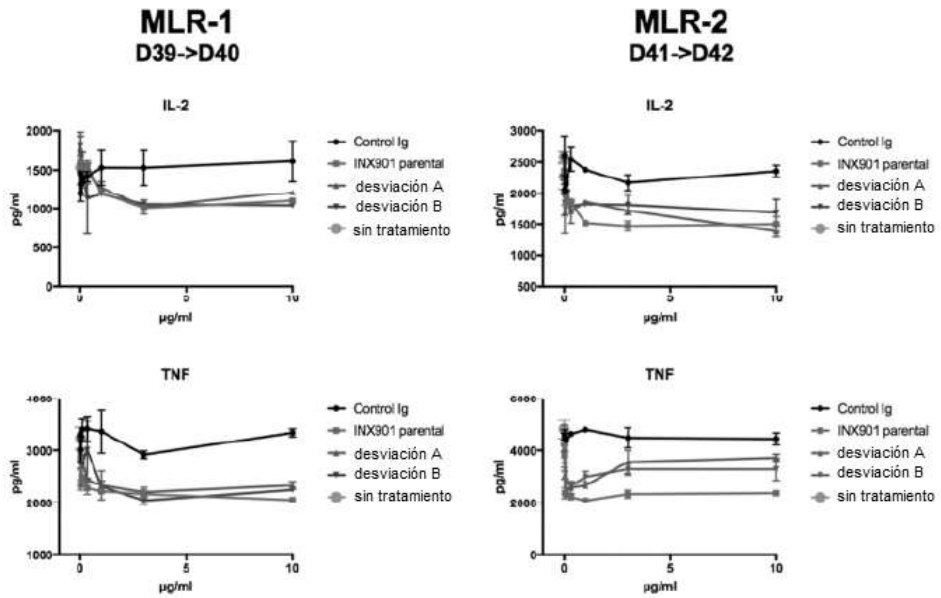


Figura 13: Formas INX901 desviadas de forma bioquímica todavía pueden reducir la producción de citocinas en MLR.
Los sobrenadantes de dos MLR separados se analizaron para determinar producción de citocina a las 72 horas por análisis Luminex. INX901 parental, desviación A y desviación B, todos redujeron la producción de TNFα e IL-2 de forma dependiente de la dosis.

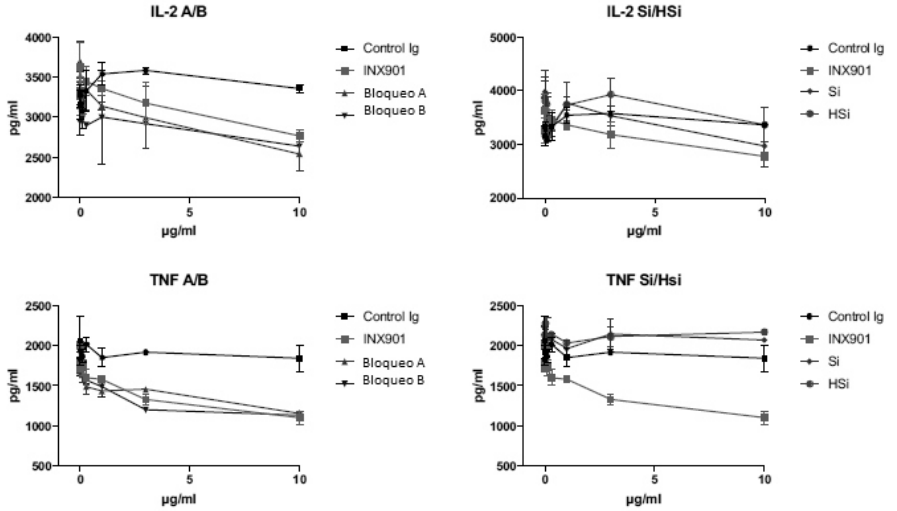


Figura 14: Formas INX901 bloqueadas genéticamente todavía pueden reducir la producción de citocina en MLR pero las variantes silenciosas de Fc no. Los sobrenadantes de cada MLR se analizaron para determinar producción de citocina a las 72 horas por análisis Luminex. INX901 parental, bloqueo A y bloqueo B todos redujeron la producción de TNFα e IL-2 de forma dependiente de la dosis. Las variantes Si y HSi que contienen mutaciones para silenciar el dominio Fc no suprimen de forma consistente la producción de citocina.

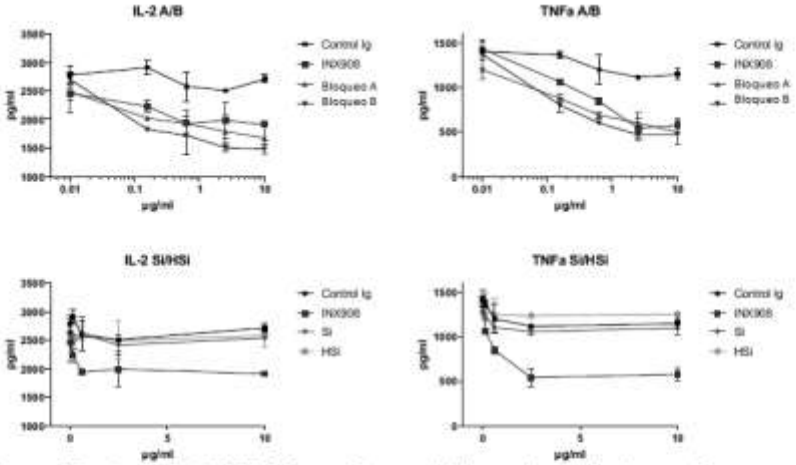
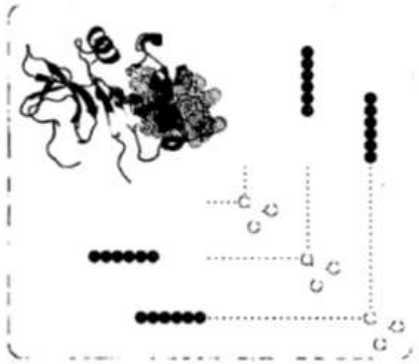


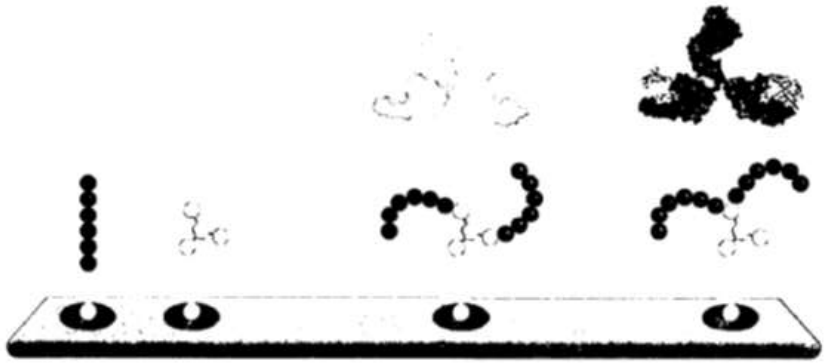
Figura 15: Formas INX908 bloqueadas genéticamente todavia pueden reducir la producción de citocina en MLR pero las variantes silenciosas de Fc no. Los sobrenadantes de cada MLR se analizaron para determinar producción de citocina a las 72 horas por análisis Luminex. INX901 parental, bloqueo A y bloqueo B todos redujeron la producción de TNFα e IL-2 de forma dependiente de la dosis. Las variantes Si y HSi que contienen mutaciones para silenciar el dominio Fc no suprimen de forma consistente la producción de citocina.

FIG 16

Pepscan usa matrices de péptidos para determinar epítopos lineales y discontinuos.



Matriz de combinación de péptidos limitados por CLIPS



No hay unión

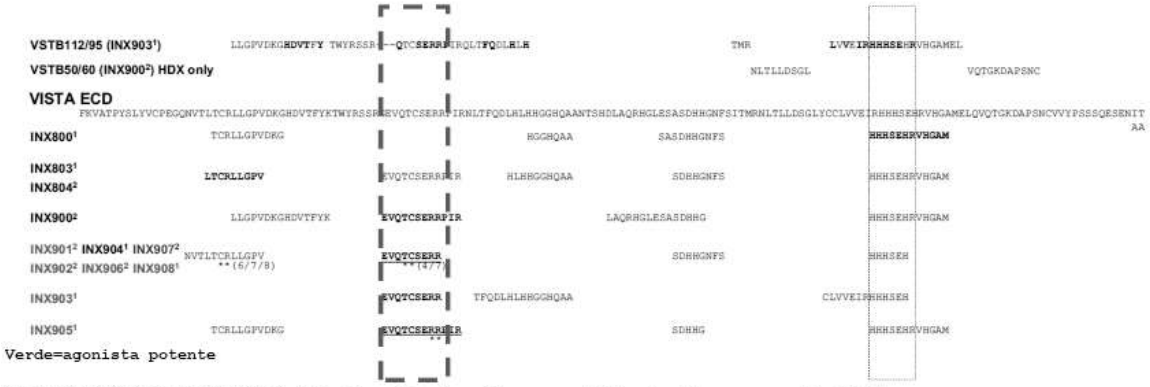
Unión débil

Unión fuerte

FIGURA 17 Todos los ab INX supresores se unen a la misma secuencia núcleo

Resultados de HDX/Crystal (secuencia ECD arriba)

Negrita indica soporte cristalino



Verde=agonista potente

Rojo=problemas de estabilidad (no potente)

1/2=grupo de unión competitivo

Resultados Pepscan (debajo de secuencia ECD)

Negrita indica secuencias núcleo reconocidas de forma dominante

<u>Subrayado</u> indica reconocimiento de epítopo lineal fuerte

* residuos importantes

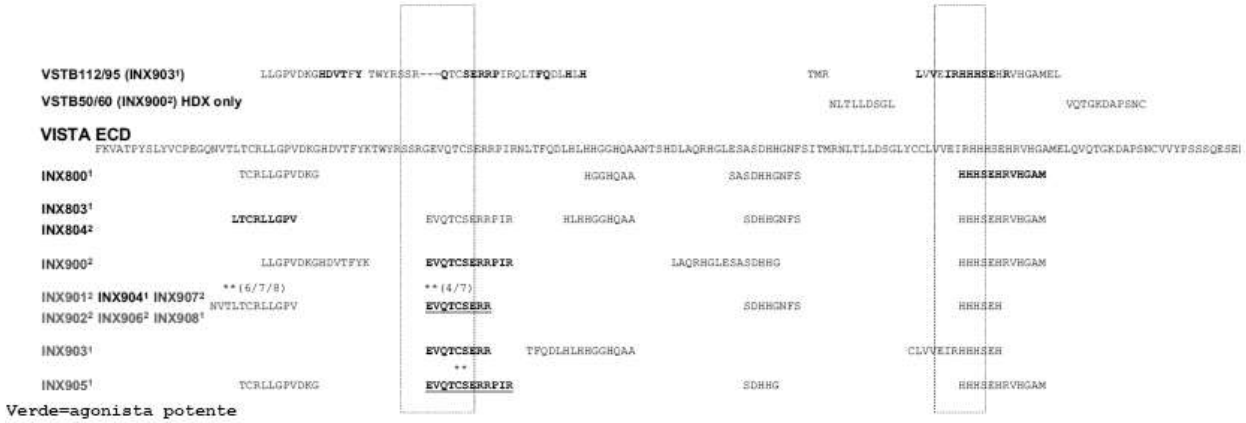
FIG 18: Resumen de mapeo de epítopos

	mGVHD	NSG	MLR	CAIA	Epitopo EQVT?
INX800	+/-	-		-	no
INX803	+				sí
INX804	+				sí
INX900	-	-	-	+	si
INX901	+	+	+	+	sí
INX902	+	+	+	+	si
INX903	+	+	+	+	si
INX904	-	-			sí
INX905		+	+		si
INX906	+	+	+	+	sí
INX907		-			sí
INX908	+	+	+	+	sí

FIGURA 19: Epítopos de VISTA

Resultados de HDX/Crystal

Negrita indica soporte cristalino



Verde=agonista potente

Rojo=problemas de estabilidad (no potente)

1/2=grupo de unión competitivo

Resultados Pepscan (debajo de secuencia ECD)

Negrita indica secuencias núcleo reconocidas de forma dominante

<u>Subrayado</u> indica reconocimiento de epítopo lineal fuerte

* residuos importantes