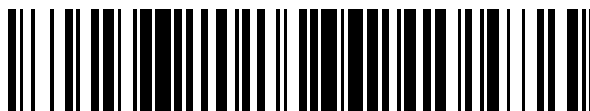


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 893**

51 Int. Cl.:

C07K 14/47 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/745 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
G01N 33/15 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2008 E 12151722 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2465867**

54 Título: **Vacunas peptídicas para cánceres que expresan antígenos asociados a tumores**

30 Prioridad:

21.02.2007 US 902949 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.07.2015

73 Titular/es:

ONCOTHERAPY SCIENCE, INC. (100.0%)
2-1, Sakado 3-chome Takatsu-ku Kawasaki-shi
Kanagawa 213-0012, JP

72 Inventor/es:

TSUNODA, TAKUYA y
OHSAWA, RYUJI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 540 893 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Vacunas peptídicas para cánceres que expresan antígenos asociados a tumores

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo de las ciencias biológicas, más específicamente al campo de terapia contra el cáncer. En particular, la presente invención se refiere a péptidos inmunogénicos novedosos que sirven como vacunas contra el cáncer extremadamente eficaces, y fármacos para tratar y prevenir tumores que contienen tales péptidos.

Antecedentes técnicos

Se ha demostrado que los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8⁺ reconocen péptidos epítomos derivados de antígenos asociados a tumores (AAT) presentados en moléculas de MHC de clase I, y posteriormente lisan las células tumorales. Desde el descubrimiento de la familia MAGE como el primer ejemplo de AAT, se han descubierto muchos otros AAT usando planteamientos inmunológicos (Boon T. (1993) *Int J Cancer* 54: 177-80; Boon T. et al., (1996) *J Exp Med* 183: 725-9; van der Bruggen P et al., (1991) *Science* 254: 1643-7; Brichard V et al., (1993) *J Exp Med* 178: 489-95; Kawakami Y et al., (1994) *J Exp Med* 180: 347-52). Algunos de ellos están ahora en desarrollo clínico como dianas de inmunoterapia. Los AAT descubiertos hasta la fecha incluyen MAGE (van der Bruggen P et al., (1991) *Science* 254: 1643-7), gp100 (Kawakami Y et al., (1994) *J Exp Med* 180: 347,52), SART (Shichijo S et al., (1998) *J Exp Med* 187:277-88), y NY-ESO-1 (Chen Y.T. et al., (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 1914-8). Por otra parte, se ha mostrado que ciertos productos génicos que demostraron estar de alguna manera específicamente sobreexpresados en células tumorales son reconocidos como dianas para inducir respuestas inmunitarias celulares. Tales productos génicos incluyen p53 (Umano Y et al., (2001) *Br J Cancer*, 84:1052-7), HER2/neu (Tanaka H et al., (2001) *Br J Cancer*, 84: 94-9), CEA (Nukaya I et al., (1999) *Int. J. Cancer* 80, 92-7) y similares.

A pesar del progreso significativo en la investigación básica y clínica respecto a los AAT (Rosenberg SA et al., (1998) *Nature Med*, 4: 321-7; Mukherji B. et al., (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 8078-82; Hu X et al., (1996) *Cancer Res*, 56: 2479-83), solo un número muy limitado de AAT candidatos adecuados para el tratamiento de cánceres están disponibles actualmente. Los AAT que se expresan abundantemente en células cancerosas, y cuya expresión está restringida a células cancerosas, serían candidatos prometedores como dianas inmunoterapéuticas.

Tanto HLA-A24 como HLA-A0201 son alelos de HLA comunes en las poblaciones japonesa y blanca (Date Y et al., (1996) *Tissue Antigens* 47: 93-101; Kondo A et al., (1995) *J Immunol* 155: 4307-12; Kubo RT et al., (1994) *J Immunol* 152: 3913-24; Imanishi et al., *Proceeding of the eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference Oxford University Press, Oxford*, 1065 (1992); Williams F et al., (1997) *Tissue Antigen* 49: 129-33). Por tanto, los péptidos antigénicos de cánceres presentados por estos alelos HLA pueden encontrar utilidad particular en el tratamiento de cánceres entre pacientes japoneses y blancos. Además, se sabe que la inducción de LTC de baja afinidad in vitro habitualmente resulta de exposición a altas concentraciones de péptidos, lo que genera un nivel alto de complejos péptido específico/MHC en células presentadoras de antígeno (CPA), que activarán eficazmente estos LTC (Alexander-Miller et al., (1996) *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 4102-7).

Recientemente, se pueden esperar secuencias de péptidos que se unen a HLA de clase I usando algoritmos (*Jounal of Immunological Methods*, (1995), Vol.185, pp.181-190, *J. Immunol.*, (1994), Vol.152, 163-175, *protein science*, (2000), Vol.9, pp.1838-1846). Sin embargo, es difícil decir que el péptido epítomo esperado se puede cortar y expresar en la superficie de la célula diana con una molécula de HLA y ser reconocido por LTC. Además, el algoritmo, por ejemplo BIMAS (http://bimas.dcrn.nih.gov/cgi-bin/molbio/ken_parker_comboform) (Parker KC, et al., (1994) *J Immunol.*;152(1):163-75; Kuzushima K, et al., (2001) *Blood.*;98(6):1872-81)) puede sugerir el péptido que se une a la molécula HLA, pero el péptido sugerido no es demasiado riguroso (Bachinsky MM, et. al., *Cancer Immun.* 22 Mar 2005;5:6). Por tanto, el cribado de AAT aún mantiene muchos desafíos y dificultades.

Recientes desarrollos en las tecnologías de micromatrices de ADNc han permitido la construcción de perfiles exhaustivos de expresión génica en células malignas comparadas con células normales (Okabe, H. et al., (2001) *Cancer Res.*, 61, 2129-37; Lin YM. et al., (2002) *Oncogene*, 21:4120-8; Hasegawa S. et al., (2002) *Cancer Res* 62:7012-7). Este planteamiento permite un entendimiento más completo de la naturaleza compleja de las células cancerosas y los mecanismos de carcinogénesis y facilita la identificación de genes cuya expresión está desregulada en tumores (Bienz M. et al., (2000) *Cell* 103, 311-20). Entre los transcritos identificados como aumentados en cánceres, CDH3 (No. de acceso de GenBank NM_001793; SEQ ID Nos.1, 2), EPHA4 (No. de acceso de GenBank L36645; SEQ ID Nos.3, 4), ECT2 (No. de acceso de GenBank AY376439; SEQ ID Nos.5, 6), HIG2 (No. de acceso de GenBank NM_013332; SEQ ID Nos.7, 8) INHBB (No. de acceso de GenBank NM_002193; SEQ ID Nos.9, 10), KIF20A (No. de acceso de GenBank NM_005733; SEQ ID Nos.11, 12), KNTC2 (No. de acceso de GenBank AF017790; SEQ ID Nos.13, 14), TTK (No. de acceso de GenBank NM_003318; SEQ ID Nos.15, 16) y URLC10 (No. de acceso de GenBank NM_017527; SEQ ID Nos.17, 18) se han descubierto recientemente. El contenido entero de las referencias se incorpora mediante referencia en el presente documento. Estos genes son de interés particular para los presentes inventores, estando específicamente aumentados en células tumorales de

varios tejidos cancerosos de los casos analizados (véase posteriormente). Por tanto, péptido inmunogénicos derivados de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10 pueden encontrar utilidad en destruir selectivamente células tumorales que expresan tales antígenos. La presente invención aborda estas y otras necesidades.

Puesto que los fármacos citotóxicos, tal como M-VAC, con frecuencia producen reacciones adversas graves, está claro que la selección meditada de novedosas moléculas diana en base a mecanismos de acción bien caracterizados debe ser muy útil en el desarrollo de fármacos anticáncer eficaces que tienen un riesgo minimizado de efectos secundarios. Hacia este fin, se realizaron previamente análisis de perfiles de expresión en varios cánceres y tejidos humanos normales. Tales estudios produjeron el descubrimiento de múltiples genes que se sobreexpresan específicamente en cáncer (Lin YM, et al., *Oncogene*. 13 Jun. 2002;21:4120-8; Kitahara O, et al., *Cancer Res.* 1 Mayo 2001;61:3544-9; Suzuki C, et al., *Cancer Res.* 1 Nov. 2003;63:7038-41; Ashida S, *Cancer Res.* 1 Sep. 2004;64:5963-72; Ochi K, et al., *Int J Oncol.* Mar 2004;24(3):647-55; Kaneta Y, et al., *Int J Oncol.* Sep. 2003 23:681-91; Obama K, *Hepatology*. Jun. 2005;41:1339-48; Kato T, et al., *Cancer Res.* 1 Jul 2005;65:5638-46; Kitahara O, et al., *Neoplasia*. Jul-Ag 2002;4:295-303.; Saito-Hisaminato A et al., *DNA Res* 2002, 9: 35-45). Ejemplos de tales genes identificados como sobreexpresados en varios cánceres incluyen, pero no están limitados a, CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10. CDH3 se ha identificado previamente como sobreexpresado en cáncer de vejiga, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer pancreático, tumor de tejidos blandos y tumor testicular. EPHA4 se ha identificado en cáncer de vejiga, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, endometriosis, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata y tumor de tejidos blandos. ECT2 se ha identificado en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, leucemia mieloide crónica (LMC), cáncer colorrectal, cáncer de esófago, NSCLC, linfoma, cáncer de próstata, carcinoma renal y cáncer de pulmón microcítico (SCLC). HIG2 se ha identificado en carcinoma renal y SCLC. INHBB se ha identificado en carcinoma colangiocelular, cáncer de esófago, NSCLC, carcinoma renal, SCLC y tumor de tejidos blandos. KIF20A se ha identificado en cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma colangiocelular, cáncer de esófago, NSCLC, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal y SCLC. KNTC2 se ha identificado en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, SCLC y tumor de tejidos blandos. TTK se ha identificado en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de próstata, SCLC y tumor de tejidos blandos. URLC10 se ha identificado en cáncer de vejiga, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, cáncer de esófago, cáncer gástrico, NSCLC, osteosarcoma, cáncer pancreático y SCLC.

Previamente, se ha identificado secernina 1 como una novedosa diana de inmunoterapia para cáncer gástrico (Suda et al., (2006) *Cancer Science* 97(5):411-419). Además, se han divulgado péptidos derivados de proteínas de la superfamilia de la quinesina con la capacidad de inducir linfocitos T citotóxicos reactivos a glioma en pacientes de glioma con antígeno leucocitario humano A24⁺ (Harada et al., (2007) *Oncology Reports*, National Hellenic Research Foundation 17(3):629-636).

Compendio de la invención

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de las dianas aplicables de inmunoterapia. Puesto que los AAT con frecuencia no tienen inmunogenicidad, el descubrimiento de dianas apropiadas es de extrema importancia. Como se ha indicado anteriormente, se han identificado CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10 como aumentados en varios cánceres. Más particularmente, estos genes se identificaron usando perfil de expresión génica con una micromatriz de ADNc de amplitud genómica. Como se ha discutido anteriormente, se ha mostrado que la expresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10 está específicamente aumentada en varias células tumorales, de células cancerosas pancreáticas a carcinomas de células renales. Como se describe en la tabla 1, la expresión de CDH3 está consistentemente elevada en 26 de 34 cánceres de vejiga, 17 de 19 cánceres cervicales, todos los 19 carcinomas colangiocelulares, 30 de 34 cánceres colorrectales, 20 de 21 endometriosis, 13 de 20 cánceres gástricos, 7 de 8 cánceres gástricos de tipo difuso, 36 de 37 NSCLC, todos de los 16 cánceres pancreáticos, todos de los 21 tumores de tejidos blandos y todos de los 10 tumores testiculares.

La tabla 1 además demuestra que:

La expresión de EPHA4 está consistentemente elevada en 14 de 34 cánceres de vejiga, 8 de 14 cánceres cervicales, 10 de 25 carcinomas colangiocelulares, 5 de 15 endometriosis, 5 de 8 cánceres gástricos de tipo difuso, todos los 5 cánceres de ovario, todos de los 14 cánceres pancreáticos, 20 de 51 cánceres de próstata y 14 de 23 tumores de tejidos blandos.

La expresión de ECT2 está consistentemente elevada en 17 de 19 cánceres de vejiga, 5 de 12 cánceres de mama, todos los 14 cánceres cervicales, todos los 13 carcinomas colangiocelulares, todas las 5 LMC, 7 de 8 cánceres

colorrectales, 12 de 16 cánceres esofágicos, 6 de 16 NSCLC, 8 de 10 linfomas, 1 de 1 cáncer pancreático, 10 de 13 cánceres de próstata, 3 de 6 carcinomas renales y 12 de 13 cánceres SCLC.

La expresión de HIG2 está consistentemente elevada en 19 de 20 cánceres renales y 7 de 9 tumores de tejidos blandos.

La expresión de INHBB está consistentemente elevada en 10 de 21 carcinomas colangiocelulares, todos los 12 cánceres esofágicos, 10 de 13 NSCLC, 22 de 24 carcinomas renales, 8 de 14 cánceres SCLC y 45 de 49 tumores de tejidos blandos.

La expresión de KIF20A está consistentemente elevada en todos los 31 cánceres de vejiga, 38 de 61 cánceres de mama, 10 de 11 carcinomas colangiocelulares, 7 de 19 cánceres esofágicos, 21 de 22 NSCLC, todos los 6 cánceres de ovario, 17 de 36 cánceres de próstata, 6 de 11 carcinomas renales y todos de los 15 SCLC.

La expresión de KNTC2 está consistentemente elevada en 30 de 32 cánceres de vejiga, 47 de 56 cánceres de mama, todos los 10 cánceres cervicales, 16 de 22 carcinomas colangiocelulares, 17 de 37 LMC, 3 de 10 cánceres colorrectales, 11 de 46 cánceres esofágicos, 15 de 19 NSCLC, 7 de 8 linfomas, 20 de 24 osteosarcomas, 3 de 5 cánceres de ovario, todos los 2 cánceres pancreáticos, 15 de 37 cánceres de próstata, 14 de 19 carcinomas renales, todos de los 15 SCLC y 40 de 59 tumores de tejidos blandos.

La expresión de TTK está consistentemente elevada en todos los 27 cánceres de vejiga, 25 de 30 cánceres de mama, 15 de 16 cánceres cervicales, todos de los 10 carcinomas colangiocelulares, 5 de 7 LMC, 6 de 10 cánceres colorrectales, 24 de 44 cánceres esofágicos, 8 de 15 cánceres de hígado, todos los 12 NSCLC, todos los 6 linfomas, 13 de 16 osteoblastomas, 12 de 17 cánceres de próstata, todos de los 15 SCLC y 16 de 33 tumores de tejidos blandos.

La expresión de URLC10 está consistentemente elevada en todos los 29 cánceres de vejiga, 15 de 16 cánceres cervicales, todos de los 7 carcinomas colangiocelulares, 7 de 19 cánceres esofágicos, todos los 3 cánceres gástricos, 24 de 27 NSCLC, 15 de 19 osteosarcomas, 4 de 5 cánceres pancreáticos, 33 de 43 tumores de tejidos blandos.

La presente invención se basa, al menos en parte, en la identificación de péptidos epítomos específicos de los productos génicos de estos genes (CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10) que poseen la capacidad de inducir linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos a las moléculas correspondientes. Como se discute en detalle posteriormente, se estimularon células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes sanos usando péptidos candidatos de unión a HLA-A*2402 o HLA-A*0201 derivados de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10. A continuación se establecieron clones y/o líneas de LTC con citotoxicidad específica contra las células diana positivas para HLA-A24 o HLA-A2 pulsadas con cada uno de los péptidos candidatos. Estos resultados demuestran que estos péptidos son péptidos epítomos restringidos a HLA-A24 o HLA-A2 que pueden inducir respuestas inmunitarias potentes y específicas contra células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10.

Según esto, la presente invención se caracteriza por las formas de realización como se definen en las reivindicaciones. Por tanto, se refiere a los siguientes puntos.

1. Una composición farmacéutica para su uso en tratar o prevenir cáncer, dicha composición comprende al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv), o un polinucleótido que codifica el péptido:
 - (i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;
 - (ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;
 - (iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y
 - (iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.
2. Un exosoma que presenta en su superficie un complejo que comprende un péptido de seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv) y un antígeno HLA-A2,
 - (i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;
 - (ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se

sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;

(iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y

(iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.

3. El exosoma del punto 2, en donde el antígeno HLA-A2 es HLA-A0201.

4. Un método *in vitro* de inducir una célula presentadora de antígeno que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, dicho método comprende el paso de:

(a) poner en contacto una célula presentadora de antígeno con un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv), o

(b) transferir un gen que comprende un polinucleótido que codifica un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv) a una célula presentadora de antígeno,

(i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;

(ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;

(iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y

(iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.

5. Un método *in vitro* de inducir una célula T citotóxica poniendo en contacto una célula T con un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv):

(i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;

(ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;

(iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y

(iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.

6. Un método *in vitro* de inducir una célula T citotóxica, que comprende los pasos de:

(a) poner en contacto una célula presentadora de antígeno con un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv), y

(b) mezclar la célula presentadora de antígeno del paso (a) con una célula T CD8⁺ y cocultivar;

(i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;

(ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;

(iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y

(iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.

7. Una célula T citotóxica aislada, que se induce por el método del punto 5 o 6 o que se transduce con los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de las subunidades TCR que se unen a un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv) en el contexto de HLA-A2:

(i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;

(ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;

(iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y

(iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.

8. Una célula presentadora de antígeno, que comprende un complejo formado entre un antígeno HLA-A2 y un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv) o inducida por el método del punto 4;

(i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;

(ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;

(iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina;

(iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.

9. Un péptido seleccionado del grupo que consiste en el siguiente (i) a (iv), o un polinucleótido que codifica dicho péptido para su uso en tratar o prevenir cáncer;

(i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;

(ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;

(iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina;

(iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.

10. La composición farmacéutica del punto 1, o el péptido o polinucleótido del punto 9, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.

11. La composición farmacéutica del punto 1 o 10, el exosoma del punto 2 o 3, el método de cualquiera de los puntos 4 a 6, la célula T citotóxica del punto 7, la célula presentadora de antígeno del punto 8, el péptido o polinucleótido del punto 9 o 10, en donde el péptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288.

Según esto, se divulgan métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10, por ejemplo, cáncer. Tales métodos implican el paso de administrar a un sujeto en necesidad de ello un polipéptido CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10 como se divulgan en el presente documento. La administración de tal(es) péptido(s) produce la inducción de inmunidad antitumoral se induce por la administración de estos polipéptidos. Por tanto, se divulgan métodos para inducir inmunidad antitumoral en un sujeto, tales métodos implican el paso de administrar al sujeto los polipéptidos CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, así como composiciones farmacéuticas para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cáncer, que incluye los polipéptidos CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10. Los ejemplos de tales cánceres incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.

Se divulgan además métodos para prevenir la recaída posoperatoria de la enfermedad mencionada anteriormente.

Respecto a los fines y objetivos específicos enumerados anteriormente, los expertos en la materia entenderán que uno o más aspectos de la invención pueden cumplir ciertos objetivos, mientras que uno o aspectos pueden cumplir ciertos otros objetivos. Cada objetivo puede no aplicarse igualmente, en todos sus aspectos, a cada aspecto de esta invención. Como tal, los objetos en el presente documento, se pueden ver en la alternativa con respecto a cualquier aspecto de esta invención.

Objetos y características adicionales de la invención serán más completamente aparentes cuando se lea la siguiente descripción detallada junto con las figuras y ejemplos acompañantes. Sin embargo, se debe entender que tanto el anterior compendio de la invención como la siguiente descripción detallada son de formas de realización preferidas,

y no restrictivas de la invención u otras formas de realización alternativas de la invención. En particular, mientras que la invención se describe en el presente documento con referencia a un número de formas de realización específicas, se apreciará que la descripción es ilustrativa de la invención y no se construye como limitante de la invención. Varias modificaciones y aplicaciones se les pueden ocurrir a los expertos en la materia, como se describe en las reivindicaciones adjuntas. Asimismo, otros objetos, características, beneficios y ventajas de la presente invención serán aparentes a partir de este compendio y ciertas formas de realización descritas posteriormente, y serán fácilmente aparentes para los expertos en la materia. Tales objetos, características, beneficios y ventajas serán aparentes de lo anterior junto con los ejemplos, datos, figuras acompañantes y todas las inferencias razonables de que puedan sacar de los mismos, solo o con consideración a las referencias incorporadas en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

Varios aspectos y aplicaciones de la presente invención serán aparentes al experto en la materia tras la consideración de la breve descripción de las figuras y la descripción detallada de la presente invención y formas de realización preferidas que sigue:

[figura 1-1] La figura 1 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO: 34), CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO: 358), CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO: 19), CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO: 22), CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30) y CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344) muestran potente producción de IFN-gamma. "a" representa el ejemplo de péptidos negativos que no se podrían detectar capacidad de inducir LTC a pesar de posible actividad de unión con HLA-A*2402. "b" representa la capacidad de inducir LTC de CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO: 34). CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO: 34) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #4 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. "c" representa la capacidad de inducción de LTC de CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO: 358). CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO: 358) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #4 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. "d" representa la capacidad de inducción de LTC de CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO: 19). CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO: 19) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma. El pocillo #6 mostrado en pocillos recuadrados en el panel izquierdo demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. Además, la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #5 mostrado en los pocillos encuadrados en el panel medio, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. "e" representa la capacidad de inducción de LTC de CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO: 22). CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO: 22) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #2 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo.

[figura 1-2] La figura 1 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO: 34), CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO: 358), CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO: 19), CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO: 22), CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30) y CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344) muestran potente producción de IFN-gamma. "f" representa la capacidad de inducción de LTC de CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30). CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de LTC que se establecieron del pocillo positivo #5 mostrado en los pocillos recuadrados. El clon de LTC establecido generado contra el péptido demostró la actividad de LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen CDH3 como la molécula HLA-A24 (gráfico derecho inferior). Por otra parte, se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de CDH3 pero no con HLA-A24 y COS7 transfectadas con HLA-A24 pero no con la longitud completa de CDH3 para el control negativo. El clon de LTC mostró actividad LTC específica alta contra COS7 transfectadas tanto con CDH3 como HLA-A24. "g" representa la capacidad de inducción de LTC de CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344). CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se establecieron la línea y el clon de LTC del pocillo positivo #1 mostrado en los pocillos recuadrados. El clon de LTC establecido generado contra el péptido demostró la actividad LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen CDH3 como la molécula HLA-A24 (gráfico derecho inferior). Por otra parte, se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de CDH3 pero no con HLA-A24 y COS7 transfectadas con HLA-A24 pero no con la longitud completa de CDH3 para el control negativo. El clon de LTC mostró actividad de LTC específica alta contra COS7 transfectadas tanto con CDH3 como HLA-A24.

[figura 2] La figura 2 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestra que Epha4-A24-9-453 (SEQ ID NO: 41), Epha4-A24-9-5 (SEQ ID NO: 44), Epha4-A24-9-420 (SEQ ID NO: 48), Epha4-A24-9-869 (SEQ ID NO: 46), Epha4-A24-10-24 (SEQ ID NO: 78) Epha4-A02-9-501 (SEQ ID NO: 376) y Epha4-A02-9-165 (SEQ ID NO: 379) muestran producción potente de IFN-gamma. "a" representa el ejemplo de péptidos negativos que no se podrían detectar capacidad de inducir LTC a pesar de posible actividad de unión con HLA. "b" representa la

capacidad de inducción de LTC de Epha4-A24-9-453 (SEQ ID NO: 41). Epha4-A24-9-453 (SEQ ID NO: 41) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #3 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. “c” representa la capacidad de inducción de LTC de Epha4-A24-9-5 (SEQ ID NO: 44). Epha4-A24-9-5 (SEQ ID NO: 44) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #2 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. “d” representa la capacidad de inducción de LTC de Epha4-A24-9-420 (SEQ ID NO: 48). Epha4-A24-9-420 (SEQ ID NO: 48) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma. El pocillo #6 mostrado en pocillos recuadrados en el panel superior demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. Además, la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #6 mostrado en los pocillos recuadrados en el panel medio, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. “e” representa la capacidad de inducción de LTC de Epha4-A24-9-869 (SEQ ID NO: 46). Epha4-A24-9-869 (SEQ ID NO: 46) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #5 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. “f” representa la capacidad de inducción de LTC de Epha4-A24-10-24 (SEQ ID NO: 78). Epha4-A24-10-24 (SEQ ID NO: 78) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #4 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. “g” representa la capacidad de inducción de LTC de Epha4-A02-9-501 (SEQ ID NO: 376). Epha4-A02-9-501 (SEQ ID NO: 376) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se estableció una línea y clon de LTC del pocillo positivo #8 mostrado en los pocillos recuadrados. La actividad citotóxica de la línea de LTC establecida contra las células diana pulsadas con el péptido se midió mediante el ensayo de liberación de Cr (CRA) (gráfico inferior), y la línea de LTC tenía actividad citotóxica específica muy potente contra las células diana pulsadas con los péptidos. “h” representa la capacidad de inducción de LTC de Epha4-A02-9-165 (SEQ ID NO: 379). Epha4-A02-9-165 (SEQ ID NO: 379) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se estableció una línea y clon de LTC del pocillo positivo #3 mostrado en los pocillos recuadrados. La actividad citotóxica de la línea de LTC establecida contra las células diana pulsadas con el péptido se midió mediante el ensayo de liberación de Cr (CRA) (gráfico derecho), y la línea de LTC tenía actividad citotóxica específica muy potente contra las células diana pulsadas con los péptidos.

[figura 3] La figura 3 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80), ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100) y ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101) muestran producción potente de IFN-gamma. “a” representa el ejemplo de péptidos negativos que no se podrían detectar capacidad de inducir LTC a pesar de posible actividad de unión con HLA. “b” representa la capacidad de inducción de LTC de ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80). ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma. Los pocillos #5 y #7 mostrados en los pocillos recuadrados en el panel izquierdo demostraron la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. Además, la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #7 mostrado en los pocillos recuadrados en el segundo panel, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. La actividad citotóxica de la línea de LTC contra la línea de células cancerosas, TE6 que expresan endógenamente ECT2 y HLA-A24 se midió mediante ensayo de liberación de Cr (CRA), y el clon tenía una actividad citotóxica muy potente contra TE6. Por otra parte, las células efectoras no demostraron la actividad citotóxica de la línea de LTC contra la línea de células cancerosas, TE5 que expresa solo ECT2 no se detectó. “c” representa la capacidad de inducción de LTC de ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100). ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se estableció una línea y clon de LTC del pocillo positivo #2 mostrado en los pocillos recuadrados. El clon de LTC establecido generó la actividad de LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen ECT2 como la molécula HLA-A24. Por otra parte, se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de ECT2 pero no con HLA-A24, COS7 transfectadas con HLA-A24 y el gen URLC10 como un sustituto para la longitud completa de ECT2 y COS7 transfectadas con HLA-A24 y pulsadas con ECT2-10-101 para el control negativo. El clon de LTC mostró actividad de LTC específica alta contra COS7 transfectadas tanto con ECT2 como HLA-A24. “d” representa la capacidad de inducción de LTC de ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101). ECT2-A24-10-101 demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se estableció una línea de LTC del pocillo positivo #1 mostrado en los pocillos recuadrados. La línea de LTC establecida generó la actividad de LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen ECT2 como la molécula HLA-A24. Por otra parte, se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de ECT2 pero no con HLA-A24, COS7 transfectadas con HLA-A24 y el gen URLC10 como un sustituto para la longitud completa de ECT2 y COS7 transfectadas con HLA-A24 y pulsadas con ECT2-10-40 para el control negativo. El clon de LTC mostró actividad de LTC específica alta contra COS7 transfectadas tanto con ECT2 como HLA-A24.

[figura 4-1] La figura 4 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110), HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111), HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387), HIG2-A24-

10-7 (SEQ ID NO: 112), HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116), HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117) y HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121) muestran producción potente de IFN-gamma. "a" representa el ejemplo de péptidos negativos que no se podrían detectar capacidad de inducir LTC a pesar de posible actividad de unión con HLA. "b" representa la capacidad de inducción de HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110). HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #6 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. "c" representa la capacidad de inducción de LTC de HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111). HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de LTC que se establecieron del pocillo positivo #7 mostrado en los pocillos recuadrados, demostraron la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. "d" representa la capacidad de inducción de HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387). HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de LTC que se establecieron del pocillo positivo #5 mostrado en los pocillos recuadrados, demostraron la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. "e" representa la capacidad de inducción de HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO: 114). HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO: 114) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se estableció una línea de LTC del pocillo positivo #10 mostrada en los pocillos recuadrados. La línea de LTC establecida generada contra el péptido demostró la actividad de LTC específica contra 273T transfectadas tanto con la longitud completa del gen HIG2 como la molécula HLA-A02. Se prepararon 293T transfectadas con la longitud completa de HIG2 pero no con HLA-A02, 293T transfectadas con HLA-A02 y el gen FoxP3 como un sustituto para la longitud completa de HIG2 y 293T transfectadas con HLA-A02 y pulsadas con HIG2-9-15 para el control negativo. La línea de LTC mostró actividad de LTC específica alta contra 293T transfectadas tanto con HIG2 como HLA-A02.

[figura 4-2] La figura 4 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110), HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111), HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387), HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112), HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116), HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117) y HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121) muestran producción potente de IFN-gamma. "f" representa la capacidad de inducción de LTC de HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112). HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea o el clon de LTC que se establecieron del pocillo positivo #1 y #7 mostrados en los pocillos recuadrados, demostraron la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. "g" representa la capacidad de inducción de LTC de HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394). HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de LTC que se establecieron del pocillo positivo #7 mostrados en los pocillos recuadrados, demostraron la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. "h" representa la capacidad de inducción de HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116). HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se estableció una línea de LTC del pocillo positivo #10 mostrada en los pocillos recuadrados. La línea de LTC establecida generada contra el péptido demostró la actividad LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen HIG2 como la molécula HLA-A02. Se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de HIG2 pero no con HLA-A02, y COS7 transfectadas con HLA-A02 y pulsadas con HIG2-9-8 para el control negativo. La línea de LTC mostró actividad de LTC específica alta contra COS7 transfectadas tanto con HIG2 como HLA-A02.

[figura 4-3] La figura 4 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110), HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111), HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387), HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112), HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116), HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117) y HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121) muestran producción potente de IFN-gamma. "i" representa la capacidad de inducción de LTC de HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117). HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se estableció una línea de LTC del pocillo positivo #10 mostrada en los pocillos recuadrados. La línea de LTC establecida generada contra el péptido demostró la actividad de LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen HIG2 como la molécula HLA-A02 (gráfico medio). Además, se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de HIG2 pero no con HLA-A02, COS7 transfectadas con HLA-A02 y el gen TTK como sustituto para longitud completa de HIG2 y COS7 transfectadas con HLA-A02 y pulsadas con HIG2-9-8 para el control negativo. La actividad citotóxica del clon de LTC contra 293T, transfectadas tanto con la longitud completa de HIG2 como la molécula HLA-A02, y la línea de células cancerosas, Caki-1 que expresa endógenamente HIG2 y HLA-A02 se midió mediante ensayo de liberación de Cr (CRA) (gráficos inferiores), y el clon de LTC tenía actividad citotóxica muy potente contra el transfectante tanto con el gen HIG2 como HLA-A02, y Caki-1. Por otra parte, las células efectoras no demostraron actividad citotóxica de la línea de LTC contra 293T transfectadas solo con HIG2 o solo con HLA-A02 y la línea de células cancerosas, A498 que expresa solo HIG2 no se detectó. "j" representa la capacidad de inducción de LTC de HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121). HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #9 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo.

[figura 5-1] La figura 5 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395), INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133), INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135), INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137) e INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426) muestran producción potente de IFN-gamma. "a" representa el ejemplo de péptidos negativos que no se podrían detectar capacidad de inducir LTC a pesar de posible actividad de unión con HLA. "b" representa la capacidad de inducción de LTC de INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395). INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se estableció una línea y clon de LTC del pocillo positivo #7 mostrada en los pocillos recuadrados. Se midió la actividad citotóxica del clon de LTC establecido contra células tumorales, Miapaca2 que expresan tanto INHBB como HLA-A02 mediante ensayo de liberación de Cr (CRA), y las células efectoras mostraron actividad citotóxica específica alta contra Miapaca2. Por otra parte, no mostró actividad citotóxica significativa contra Caki-1 que expresa INHBB pero no HLA-A02. "c" representa la capacidad de inducción de LTC de INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133). INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se estableció una línea de LTC del pocillo positivo #3 mostrado en los pocillos recuadrados. La línea de LTC establecida generada contra el péptido demostró la actividad de LTC específica contra 293T transfectadas tanto con la longitud completa del gen INHBB como la molécula HLA-A24. Además se prepararon 293T transfectadas con la longitud completa de INHBB pero no HLA-A24 y 293T transfectadas con HLA-A24 y pulsadas con el péptido INHBB-10-305 para el control negativo.

[figura 5-2] La figura 5 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395), INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133), INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135), INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137) y INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426) muestran producción potente de IFN-gamma. "d" representa la capacidad de inducción de LTC de INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135). INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se estableció una línea y clon de LTC del pocillo positivo #2 mostrado en los pocillos recuadrados. El clon de LTC establecido generado contra el péptido demostró la actividad de LTC específica contra 293T transfectadas tanto con la longitud completa del gen INHBB como la molécula HLA-A24. Además se prepararon 293T transfectadas con la longitud completa de INHBB pero no HLA-A24 y 293T transfectadas con HLA-A24 y pulsadas con el péptido INHBB-10-180 para el control negativo. "e" representa la capacidad de inducción de LTC de INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137). INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se establecieron líneas de LTC del pocillo positivo #8 mostrado en los pocillos recuadrados en el panel superior y #2 mostrado en pocillos recuadrados en el panel inferior. La línea de LTC del pocillo #8 mostró la actividad LTC específica contra 293T transfectadas tanto con la longitud completa del gen INHBB como la molécula HLA-A24. Además se prepararon 293T transfectadas con la longitud completa de INHBB pero no HLA-A24 y 293T transfectadas con HLA-A24 y pulsadas con el péptido INHBB-10-40 para el control negativo. "f" representa la capacidad de inducción de LTC de INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426). INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #1 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo.

[figura 6-1] La figura 6 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186), KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178), KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194) y KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO: 174) muestran producción potente de IFN-gamma. "a" representa el ejemplo de péptidos negativos que no se podrían detectar capacidad de inducir LTC a pesar de posible actividad de unión con HLA. "b" representa la capacidad de inducción de LTC de KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186). KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma. El pocillo #5 mostrado en pocillos recuadrados en el panel derecho inferior demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. Además, la línea y el clon de LTC, que se establecieron del pocillo positivo #5 mostrado en pocillos recuadrados en el panel izquierdo superior, también demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. El clon de LTC establecido generado contra el epítipo demostró actividad LTC específica contra 24-LCL transfectadas con la longitud completa del gen KIF20A. Además, se preparó A24-LCL transfectada con el vector vacío para el control negativo. La actividad citotóxica del clon de LTC contra células tumorales Miapaca2 que expresan tanto KIF20A y HLA-A24 se midió mediante ensayo de liberación de Cr (CRA) y el clon de LTC tenía actividad citotóxica muy potente contra Miapaca2 (gráfico derecho inferior). Por otra parte, no mostró actividad citotóxica específica significativa contra PK59 que expresan KIF20A pero no HLA-A24. "c" representa la capacidad de inducción de LTC de KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178). KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma. El pocillo #3 y 4 mostrado en pocillos recuadrados en el panel izquierdo demostraron la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. Además, la línea de LTC, que se estableció del pocillo positivo #3 mostrado en pocillos recuadrados en el panel izquierdo, también demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. La línea de LTC establecida demostró alta actividad de LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen KIF20A como la molécula HLA-A24. Además, se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de KIF20A pero no HLA-A24 y COS7 transfectadas con HLA-A24 y pulsadas con el péptido KIF20A-9-621 para el control negativo.

[figura 6-2] La figura 6 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186), KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178), KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194) y KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO: 174) muestran producción potente de IFN-gamma. “d” representa la capacidad de inducción de LTC de KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194). KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y líneas de LTC que se establecieron del pocillo positivo #6 mostrado en los pocillos recuadrados en el panel izquierdo superior y #3 mostrado en pocillos recuadrados en el panel medio inferior demostraron la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. Además, el clon de LTC seleccionado de la línea de LTC del pocillo #6 por dilución limitante demostró actividad LTC específica contra las células diana. El clon de LTC establecido mostró actividad de LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen KIF20A como la molécula HLA-A24. Además, se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de KIF20A pero no HLA-A24, COS7 transfectadas con HLA-A24 y el gen URLC10 como sustituto para la longitud completa de KIF20A y COS7 transfectadas con HLA-A24 y pulsadas con el péptido KIF20A-10-308 para el control negativo. “e” representa la capacidad de inducción de LTC de KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO: 174). KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO: 174) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y líneas de LTC que se establecieron del pocillo positivo #2 mostrado en los pocillos recuadrados en el panel izquierdo superior y #6 mostrado en pocillos recuadrados en el panel medio inferior demostraron la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. Además, el clon de LTC seleccionado de la línea de LTC del pocillo #2 por dilución limitante demostró actividad LTC específica contra las células diana. La actividad citotóxica del clon de LTC contra las células tumorales, PK45P que expresan tanto KIF20A como HLA-A24 se midió mediante ensayo de liberación de Cr (CRA), y el clon de LTC tenía actividad citotóxica muy potente contra PK45P. Por otra parte, no mostró actividad citotóxica específica significativa contra PK59 que expresan KIF20A pero no HLA-A24.

[figura 7-1] La figura 7 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196), KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202), KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210), KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213), KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214), KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217) y KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223) muestran producción potente de IFN-gamma. “a” representa el ejemplo de péptidos negativos que no se podrían detectar capacidad de inducir LTC a pesar de posible actividad de unión con HLA. “b” representa la capacidad de inducción de LTC de KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196). KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #8 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. “c” representa la capacidad de inducción de LTC de KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202). KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #5 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. “d” representa la capacidad de inducción de LTC de KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210). KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de LTC que se establecieron del pocillo positivo #5 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. “e” representa la capacidad de inducción de LTC de KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213). KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #7 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo.

[figura 7-2] La figura 7 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196), KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202), KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210), KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213), KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214), KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217) y KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223) muestran producción potente de IFN-gamma. “f” representa la capacidad de inducción de LTC de KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214). KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las líneas y clon de LTC que se establecieron del pocillo positivo #4 mostrado en los pocillos recuadrados en el panel izquierdo superior y #5 mostrado en pocillos recuadrados en el panel medio, demostraron la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. Además, el clon de LTC seleccionado de la línea de LTC del pocillo #5 mediante dilución limitante demostró actividad LTC específica contra las células diana. La línea de LTC establecida del pocillo #4 mostró actividad LTC específica contra HEK293 transfectadas tanto con la longitud completa del gen KNTC2 como la molécula HLA-A24. Además, se prepararon HEK293 transfectadas con la longitud completa de KNTC2 pero no con HLA-A24, HEK293 transfectadas con HLA-A24 pero longitud completa de KNTC2 y HEK293 transfectadas con HLA-A24 y pulsadas con el péptido KNTC-9-309 para el control negativo. “g” representa la capacidad de inducción de LTC de KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217). KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #1 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. “h” representa la capacidad de inducción de LTC de KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223). KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de

IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #8 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo.

[figura 8-1] La figura 8 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO: 227), TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO: 233), TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228) y TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO: 254), muestran producción potente de IFN-gamma. "a" representa el ejemplo de péptidos negativos que no se podrían detectar capacidad de inducir LTC a pesar de posible actividad de unión con HLA. "b" representa la capacidad de inducción de LTC de TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO: 227). TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO: 227) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y dos clones de LTC que se establecieron del pocillo positivo #4 mostrado en los pocillos recuadrados, demostraron la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. El clon de LTC establecido mostró alta actividad LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen TTK como la molécula HLA-A02. Además, se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de TTK pero no HLA-A02, COS7 transfectadas con HLA-A02 pero no longitud completa de TTK y COS7 transfectadas con HA-A02 y pulsadas con el péptido TTK-9-547 para control negativo. "c" representa la capacidad de inducción de LTC de TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO: 233). TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO: 233) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y clones de LTC se establecieron del pocillo positivo #1 mostrados en los pocillos recuadrados. La línea de LTC establecida mostró alta actividad LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen TTK como la molécula HLA-A02. Además, se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de TTK pero no HLA-A02, y COS7 transfectadas con HLA-A02 y el gen HIG2 como sustituto para la longitud completa de TTK para control negativo.

[figura 8-2] La figura 8 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO: 227), TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO: 233), TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228) y TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO: 254), muestran producción potente de IFN-gamma. "d" representa la capacidad de inducción de LTC de TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228). TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y clones de LTC se establecieron del pocillo positivo #2 mostrados en los pocillos recuadrados. La línea de LTC establecida mostró alta actividad LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen TTK como la molécula HLA-A02. Además, se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de TTK pero no HLA-A02, COS7 transfectadas con HLA-A02 pero no longitud completa de TTK y COS7 transfectadas con HA-A02 y pulsadas con el péptido TTK-10-462 para control negativo.

[figura 8-3] La figura 8 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO: 227), TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO: 233), TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228) y TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO: 254), muestran producción potente de IFN-gamma. "e" representa la capacidad de inducción de LTC de TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO: 254). TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO: 254) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y tres clones de LTC se establecieron del pocillo positivo #8 mostrados en los pocillos recuadrados. El clon de LTC establecido mostró alta actividad LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con la longitud completa del gen TTK como la molécula HLA-A02. Además, se prepararon COS7 transfectadas con la longitud completa de TTK pero no HLA-A02, COS7 transfectadas con HLA-A02 pero no longitud completa de TTK y COS7 transfectadas con HA-A02 y pulsadas con el péptido TTK-9-547 para control negativo.

[figura 9-1] La figura 9 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que URLC10-A02-9-206 (SEQ ID NO: 271), URLC10-A02-9-212 (SEQ ID NO: 272) y URLC10-A02-10-211 (SEQ ID NO: 288) muestran producción potente de IFN-gamma. "a" representa el ejemplo de péptidos negativos que no se podrían detectar capacidad de inducir LTC a pesar de posible actividad de unión con HLA. "b" representa la capacidad de inducción de LTC de URLC10-A02-9-206 (SEQ ID NO: 271). URLC10-A02-9-206 (SEQ ID NO: 271) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #7 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. "c" representa la capacidad de inducción de LTC de URLC10-A02-9-212 (SEQ ID NO: 272). URLC10-A02-9-212 (SEQ ID NO: 272) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de LTC que se estableció del pocillo positivo #13 mostrado en los pocillos recuadrados, demostró la respuesta específica contra las células diana pulsadas con el péptido epítipo. "d" representa la capacidad de inducción de LTC de URLC10-A02-10-211 (SEQ ID NO: 288). URLC10-A02-10-211 (SEQ ID NO: 288) demostró potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y clones de LTC se establecieron del pocillo positivo #5 mostrado en los pocillos recuadrados.

[figura 9-2] La figura 9 representa los resultados del cribado de péptidos epítipo que, a su vez, demuestran que URLC10-A02-9-206 (SEQ ID NO: 271), URLC10-A02-9-212 (SEQ ID NO: 272) y URLC10-A02-10-211 (SEQ ID NO: 288) muestran producción potente de IFN-gamma. "Continuación de d" El clon de LTC establecido mostró alta actividad LTC específica contra COS7, Hek293 y 293T que se transfectaron tanto con la longitud completa del gen URLC10 como la molécula HLA-A02. Además, se prepararon COS7, Hek293 y 293T que se transfectaron con la longitud completa de URLC10 pero no HLA-A02 y COS7, Hek293 y 293T que se transfectaron con HLA-A02 y se

pulsaron el péptido URCL10-10-64 para el control negativo. En estas figuras “+” significa la diana pulsada con el péptido, “-” significa la diana sin pulsar con el péptido, “R” significa respondedor, “S” significa estimulador, “E” significa efector y “D” significa diana.

5 Descripción detallada de la invención

Las palabras “un”, “una”, “el” y “la” como se usan en el presente documento significan “al menos uno” a menos que se indique específicamente de otra manera.

10 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende el experto en la materia a la que pertenece esta invención.

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de dianas aplicables de inmunoterapia. La identificación de nuevos AAT, particularmente esos que inducen respuestas antitumorales potentes y específicas, garantiza el desarrollo adicional de la aplicación clínica de la estrategia de vacunación con péptidos en varios tipos de cáncer (Boon T et al., (1996) J Exp Med 183: 725-9; van der Bruggen P et al., (1991) Science 254: 1643-7; Brichard V et al., (1993) J Exp Med 178: 489-95; Kawakami Y et al., (1994) J Exp Med 180: 347-52; Shichijo S et al., (1998) J Exp Med 187:277-88; Chen YT et al., (1997) Proc.Natl.Acad. Sci.USA, 94: 1914-8; Harris CC, (1996) J Natl Cancer Inst 88:1442-55; Butterfield LH et al., (1999) Cancer Res 59:3134-42; Vissers IL et al., (1999) Cancer Res 59: 5554-9; van der Burg SH et al., (1996) J. Immunol 156:3308-14; Tanaka F et al., (1997) Cancer Res 57:4465-8; Fujie T et al., (1999) Int J Cancer 80:169-72; Kikuchi M et al., (1999) Int J Cancer 81 : 459-66; Oiso M et al., (1999) Int J Cancer 81:387-94). Puesto que con frecuencia los AAT no tienen inmunogenicidad, el descubrimiento de dianas ajustadas es un asunto extremadamente importante.

25 Como se ha indicado anteriormente,

CDH3 (No. de acceso de GenBank NM_001793; SEQ ID Nos.1, 2),
EPHA4 (No. de acceso de GenBank L36645; SEQ ID Nos.3, 4),
ECT2 (No. de acceso de GenBank AY376439; SEQ ID Nos.5, 6),
30 HIG2 (No. de acceso de GenBank NM_013332; SEQ ID Nos.7, 8)
INHBB (No. de acceso de GenBank NM_002193; SEQ ID Nos.9, 10),
KIF20A (No. de acceso de GenBank NM_005733; SEQ ID Nos.11, 12),
KNTC2 (No. de acceso de GenBank AF017790; SEQ ID Nos.13, 14),
TTK (No. de acceso de GenBank NM_003318; SEQ ID Nos.15, 16) y
35 URLC10 (No. de acceso de GenBank NM_017527; SEQ ID Nos.17, 18) se identificaron previamente como sobreexpresados en varios cánceres usando tecnologías de micromatriz de ADNc.

En el presente documento, se muestran que péptidos derivados de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10 son epítomos de AAT restringidos por HLA-A24 y HLA-A2, un alelo de HLA comúnmente encontrado en las poblaciones japonesa y blanca. Específicamente, usando sus afinidades de unión a HLA-A24 o HLA-A2, se identificaron candidatos de péptidos de unión a HLA-A24 o HLA-A2 derivados de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10. Después de la estimulación in vitro de células T por células dendríticas (CD) cargadas con estos péptidos, se establecieron con éxito LTC usando los siguientes péptidos.

45 CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO: 19),
CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO: 22),
CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30),
CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO: 34),
CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344),
50 CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO: 358),
EphA4-A24-9-453 (SEQ ID NO: 41),
EphA4-A24-9-5 (SEQ ID NO: 44),
EphA4-A24-9-869 (SEQ ID NO: 46),
EphA4-A24-9-420 (SEQ ID NO: 48),
55 EphA4-A24-10-24 (SEQ ID NO: 78),
EphA4-A02-9-501 (SEQ ID NO: 376),
EphA4-A02-9-165 (SEQ ID NO: 379),
ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80),
ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100),
60 ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101),
HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110),
HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111),
HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387),
HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112),
65 HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394),
HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO: 114),

HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116),
 HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117),
 HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121),
 INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395),
 5 INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133),
 INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135),
 INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137),
 INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426),
 KIF20A-A249-305 (SEQ ID NO: 174),
 10 KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178),
 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186),
 KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194),
 KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196),
 KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202),
 15 KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210),
 KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213),
 KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214),
 KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217),
 KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223),
 20 TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO: 227),
 TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228),
 TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO: 233),
 TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO: 254),
 URLC-A02-9-206 (SEQ ID NO: 271),
 25 URLC-A02-9-212 (SEQ ID NO: 272) y
 URLC-A02-10-211 (SEQ ID NO: 288).

Estos péptidos son péptidos epítomos de cada AAT restringidos por HLA-A24 o HLA-A2. Puesto que estos antígenos se sobreexpresan en la mayoría de los cánceres y están asociados con proliferación de células tumorales, encuentran utilidad como dianas inmunoterapéuticas contra cánceres. Los cánceres ejemplares incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.

Según esto, se divulgan métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres en un sujeto, tales métodos incluyen los pasos de administrar al sujeto un péptido inmunogénico de menos de aproximadamente 40 aminoácidos, con frecuencia de menos de aproximadamente 20 aminoácidos, habitualmente menos de 40 aproximadamente 15 aminoácidos y que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288.

De forma alternativa, el péptido inmunogénico puede tener una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288 en las que 1, 2 o varios (por ejemplo, hasta 5) aminoácidos se sustituyen, delecionan o añaden, siempre que el péptido variante resultante retenga la actividad inmunogénica (es decir, la capacidad de inducir LTC específicos para células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres).

El número de residuos que se va a sustituir, delecionar o añadir, generalmente es 5 aminoácidos o menos, preferiblemente 4 aminoácidos o menos, más preferiblemente 3 aminoácidos o menos, incluso más preferiblemente uno o dos aminoácidos. Los cánceres contemplados incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular. Además se divulgan métodos para prevenir la recaída posoperatoria de estas enfermedades mencionadas anteriormente.

Los péptidos variantes (es decir, los péptidos que tienen una secuencia de aminoácidos modificada mediante sustitución, delección o adición de uno, dos o varios residuos de aminoácidos a una secuencia original de aminoácidos) se sabe que retienen la actividad biológica original (Mark DF et al., (1984) Proc Natl Acad Sci USA 81: 5662-6; Zoller MT y Smith M, (1982) Nucleic Acids Res 10:6487-500; Dalbadie-McFarland G et al., (1982) Proc Natl Acad Sci USA 79: 6409-13). En el contexto de la presente invención, es preferible que la modificación de aminoácidos produzca conservación de las propiedades de la cadena lateral del aminoácido (un proceso conocido como sustitución conservadora de aminoácidos). Los ejemplos de propiedades de cadenas laterales de aminoácidos

incluyen aminoácidos hidrofóbicos (A, I, L, M, F, P, W, Y, V), aminoácidos hidrofílicos (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S, T) y las cadenas laterales que tienen los siguientes grupos funcionales o características en común: una cadena lateral alifática (G, A, V, L, I, P); una cadena lateral que contiene un grupo hidroxilo (S, T, Y); una cadena lateral que contiene un átomo de azufre (C, M); una cadena lateral que contiene ácido carboxílico y amida (D, N, E, Q); una

cadena lateral que contiene una base (R, K, H); y una cadena lateral que contiene un aromático (H, F, Y, W). Nótese que las letras entre paréntesis indican los códigos de una letra de los aminoácidos.

En formas de realización preferidas, el péptido inmunogénico es un nonapéptido (9-mero) o un decapeptido (10-mero).

También se divulga un método de inducir inmunidad antitumoral para una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, en un sujeto, tal método incluye los pasos de administrar al sujeto un péptido inmunogénico de la presente invención, es decir, uno que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288 o una variante del mismo (es decir, incluyendo 1, 2 o varias (por ejemplo, hasta 5) sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácidos) al sujeto en necesidad de ello. Los cánceres contemplados incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.

En el contexto de la presente invención, el sujeto es preferiblemente un mamífero. Los mamíferos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, por ejemplo, un ser humano, primate no humano, ratón, rata, perro, gato, caballo o vaca.

En la presente invención el péptido se puede administrar a un sujeto a través de un protocolo in vivo o ex vivo. Además, también se divulga el uso de un nonapéptido o decapeptido seleccionado de péptidos que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288 (y variantes de los mismos) para fabricar una composición inmunogénica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres. Los cánceres contemplados incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.

Los análisis de homología de los siguientes péptidos demuestran que no tienen homología significativa con los péptidos derivados de cualquier producto génico humano conocido.

CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO: 19),
 CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO: 22),
 CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30),
 CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO: 34),
 CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344),
 CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO: 358),
 EphA4-A24-9-453 (SEQ ID NO: 41),
 EphA4-A24-9-5 (SEQ ID NO: 44),
 EphA4-A24-9-869 (SEQ ID NO: 46),
 EphA4-A24-9-420 (SEQ ID NO: 48),
 EphA4-A24-10-24 (SEQ ID NO: 78),
 EphA4-A02-9-501 (SEQ ID NO: 376),
 EphA4-A02-9-165 (SEQ ID NO: 379),
 ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80),
 ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100),
 ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101),
 HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110),
 HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111),
 HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387),
 HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112),
 HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394),
 HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO: 114),
 HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116),
 HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117),
 HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121),

- INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395),
 INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133),
 INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135),
 INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137),
 5 INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426),
 KIF20A-A249-305 (SEQ ID NO: 174),
 KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178),
 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186),
 KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194),
 10 KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196),
 KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202),
 KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210),
 KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213),
 KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214),
 15 KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217),
 KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223),
 TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO: 227),
 TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228),
 TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO: 233),
 20 TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO: 254),
 URLC-A02-9-206 (SEQ ID NO: 271),
 URLC-A02-9-212 (SEQ ID NO: 272) y
 URLC-A02-10-211 (SEQ ID NO: 288).
- 25 Según esto, la posibilidad de respuestas inmunitarias desconocidas o indeseables con inmunoterapia contra estas moléculas se reduce significativamente.

Respecto a los antígenos HLA, los datos presentados aquí demuestran que los usos de antígenos de tipo A-24 o tipo A-2 (que se dice que se expresan altamente entre los japoneses) son favorables para obtener resultados
 30 eficaces. Los usos de subtipos tales como A-2402 y A-0201 son incluso más preferibles. Típicamente, en clínica, el tipo de antígeno HLA del paciente que requiere tratamiento se investiga por adelantado, lo que a su vez, permite la selección de péptidos apropiados que tienen niveles altos de afinidad de unión al antígeno del paciente, o que tienen inducibilidad de células T citotóxicas (LTC) por presentación de antígeno. Además, para obtener péptidos que tienen alta afinidad de unión e inducibilidad de LTC, se pueden realizar la sustitución, delección o adición de 1, 2 o varios
 35 (por ejemplo, hasta 5) aminoácidos basada en la secuencia de aminoácidos de los péptidos parciales de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10 naturales. En el presente documento, el término "varios" significa que se refiere a 5 o menos, más preferiblemente 3 o menos. Por otra parte, además de los péptidos que se muestran de forma natural, puesto que la regularidad de péptidos mostrados por unión a antígenos HLA ya se conoce (Kubo RT, et al., (1994) J. Immunol., 152, 3913-24; Rammensee HG, et al., (1995) Immunogenetics. 41:178-228; Kondo A, et al., (1995) J. Immunol. 155:4307-12), se pueden realizar modificaciones basadas en tal regularidad en los péptidos inmunogénicos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar favorablemente péptidos que poseen alta afinidad de unión a HLA-24 en los que el segundo aminoácido desde el extremo N se sustituye con
 40 fenilalanina, tirosina, metionina o triptófano. Asimismo, se pueden usar favorablemente péptidos cuyo aminoácido C-terminal se sustituye con fenilalanina, leucina, isoleucina, triptófano o metionina. Por otra parte, se pueden usar favorablemente péptidos con alta afinidad de unión a HLA-A2 en los que el segundo aminoácido desde el extremo N se sustituye con leucina o metionina, y péptidos cuyo aminoácido C-terminal se sustituye con valina o leucina. La sustitución se realiza no solo en los aminoácidos terminales sino también en la posición de potencial reconocimiento de TCR de péptidos. Varios estudios han demostrado que las sustituciones de aminoácidos en un péptido pueden ser igual o mejor que el original, por ejemplo CAP-1, p53⁽²⁶⁴⁻²⁷²⁾, Her-2/neu⁽³⁶⁹⁻³⁷⁷⁾ o gp100⁽²⁰⁹⁻¹¹⁷⁾ (Zaremba et al. Cancer Res. 57, 4570-4577, 1997, T. K. Hoffmann et al. J Immunol. (2002) 1 Feb;168(3):1338-47., S. O. Dionne et al. Cancer Immunol immunother. (2003) 52: 199-206 y S. O. Dionne et al. Cancer Immunology, Immunotherapy (2004) 53, 307-314). Además, se pueden añadir 1 o 2 aminoácidos al extremo N y/o extremo C del péptido.

55 Sin embargo, cuando la secuencia peptídica es idéntica a una parte de la secuencia de aminoácidos de una proteína endógena o exógena que tiene una función diferente, se pueden inducir efectos secundarios tales como trastornos autoinmunes o síntomas alérgicos contra sustancias específicas. Por tanto, es preferible evitar la situación en donde la secuencia inmunogénica coincide con la secuencia de aminoácidos de una proteína conocida. Esta situación se debe evitar realizando una búsqueda de homología usando bases de datos disponibles. Si las búsquedas de homología confirman que péptidos en los que 1, 2 o varios aminoácidos diferentes no existen en la naturaleza, entonces se puede evitar el peligro que las modificaciones de la secuencia de aminoácidos mencionada anteriormente que, por ejemplo, aumente la afinidad de unión con antígenos HLA, y/o aumente la inducibilidad de LTC.

65 Aunque se espera que los péptidos que tienen alta afinidad de unión a los antígenos HLA como se ha descrito anteriormente sean muy eficaces como vacunas contra cáncer, los péptidos candidatos, que se seleccionan según la presencia de alta afinidad de unión como un indicador, se deben examinar para la presencia real de inducibilidad

de LTC. La inducibilidad de LTC se puede confirmar rutinariamente induciendo células presentadoras de antígeno que tienen antígenos de MHC humanos (por ejemplo, linfocitos B, macrófagos y células dendríticas), o más específicamente células dendríticas derivadas de leucocitos mononucleares de sangre periférica humana, y, después de la estimulación con el péptido de interés, mezclando con células CD8 positivas y midiendo la actividad citotóxica contra las células diana. Como sistema de reacción, se pueden usar animales transgénicos producidos para que expresen un antígeno HLA humano (por ejemplo, los descritos en BenMohamed L, et al., (2000) Hum. Immunol.; 61(8):764-79 artículos relacionados, libros, Linkout). Por ejemplo, las células diana se pueden marcar radioactivamente con ⁵¹Cr y similares, y se puede calcular la actividad citotóxica a partir de la radioactividad liberada de las células diana. De forma alternativa, se puede examinar midiendo el IFN-gamma producido y liberado por LTC en presencia de células presentadoras de antígeno que tienen péptidos inmovilizados, y visualizar la zona de inhibición en el medio usando anticuerpos monoclonales anti-IFN-gamma.

Como resultado de examinar la inducibilidad de LTC de péptidos como se ha descrito anteriormente, se descubrió que esos péptidos que tienen alta afinidad de unión a un antígeno HLA no tienen necesariamente alta inducibilidad. Sin embargo, los nanopéptidos o decapeptidos seleccionados del grupo de péptidos que tienen las secuencias de aminoácidos indicadas por los siguientes péptidos mostraron inducibilidad de LTC particularmente alta.

CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO: 19),
 CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO: 22),
 CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30),
 CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO: 34),
 CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344),
 CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO: 358),
 EphA4-A24-9-453 (SEQ ID NO: 41),
 EphA4-A24-9-5 (SEQ ID NO: 44),
 EphA4-A24-9-869 (SEQ ID NO: 46),
 EphA4-A24-9-420 (SEQ ID NO: 48),
 EphA4-A24-10-24 (SEQ ID NO: 78),
 EphA4-A02-9-501 (SEQ ID NO: 376),
 EphA4-A02-9-165 (SEQ ID NO: 379),
 ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80),
 ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100),
 ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101),
 HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110),
 HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111),
 HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387),
 HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112),
 HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394),
 HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO: 114),
 HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116),
 HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117),
 HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121),
 INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395),
 INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133),
 INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135),
 INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137),
 INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426),
 KIF20A-A249-305 (SEQ ID NO: 174),
 KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178),
 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186),
 KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194),
 KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196),
 KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202),
 KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210),
 KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213),
 KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214),
 KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217),
 KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223),
 TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO: 227),
 TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228),
 TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO: 233),
 TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO: 254),
 URLC-A02-9-206 (SEQ ID NO: 271),
 URLC-A02-9-212 (SEQ ID NO: 272) y
 URLC-A02-10-211 (SEQ ID NO: 288).

Como se ha indicado anteriormente, se divulgan péptidos que tienen inducibilidad de células T citotóxicas, es decir los que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288 o una variante de los mismos (es decir, esos en los que se sustituyen, delecionan o añaden 1, 2 o varios aminoácidos).

Es preferible que las secuencias de aminoácidos compuestas de 9 o 10 aminoácidos indicadas en SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288 o una variante de las mismas no coincidan con una secuencia de aminoácidos asociada con otra proteína endógena.

En particular, la sustitución de aminoácido a leucina o metionina en el segundo aminoácido desde el extremo N, la sustitución de aminoácido a valina o leucina en el aminoácido C-terminal, y la adición de aminoácido de 1 o 2 aminoácidos en el extremo N y/o en el extremo C son ejemplos de variantes preferidas.

El experto en la materia reconocerá que además de las sustituciones y adiciones de aminoácidos, también se pueden usar fragmentos inmunológicamente activos de los péptidos en los métodos de la invención. Los métodos para determinar fragmentos activos se conocen bien en la técnica. Los clones de LTC obtenidos mediante estimulación por estos péptidos modificados pueden reconocer los péptidos originales y producir daño a células que expresan los péptidos originales.

Los péptidos de la presente invención se pueden preparar usando técnicas bien conocidas. Por ejemplo, los péptidos se pueden preparar sintéticamente, usando bien tecnología de ADN recombinante o síntesis química. Los péptidos de la presente invención se pueden sintetizar individualmente o como polipéptidos más largos compuestos de dos o más péptidos. Los péptidos de la presente invención preferiblemente están aislados, es decir, sustancialmente libres de otras proteínas naturales de la célula huésped y fragmentos de las mismas.

Los péptidos de la presente invención pueden contener modificaciones, tales como glicosilación, oxidación de cadenas laterales, o fosforilación; siempre que las modificaciones no destruyan la actividad biológica de los péptidos como se describe en el presente documento, es decir, la capacidad de unión a un antígeno HLA y de inducir LTC. Otras modificaciones incluyen la incorporación de D-aminoácidos u otros miméticos de aminoácidos que se pueden usar, por ejemplo, para aumentar la semivida en suero de los péptidos.

Además, se divulga un método de cribado para un péptido en el que 1, 2 o varios aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 o 223, dicho método comprende los pasos de:

- (a) confirmar homología de secuencia no significativa a la secuencia entera de 1, 2 o varios sustitutos de aminoácidos;
- (b) medir la inducibilidad de LTC del péptido sustituto candidato; y
- (c) seleccionar el péptido cuya inducibilidad de LTC es igual o mayor que la del péptido original.

Por ejemplo, se divulga un método de identificar un péptido que tiene una capacidad de inducir LTC contra células que expresan al menos un antígeno asociado a tumor, en donde el antígeno asociado a tumor es un antígeno seleccionado del grupo que consiste en CDH3, EPAA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10, dicho método comprende los pasos de:

- (i) proporcionar o generar al menos una secuencia candidata que consiste en una secuencia de aminoácidos modificada por sustitución, delección o adición de uno, dos o varios residuos de aminoácidos a una secuencia original de aminoácidos, en donde la secuencia original de aminoácidos se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 o 223;
- (ii) seleccionar la secuencia candidata que no tiene homología sustancial significativa con los péptidos derivados de cualquier producto génico humano diferente de dichos antígenos asociados a tumor;
- (iii) poner en contacto un péptido que consiste en la secuencia candidata seleccionada en el paso (ii) con células presentadoras de antígeno;
- (iv) poner en contacto las células presentadoras de antígeno del paso (iii) con células T para evaluar la capacidad del péptido para estimular las células T; y
- (v) identificar el péptido cuya inducibilidad de LTC es igual o mayor que la de un péptido que consiste en la secuencia original de aminoácidos.

Preferiblemente, el aminoácido se sustituye por un aminoácido diferente en el que las propiedades de la cadena lateral del aminoácido se conservan (un proceso conocido como sustitución conservadora de aminoácidos). Los ejemplos de propiedades de cadenas laterales de aminoácidos son aminoácidos hidrofóbicos (A, I, L, M, F, P, W, Y, V), aminoácidos hidrofílicos (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S, T) y las cadenas laterales que tienen los siguientes grupos

funcionales o características en común: una cadena lateral alifática (G, A, V, L, I, P); una cadena lateral que contiene un grupo hidroxilo (S, T, Y); una cadena lateral que contiene un átomo de azufre (C, M); una cadena lateral que contiene ácido carboxílico y amida (D, N, E, Q); una cadena lateral que contiene una base (R, K, H); y una cadena lateral que contiene un aromático (H, F, Y, W). Nótese que las letras entre paréntesis indican los códigos de una letra de los aminoácidos. En la presente invención, una homología significativa sustancial es, por ejemplo, más del 90%, preferiblemente del 95%, más preferiblemente del 99% o 100% de identidad con un producto génico humano conocido que se va a comparar.

Los péptidos divulgados en el presente documento se pueden preparar como una combinación, que incluye dos o más péptidos como se divulgan en el presente documento, para su uso como una vacuna para una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10; por ejemplo cánceres, tal vacuna induce LTC in vivo. Los cánceres contemplados incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular. Los péptidos pueden estar en una mezcla o se pueden conjugar entre sí usando técnicas estándar. Por ejemplo, los péptidos se pueden expresar como una única secuencia polipeptídica. Los péptidos en la combinación pueden ser iguales o diferentes.

Mediante la administración de los péptidos como se divulga en el presente documento, los péptidos se presentan en una alta densidad en los antígenos HLA de células presentadoras de antígeno que, a su vez, inducen LTC que específicamente reaccionan hacia el complejo formado entre el péptido presentado y el antígeno HLA. De forma alternativa, células presentadoras de antígeno que tienen inmovilizados los péptidos de esta invención en su superficie celular, obtenidas retirando células dendríticas de los sujetos, se pueden estimular por los péptidos de esta invención. La readministración de estas células a los respectivos sujetos induce LTC y, como resultado, se puede aumentar la agresividad hacia las células diana.

Más específicamente, se divulgan fármacos para el tratamiento y/o la prevención de proliferación, metástasis y similares, de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10; por ejemplo cánceres, que incluyen uno o más péptidos como se divulgan en el presente documento o un polinucleótido que codifica los péptidos. Los péptidos o polinucleótidos como se divulgan en el presente documento encuentran utilidad particular en el tratamiento de una enfermedad que se asocia a CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10; por ejemplo cánceres. Los cánceres contemplados incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.

Los péptidos de esta invención se pueden administrar a un sujeto directamente, como una composición farmacéutica que se ha formulado por métodos de formulación convencionales. En tales casos, además de los péptidos de esta invención, se pueden incluir soportes, excipientes y similares, que se usan habitualmente para fármacos según sea apropiado, sin limitaciones particulares. Las composiciones inmunogénicas como se divulgan en el presente documento se pueden usar para el tratamiento y la prevención de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10; por ejemplo cánceres. Los cánceres contemplados incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.

Las composiciones inmunogénicas para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10; por ejemplo cánceres, que incluye como principio activo uno o más péptidos como se divulgan en el presente documento, puede incluir además un adyuvante de modo que se pueda establecer la inmunidad celular eficazmente. De forma alternativa, se pueden administrar con otros principios activos, tales como agentes anticáncer.

Los cánceres contemplados incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular. Las formulaciones adecuadas incluyen gránulos. Los adyuvantes adecuados se describen en la bibliografía (Johnson AG. (1994) Clin. Microbiol. Rev., 7:277-89).

Los adyuvantes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, fosfato de aluminio, hidróxido de aluminio y alumbre. Además, se pueden usar convenientemente formulaciones de liposomas, formulaciones granulares en las que el fármaco está unido a bolas de unos pocos micrómetros, y formulaciones en las que un lípido está unido al péptido.

El método de administración puede ser oral, intradérmico, subcutáneo, inyección intravenosa, o similar, y puede incluir administración sistémica o administración local en la vecindad del tumor atacado.

La dosis del/de los péptido(s) de la invención se puede ajustar apropiadamente según la enfermedad que se va a tratar, la edad del paciente, peso, método de administración, y similares. Aunque la dosis es habitualmente de 0,001 mg a 1000 mg, preferiblemente de 0,01 mg a 100 mg, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg, preferiblemente administrada una vez en unos pocos días a pocos meses, el experto en la materia puede seleccionar fácilmente la dosis y método de administración apropiados ya que la selección y optimización de estos parámetros están dentro de las capacidades rutinarias.

La presente invención proporciona además vesículas intracelulares llamadas exosomas, que presentan complejos formados entre los péptidos de esta invención y antígenos HLA en su superficie. Los exosomas se pueden preparar, por ejemplo, usando los métodos descritos en detalle en la traducción japonesa publicada de la publicación internacional No. Hei 11-510507 y 2000-512161, y se preparan preferiblemente usando células presentadoras de antígeno obtenidas de sujetos que son dianas de tratamiento y/o prevención. Los exosomas de esta invención se pueden inocular como vacunas contra el cáncer, de forma similar a los péptidos de esta invención.

El tipo de antígenos HLA usados debe coincidir con el del sujeto que requiere tratamiento y/o prevención. Por ejemplo, en la población japonesa, HLA-A24 o HLA-A2, particularmente HLA-A2402 o HLA-A0201, es con frecuencia apropiado.

En algunas formas de realización, las composiciones de vacuna de la presente invención incluyen un componente que sensibiliza linfocitos T citotóxicos. Se han identificado lípidos como agentes que pueden sensibilizar LTC in vivo contra antígenos víricos. Por ejemplo, se pueden unir residuos de ácido palmítico a los grupos épsilon y alfa amino de un residuo de lisina y después unirlos a un péptido inmunogénico de la invención. El péptido lipidado se puede administrar después directamente, en una micela o partícula, incorporado en un liposoma o emulsionado en un adyuvante. Como otro ejemplo de un lípido que sensibiliza respuestas de LTC, se pueden usar lipoproteínas de *E. coli*, tal como tripalmitoil-S-glicerilcistililseril-serina (P3CSS) para sensibilizar LTC cuando se une covalentemente a un péptido apropiado (véase, por ejemplo, Deres K, et al., (1989) *Nature* 342:561-4).

Las composiciones inmunogénicas de la presente invención también pueden incluir ácidos nucleicos que codifican uno o más de los péptidos inmunogénicos divulgados en el presente documento. Véase, por ejemplo, Wolff JA et al., (1990) *Science* 247:1465-8; Patentes en los EE UU Nos. 5.580.859; 5.589.466; 5.804.566; 5.739.118; 5.736.524; 5.679.647; y documento WO 98/04720. Los ejemplos de tecnologías de administración basadas en ADN incluyen "ADN desnudo", administración facilitada (bupivacaína, polímeros, mediada por péptidos), complejos de lípidos catiónicos, y mediada por partículas ("cañón génico") o administración mediada por presión (véase, por ejemplo, la patente en EE UU No. 5.922.687).

Los péptidos inmunogénicos de la invención también se pueden expresar mediante vectores víricos o bacterianos. Los ejemplos de vectores de expresión adecuados incluyen huéspedes víricos atenuados, tal como vaccinia o viruela aviar. Este planteamiento implica el uso del virus vaccinia, por ejemplo, como un vector para expresar secuencias de nucleótidos que codifican el péptido. Tras la introducción en un huésped, el virus vaccinia recombinante expresa el péptido inmunogénico, y de esta manera induce una respuesta inmunitaria. Los vectores vaccinia y métodos útiles en protocolos de inmunización se describen en, por ejemplo, la patente en EE UU No. 4.722.848. Otro vector adecuado es BCG (bacilo Calmette Guérin). Los vectores BCG se describen en Stover CK, et al., (1991) *Nature* 351:456-60. En la técnica se conocen una amplia variedad de otros vectores útiles para la administración terapéutica o inmunización, por ejemplo, vectores de virus adenoasociados, vectores de *Salmonella typhi*, vectores de la toxina del carbunco detoxificada, y similares. Véase, por ejemplo, Shata MT, et al., (2000) *Mol. Med. Today* 6:66-71; Shedlock DJ y Weiner DB., et al., (2000) *J. Leukoc. Biol.* 68:793-806; y Hipp JD, et al., (2000) *In Vivo* 14:571-85.

La presente invención también proporciona métodos in vitro de inducir células presentadoras de antígeno usando uno o más péptidos de esta invención. Las células presentadoras de antígeno se pueden inducir mediante inducción de células dendríticas de monocitos de sangre periférica y después poniéndolas en contacto (estimulándolas) con uno o más péptidos de esta invención in vitro, ex vivo o in vivo. En el presente documento se divulga que cuando se administran péptidos de la presente invención a los sujetos, las células presentadoras de antígeno que tienen los péptidos de la invención inmovilizados sobre ellas se inducen en el cuerpo del sujeto. De forma alternativa, se divulga que después de inmovilizar los péptidos de esta invención a las células presentadoras de antígeno, las células se pueden administrar al sujeto como una vacuna. Por ejemplo, la administración ex vivo puede incluir los pasos de:

- a: recoger células presentadoras de antígeno de un sujeto, y
- b: poner en contacto las células presentadoras de antígeno del paso a con el péptido de la presente invención.

De forma alternativa, según la presente divulgación, se proporciona el uso de los péptidos de esta invención para la fabricación de una composición farmacéutica que induce células presentadoras de antígeno. Además, se divulga el

péptido de la presente invención para inducir células presentadoras de antígeno. Se divulga que las células presentadoras de antígeno obtenidas mediante el paso b se pueden administrar al sujeto como una vacuna.

Esta invención también proporciona un método para inducir células presentadoras de antígeno que tienen un alto nivel de inducibilidad de células T citotóxicas, en que el método incluye el paso de transferir genes compuestos de polinucleótido(s) que codifica(n) uno o más péptidos de esta invención a células presentadoras de antígeno in vitro. Los genes introducidos pueden estar en forma de ADN o ARN. Para el método de introducción, sin limitaciones particulares, se pueden usar adecuadamente varios métodos convencionalmente realizados en este campo, tales como lipofección, electroporación y método del fosfato de calcio. Más específicamente, la transfección se puede realizar como se describe en Reeves ME, et al., (1996) Cancer Res., 56:5672-7; Butterfield LH, et al., (1998) J. Immunol., 161:5607-13; Boczkowski D, et al., (1996) J. Exp. Med., 184:465-72; traducción japonesa publicada de la publicación internacional No. 2000-509281. Transfiriendo el gen a células presentadoras de antígeno, el gen experimenta transcripción, traducción, y similares en la célula, y después la proteína obtenida se procesa mediante MHC de clase I o clase II, y sigue a través de un ruta de presentación para presentar péptidos parciales.

La presente invención proporciona además métodos para inducir LTC usando uno o más péptidos de esta invención. Se divulga que cuando se administran a un sujeto los péptidos de esta invención, se inducen LTC en cuerpo del sujeto, y la fuerza del sistema inmunitario que se dirige a las células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, células cancerosas en los tejidos tumorales, por tanto aumenta.

Los cánceres contemplados incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular. De forma alternativa, se divulga que los péptidos de la presente invención se pueden usar en el contexto de un método terapéutico ex vivo, en el que células presentadoras de antígeno derivadas del sujeto y células CD8 positivas o leucocitos mononucleares de sangre periférica se ponen en contacto (estimulan) con uno o más péptidos de esta invención in vitro y, después de inducir LTC, las células se devuelven al sujeto, por ejemplo, el método puede incluir los pasos de:

a: recoger células presentadoras de antígeno de un sujeto,
b: poner en contacto las células presentadoras de antígeno del paso a con el péptido de la presente invención,
c: mezclar las células presentadoras de antígeno del paso b con células T CD⁸⁺ y cocultivar de modo que se induzcan células T citotóxicas, y
d: recoger las células T CD⁸⁺ del cocultivo del paso c.

De forma alternativa, según la presente divulgación, se proporciona el uso de los péptidos de esta invención para la fabricación de una composición farmacéutica que induce LTC. Además, se divulga el péptido de la invención para inducir LTC. Se divulga que las células T CD⁸⁺ que tienen actividad citotóxica obtenidas mediante el paso d se pueden administrar al sujeto como una vacuna.

La presente invención proporciona además células T citotóxicas aisladas inducidas usando los péptidos de esta invención. Las células T citotóxicas, inducidas por estimulación con una célula presentadora de antígeno que presenta uno o más péptidos de esta invención, preferiblemente derivan de sujetos que son dianas de tratamiento y/o prevención, y se pueden administrar solas o en combinación con otros fármacos, incluyendo uno o más péptidos de esta invención o exosomas que tienen actividad antitumoral. Las células T citotóxicas obtenidas actúan específicamente contra células diana que presentan los péptidos de esta invención, o preferiblemente el/los mismo(s) péptido(s) usado(s) para la inducción. Las células diana pueden ser células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10 endógenamente, o células que se transfectan con los genes CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10. Las células que presentan los péptidos de esta invención en la superficie celular, debido a la estimulación con estos péptidos, también se pueden convertir en dianas de ataque.

La presente invención también proporciona células presentadoras de antígeno que presentan complejos formados entre antígenos HLA y uno o más péptidos de esta invención. Se divulga que las células presentadoras de antígeno, obtenidas mediante contacto con los péptidos de esta invención o los nucleótidos que codifican tales péptidos, derivan preferiblemente de sujetos que son diana de tratamiento y/o prevención, y se pueden administrar como vacunas, solas o en combinación con otros fármacos, incluyendo los péptidos, exosomas o células T citotóxicas de la presente invención.

También se divulga una composición compuesta de ácidos nucleicos que codifican polipéptidos que son capaces de formar una subunidad de un receptor de célula T (TCR), y métodos de usar la misma. Las subunidades de TCR tienen la capacidad de formar TCR que confieren especificidad a las células T para células tumorales que presentan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10. Usando el método conocido en la técnica, se pueden identificar los ácidos nucleicos de las cadenas alfa y beta de las subunidades de TCR de los LTC inducidos

con uno o más péptidos de esta invención (documento WO2007/032255 y Morgan et al., J Immunol, 171, 3288 (2003)). Los TCR derivados preferiblemente se unen a células que presentan el péptido CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10 con gran avidez, y opcionalmente median la destrucción eficaz de células diana que presentan el péptido CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10 in vivo e in vitro.

Los ácidos nucleicos que codifican las subunidades de TCR se pueden incorporar en vectores adecuados, por ejemplo, vectores retrovíricos. Estos vectores se conocen bien en la técnica. Los ácidos nucleicos o los vectores que los contienen útilmente se pueden transferir a una célula T, célula T que es preferiblemente de un paciente. Ventajosamente, se divulga una composición lista para usar que permite la modificación rápida de las propias células T de un paciente (o las de otro mamífero) para producir rápida y fácilmente células T modificadas que tienen excelentes propiedades de destrucción de células cancerosas.

Además, se divulgan LTC que se preparan mediante transducción con los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de las subunidades del TCR que se unen al péptido CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10, por ejemplo, SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288 en el contexto de HLA-A24 o HLA-A2. Los LTC transducidos son capaces de retorno dirigido hacia células cancerosas in vivo, y se expanden por métodos de cultivo bien conocidos in vitro (por ejemplo, Kawakami et al., J Immunol., 142, 3452-3461 (1989)). Las células T de la invención se pueden usar para formar una composición inmunogénica útil en el tratamiento o la prevención de cáncer en un paciente en necesidad de terapia o protección (documento WO2006/031221).

En el contexto de la presente invención, el término "vacuna" (también denominada una composición inmunogénica) se refiere a una sustancia que induce inmunidad antitumoral o suprime cánceres tras la inoculación en animales. Según la presente divulgación, se sugirió que los polipéptidos que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 o 223 eran péptidos epítopos restringidos a HLA-A24 y se sugirió que los de SEQ ID NO: 376, 379, 114, 116, 117, 121, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288 eran péptidos epítopo restringidos a HLA-A2 que podían inducir una respuesta inmunitaria potente y específica contra células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, células cancerosas que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10. Los cánceres contemplados incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.

Por tanto, se divulga un método de inducir inmunidad antitumoral usando polipéptidos que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288 o una variante de las mismas (es decir, incluyendo 1, 2 o varias (por ejemplo, hasta 5) sustituciones, delecciones o adiciones de aminoácidos). En general la inmunidad antitumoral incluye respuestas inmunitarias tal como sigue:

- una inducción de linfocitos T citotóxicos contra tumores que contienen células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10,
- una inducción de anticuerpos que reconocen tumores que contienen células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, y
- una inducción de producción de citoquinas antitumorales.

Por tanto, cuando un cierto péptido induce cualquiera de estas respuestas inmunitarias tras la inoculación en un animal, se decide que el péptido tiene efecto inductor de inmunidad antitumoral. La inducción de la inmunidad antitumoral por un péptido se puede detectar observando in vivo o in vitro la respuesta del sistema inmunitario en el huésped contra el péptido.

Por ejemplo, se conoce bien un método para detectar la inducción de linfocitos T citotóxicos. Una sustancia exógena que entra en el cuerpo vivo se presenta a las células T y las células B mediante la acción de células presentadoras de antígeno (CPA). Las células T que responden al antígeno presentado por las CPA de forma específica de antígeno se diferencian a células T citotóxicas (también denominadas linfocitos T citotóxicos o LTC) debido a la estimulación por el antígeno, y después proliferan; este proceso se denomina en el presente documento como "activación" de células T. Por tanto, la inducción de LTC por un cierto péptido se puede evaluar presentando el péptido a una célula T por CPA, y detectando la inducción de LTC. Además, las CPA tienen el efecto de activar células T CD4+, células T CD8+, macrófagos, eosinófilos y células NK. Puesto que las células T CD4+ también son importantes en la inmunidad antitumoral, la acción inductora de inmunidad antitumoral del péptido se puede evaluar usando el efecto de activación de estas células como indicadores.

Un método para evaluar la acción inductora de LTC usando células dendríticas (CD) como CPA se conoce bien en la técnica. CD es una CPA representativa que tiene la acción inductora de LTC más fuerte entre las CPA. En este método, el polipéptido de prueba inicialmente se pone en contacto con una CD y después esta CD se pone en contacto con células T. La detección de células T que tienen efectos citotóxicos contra las células de interés después del contacto con CD muestra que el polipéptido de prueba tiene actividad de inducción de células T citotóxicas. La actividad de LTC contra tumores se puede detectar, por ejemplo, usando la lisis de células tumorales marcadas con ⁵¹Cr como el indicador. De forma alternativa, se sabe bien evaluar el grado de daño a células tumorales usando la actividad de captación de 3H-timidina o liberación de LDH (lactosa deshidrogenasa) como el indicador. Además, también se puede examinar midiendo el IFN-gamma producido y liberado por LTC en presencia que tienen péptidos inmovilizados visualizando usando anticuerpos anti-IFN-gamma, tal como un ensayo ELISPOT.

Aparte de CD, también se pueden usar células mononucleares de sangre periférica (PBMC) como la CPA. Se describe que la inducción de LTC aumenta cultivando PBMC en presencia de GM-CSF e IL-4. De forma similar, se ha mostrado que los LTC se inducen cultivando PBMC en presencia de hemocianina de lapa californiana (KLH) e IL-7.

Los polipéptidos de prueba que se confirma poseen actividad inductora de LTC por estos métodos son polipéptidos que tienen efecto de activación de CD y posterior actividad inductora de LTC. Por tanto, los polipéptidos que inducen LTC contra células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10 son útiles como vacunas contra enfermedades asociadas con CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres. Además, las CPA que han adquirido la capacidad de inducir LTC contra una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, poniéndolas en contacto con los polipéptidos son útiles como vacunas contra la enfermedad. Además, LTC que han adquirido citotoxicidad debido a la presentación de los antígenos polipeptídicos por CPA también se pueden usar como vacunas contra una enfermedad que se asocia con CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, usando inmunidad antitumoral debida a CPA y LTC, se denominan inmunoterapia celular. Los cánceres contemplados incluyen, pero no están limitados a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.

Generalmente, cuando se usa un polipéptido para inmunoterapia celular, la eficacia de la inducción de LTC se puede aumentar combinando una pluralidad de polipéptidos que tienen diferentes estructuras y poniéndolos en contacto con CD. Por tanto, cuando se estimula CD con fragmentos de proteínas, es ventajoso usar una mezcla de múltiples tipos de fragmentos.

La inducción de inmunidad antitumoral por un polipéptido se puede confirmar adicionalmente observando la inducción de producción de anticuerpos contra tumores. Por ejemplo, cuando se inducen anticuerpos contra un polipéptido en un animal de laboratorio inmunizado con el polipéptido, y cuando se suprime el crecimiento, proliferación y/o metástasis de las células tumorales por esos anticuerpos, se determina que los polipéptidos inducen inmunidad antitumoral.

La inmunidad antitumoral se puede inducir administrando una vacuna como se divulga en el presente documento, y la inducción de inmunidad antitumoral permite el tratamiento y la prevención de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres. La terapia contra o la prevención del inicio de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, puede incluir la inhibición del crecimiento de células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, células cancerosas, involución de estas células y supresión de la aparición de estas células, por ejemplo, células cancerosas. La disminución en la mortalidad de individuos que tienen una enfermedad que se asocia a CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, la disminución de los marcadores de la enfermedad en sangre, alivio de síntomas detectables que acompañan a la enfermedad y similares también se incluyen en la terapia o prevención de la enfermedad, por ejemplo, cánceres. Tales efectos terapéuticos y preventivos son preferiblemente estadísticamente significativos, por ejemplo, observados a un nivel de significación del 5% o menos, en donde el efecto terapéutico o preventivo de una vacuna contra una enfermedad que se asocia a CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, se compara con un control sin administración de vacuna. Por ejemplo, se pueden usar, la prueba de la t de Student, la prueba U de Mann-Whitney o ANOVA para determinar la significación estadística.

En eso se divulga un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, los compuestos o composiciones terapéuticas se pueden administrar profiláctica o terapéuticamente a sujetos que padecen o en riesgo de (o susceptibles de) desarrollar la enfermedad. Tales sujetos se pueden identificar usando métodos clínicos estándar. En el contexto de la presente invención, la administración profiláctica se produce antes de la manifestación de síntomas clínicos evidentes de la enfermedad, de modo que se previene una enfermedad o trastorno o de forma

alternativa se retrasa su progresión. En el contexto del campo de la medicina, el término “prevenir” abarca cualquier actividad que reduce la carga de mortalidad o morbilidad de una enfermedad. La prevención puede ocurrir a niveles de prevención primaria, secundaria o terciaria. Mientras que la prevención primaria evita el desarrollo de una enfermedad, los niveles secundario y terciario de prevención, abarcan actividades dirigidas a prevenir la progresión de una enfermedad y el surgimiento de síntomas así como la reducción del impacto negativo de una enfermedad ya establecida restableciendo función y reduciendo las complicaciones de la enfermedad.

En el contexto del tratamiento del cáncer, el término “eficaz” se refiere a un tratamiento que produce una disminución en tamaño, prevalencia o potencial metastásico del cáncer en un sujeto. Cuando se aplica un tratamiento profilácticamente, “eficaz” significa que el tratamiento retrasa o previene la aparición de no cáncer o alivia un síntoma del cáncer. La evaluación del cáncer se puede hacer usando protocolos clínicos estándar. Además, la eficacia de un tratamiento se puede determinar en asociación con cualquier método conocido para diagnosticar o tratar el cáncer. Por ejemplo, el cáncer se puede diagnosticar histopatológicamente o identificando anomalías sintomáticas.

El péptido mencionado anteriormente, que tiene actividad inmunológica, o un polinucleótido o vector que codifica tal péptido, se puede combinar con un adyuvante. Un adyuvante se refiere a un compuesto que aumenta la respuesta inmunitaria contra el péptido cuando se administra junto (o sucesivamente) con el péptido que tiene actividad inmunológica. Los ejemplos de adyuvantes adecuados incluyen la toxina del cólera, toxina de salmonella, alumbre y similares, pero no están limitados a los mismos. Además, una vacuna de esta invención se puede combinar apropiadamente con un soporte farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales soportes son agua esterilizada, solución salina fisiológica, tampón fosfato, líquido de cultivo y similares. Además, la vacuna puede contener según sea necesario, estabilizantes, suspensiones, conservantes, tensioactivos y similares. La vacuna se administra sistémica o localmente. La administración de la vacuna se puede realizar mediante administración única o reforzada por múltiples administraciones.

Cuando se usan CPA o LTC como la vacuna como se divulga en el presente documento, se puede tratar o prevenir una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, por ejemplo, mediante el método ex vivo. Más específicamente, se recogen PBMC del sujeto que recibe tratamiento o prevención, se ponen en contacto ex vivo con un péptido de la presente invención. Después de la inducción de CPA o LTC, las células se pueden administrar al sujeto. También se puede inducir la CPA introduciendo un vector que codifica el péptido en PBMC ex vivo. Las CPA o LTC inducidos in vitro se pueden clonar antes de la administración. Al clonar y hacer crecer células que tienen alta actividad de dañar células diana, la inmunoterapia celular se puede realizar más eficazmente. Además, las CPA y LTC aislados de esta manera se pueden usar para inmunoterapia celular no solo contra individuos de los que derivan las células, sino también contra tipos similares de enfermedades en otros individuos.

Se describen aspectos de la presente invención en los siguientes ejemplos, que se presentan solo para ilustrar la presente invención y para ayudar al experto en la materia en hacer y usar la misma. No se pretende de ninguna manera que los ejemplos limiten de otra forma el ámbito de la invención.

Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o prueba de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados.

Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se ejemplifica, pero no restringe, mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, los materiales, métodos y similares descritos en el presente documento solo ilustran aspectos de la invención y no se pretende en modo alguno que limiten el ámbito de la presente invención. Como tal, los materiales, métodos y tales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o ensayo de la presente invención.

Materiales y Métodos

Líneas celulares

Células A24-LCL (HLA-A24), línea celular linfoblastoide B humana, se estableció transformando con el virus de Epstein-Barr. Las células T2, COS7, A498, Caki-2 y HEK 293 se compraron de la ATCC. Caki-1 y MIA-PaCa2 se compraron de JCRB. PK-45P, PK-59, TE-5 y TE-6 se compraron de TKG. 293 T se compró de GenHunter.

Selección de candidatos de péptidos derivados de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10

Se predijeron péptidos 9-meros y 10-meros derivados de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10 que se unen a la molécula HLA-A*2402 o HLA-A*0201 usando el software de predicción de unión "BIMAS" (http://bimas.dcrt.nih.gov/cgi-bin/molbio/ken_parker_comboform) (Parker KC, et al., (1994) J

Immunol.;152(1):163-75; Kuzushima K, et al., (2001) Blood.;98(6):1872-81). Estos péptidos fueron sintetizados por Sigma (Sapporo, Japón) según el método de síntesis en fase sólida estándar y purificados mediante HPLC de fase reversa. La pureza (>90%) y la identidad de los péptidos se determinaron por HPLC analítica y análisis de espectrometría de masas, respectivamente. Los péptidos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a 20 mg/ml y se almacenaron a -80 grados C.

Inducción de LTC in vitro

Se usaron células dendríticas derivadas de monocitos (CD) como células presentadoras de antígeno (CPA) para inducir respuestas LTC contra los péptidos presentados en HLA. Las CD se generaron in vitro como se describe en otro lugar (Nukaya I et al., (1999) Int. J. Cancer 80, 92-7, Tsai V et al., (1997) J. Immunol 158:1796-802). Brevemente, células mononucleares de sangre periférica (PBMC) aisladas de un voluntario normal (HLA-A*2402 y/o HLA-A*0201) por solución de Ficoll-Paque (Pharmacia) se separaron por adherencia a una botella de cultivo de células de plástico (Becton Dickinson) de modo que se enriquecieran para la fracción de monocitos. La población enriquecida en monocitos se cultivó en presencia de 1000 U/ml de GM-CSF (Genzyme) y 1000 U/ml de IL-4 (Genzyme) en AIM-V (Invitrogen) que contenía suero autólogo inactivado por calor al 2% (SA). Después de 7 días en cultivo, las CD generadas con citoquinas se pulsaron con 20 micro g/ml de péptidos sintetizados en presencia de 3 micro g/ml de beta 2-microglobulina durante 4 horas a 20 grados C en AIM-V. Estas CD pulsadas con péptidos se inactivaron después mediante MMC (30 micro g/ml durante 30 min) y se mezclaron a una relación 1:20 con células T CD8⁺ autólogas, obtenidas por selección positiva con Dynabeads M-450 CD8 (Dyna) y DETACHa BEAD™ (Dyna). Estos cultivos se pusieron en placas de 48 pocillos (Corning); cada pocillo contenía 1,5x10⁴ CD pulsadas con péptido, 3x10⁵ células T CD8⁺ y 10 ng/ml de IL-7 (Genzyme) en 0,5 ml de AIM-V/SA al 2%. Tres días después, estos cultivos se suplementaron con IL-2 (CHIRON) a una concentración final de 20 UI/ml. El día 7 y 14, las células T se reestimularon adicionalmente con CD autólogas pulsadas con péptidos. Las CD se prepararon cada vez de la misma manera descrita anteriormente. Se probó LTC contra células A24-LCL pulsadas con péptido o células T2 después de la 3ª ronda de estimulación con péptido el día 21.

Procedimiento de expansión de LTC

Los LTC se expandieron en cultivo usando el método similar al descrito por Riddell SR, et al., (Walter EA et al., (1995) N Engl J Med 333:1038-44; Riddell SR, et al., (1996) Nature Med. 2:216-23). Se resuspendieron un total de 5x10⁴ LTC en 25 ml de AIM-V/SA al 5% con dos tipos de líneas celulares linfoblastoides B humanas, inactivadas por MMC, en presencia de 40 ng/ml de anticuerpo monoclonal anti-CD3 (Pharmingen). Un día después de iniciar los cultivos, se añadieron 120 UI/ml de IL-2 a los cultivos. Los cultivos se alimentaron con AIM-V/SA al 5% reciente que contenía 30 UI/ml de IL-2 los días 5, 8 y 11.

Establecimiento de clones de LTC

Se hicieron diluciones para tener 0,3, 1 y 3 LTC/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos de fondo redondeado (Nalge Nunc International). Los LTC se cultivaron con 7x10⁴ células/pocillo de 2 tipos de líneas celulares linfoblastoides B humanas, 30 ng/ml de anticuerpo monoclonal anti-CD3 y 125 U/ml de IL-2 en un total de 150 micro l/pocillo de AIM-V que contenía SA al 5%. Se añadieron al medio 50 micro l/pocillo de IL-2 10 días después de modo que la IL-2 fuera 125 U/ml en la concentración final. Se probó la actividad LTC de los LTC el 14º día, y los clones de LTC se expandieron usando el mismo método anterior.

Actividad LTC específica

Para examinar la actividad LTC específica, se realizaron ensayo ELISPOT de IFN-gamma y ensayo ELISA de IFN-gamma.

Brevemente, se prepararon células A-24-LCL o T2 pulsadas con péptido (1x10⁴/pocillo) como células estimuladoras. Se usaron células cultivadas en 48 pocillos o clones de LTC después de dilución limitante como células respondedoras. Se realizaron ensayo ELISPOT de IFN-gamma y ensayo ELISA de IFN-gamma según el procedimiento de fabricación.

Establecimiento de células que expresan enérgicamente uno o ambos de los genes diana y HLA-A02 o HLA-A24

Se amplificó el ADNc que codifica un marco abierto de lectura de los genes diana o HLA-A02 o HLA-A24 por PCR. El producto amplificado por PCR se clonó en el vector pcNDA3.1 myc-His (Invitrogen). Los plásmidos se transfectaron en las células diana, línea celular humana nula para HLA-A02 y HLA-A24 COS7 o 293T usando lipofectamina (Invitrogen) según los procedimientos recomendados por el fabricante. De forma alternativa, se transfectaron los plásmidos que contenían los genes diana en A24-LCL por electroporación usando GenePulserII (BioRad). Brevemente, se pulsaron 2,5x10⁶ células A24-LCL con 10 µg de plásmido a 140V y 1000 micro F. Después de 2 días de la transfección, las células transfectadas se trataron con solución de disociación de células y se usaron como las células diana para el ensayo de actividad LTC.

Ensayo de citotoxicidad

La actividad citotóxica se evaluó mediante un ensayo de liberación de ^{51}Cr de cuatro horas. Las células diana se pulsaron con una concentración de 20 micro g/ml de péptido durante la noche. Las células diana se marcaron con 100 micro Ci de $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ a 37 grados C durante una hora, y después se lavaron tres veces con RPMI1640. Las células diana (1×10^4 /100 micro l) y 100 micro l de células efectoras a varios números con un volumen total de 200 micro l se colocaron en una placa de microtitulación de 96 pocillos de fondo redondeado (Corning) y se cultivaron a 37 grados C en un incubador de CO_2 durante cuatro horas. Después de cultivar, se recogieron 100 micro l del sobrenadante de cada pocillo, y se midió la radioactividad usando un contador gamma. La liberación espontánea fue la radioactividad de las células diana con medio en ausencia de células efectoras, y la liberación máxima fue la radioactividad de las células efectoras con HCl 1 M.

El porcentaje de citotoxicidad específica se determinó calculando con la siguiente fórmula:

% de lisis específica = [(liberación experimental - liberación espontánea) / (liberación máxima - liberación espontánea)] x 100.

ResultadosExpresión aumentada de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10 en cánceres

Los datos del perfil de expresión génica global obtenidos de varios cánceres usando micromatriz de ADNc reveló que la expresión de los siguientes genes estaba elevada.

CDH3 (No. de acceso de GenBank NM_001793; SEQ ID Nos.1, 2),
 EPHA4 (No. de acceso de GenBank L36645; SEQ ID Nos.3, 4),
 ECT2 (No. de acceso de GenBank AY376439; SEQ ID Nos.5, 6),
 HIG2 (No. de acceso de GenBank NM_013332; SEQ ID Nos.7, 8)
 INHBB (No. de acceso de GenBank NM_002193; SEQ ID Nos.9, 10),
 KIF20A (No. de acceso de GenBank NM_005733; SEQ ID Nos.11, 12),
 KNTC2 (No. de acceso de GenBank AF017790; SEQ ID Nos.13, 14),
 TTK (No. de acceso de GenBank NM_003318; SEQ ID Nos.15, 16) y
 URLC10 (No. de acceso de GenBank NM_017527; SEQ ID Nos.17, 18).

La expresión de CDH3 estaba fuertemente elevada en los siguientes cánceres en comparación con el tejido normal correspondiente
 26 de 34 cánceres de vejiga,
 17 de 19 cánceres cervicales
 19 de 19 carcinomas colangiocelulares,
 30 de 34 cánceres colorrectales,
 20 de 21 endometriosis,
 13 de 20 cánceres gástricos,
 7 de 8 cánceres gástricos de tipo difuso,
 36 de 37 NSCLC,
 16 de 16 cánceres pancreáticos,
 21 de 21 tumores de tejidos blandos y
 10 de 10 tumores testiculares.

La expresión de EPHA4 estaba consistentemente elevada en los siguientes cánceres en comparación con el tejido normal correspondiente
 14 de 34 cánceres de vejiga,
 8 de 14 cánceres cervicales,
 10 de 25 carcinomas colangiocelulares,
 5 de 15 endometriosis,
 5 de 8 cánceres gástricos de tipo difuso,
 5 de 5 cánceres de ovario,
 14 de 14 cánceres pancreáticos,
 20 de 51 cánceres de próstata y
 14 de 23 tumores de tejidos blandos.

La expresión de ECT2 estaba consistentemente elevada en los siguientes cánceres en comparación con el tejido normal correspondiente
 17 de 19 cánceres de vejiga,
 5 de 12 cánceres de mama,
 14 de 14 cánceres cervicales,
 13 de 13 carcinomas colangiocelulares,

- 5 de 5 LMC,
7 de 8 cánceres colorrectales,
12 de 16 cánceres esofágicos,
6 de 16 NSCLC,
5 8 de 10 linfomas,
1 de 1 cáncer pancreático,
10 de 13 cánceres de próstata,
3 de 6 carcinomas renales y
12 de 13 cánceres SCLC.
- 10 La expresión de HIG2 estaba consistentemente elevada en 19 de 20 cánceres renales y 7 de 9 tumores de tejidos blandos en comparación con el tejido normal correspondiente.
- 15 La expresión de INHBB estaba consistentemente elevada en los siguientes cánceres en comparación con el tejido normal correspondiente
10 de 21 carcinomas colangiocelulares,
12 de 12 cánceres esofágicos,
10 de 13 NSCLC,
22 de 24 carcinomas renales,
20 8 de 14 cánceres SCLC y
45 de 49 tumores de tejidos blandos.
- 25 La expresión de KIF20A estaba consistentemente elevada en los siguientes cánceres en comparación con el tejido normal correspondiente
31 de 31 cánceres de vejiga,
38 de 61 cánceres de mama,
10 de 11 carcinomas colangiocelulares,
7 de 19 cánceres esofágicos,
21 de 22 NSCLC,
30 6 de 6 cánceres de ovario,
17 de 36 cánceres de próstata,
6 de 11 carcinomas renales y
15 de 15 SCLC.
- 35 La expresión de KNTC2 estaba consistentemente elevada en los siguientes cánceres en comparación con el tejido normal correspondiente
30 de 32 cánceres de vejiga,
47 de 56 cánceres de mama,
10 de 10 cánceres cervicales,
40 16 de 22 carcinomas colangiocelulares,
17 de 37 LMC,
3 de 10 cánceres colorrectales,
11 de 46 cánceres esofágicos,
15 de 19 NSCLC,
45 7 de 8 linfomas,
20 de 24 osteosarcomas,
3 de 5 cánceres de ovario,
2 de 2 cánceres pancreáticos,
15 de 37 cánceres de próstata,
50 14 de 19 carcinomas renales,
15 de 15 SCLC y
40 de 59 tumores de tejidos blandos.
- 55 La expresión de TTK estaba consistentemente elevada en los siguientes cánceres en comparación con el tejido normal correspondiente
27 de 27 cánceres de vejiga,
25 de 30 cánceres de mama,
15 de 16 cánceres cervicales,
10 de 10 carcinomas colangiocelulares,
60 5 de 7 LMC,
6 de 10 cánceres colorrectales,
24 de 44 cánceres esofágicos,
8 de 15 cánceres de hígado,
12 de 12 NSCLC,
65 6 de 6 linfomas,
13 de 16 osteoblastomas,

12 de 17 cánceres de próstata,
15 de 15 SCLC y
16 de 33 tumores de tejidos blandos.

- 5 La expresión de URLC10 estaba consistentemente elevada en los siguientes cánceres en comparación con el tejido normal correspondiente
29 de 29 cánceres de vejiga,
15 de 16 cánceres cervicales,
7 de 7 carcinomas colangiocelulares,
10 7 de 19 cánceres esofágicos,
3 de 3 cánceres gástricos, 24 de 27 NSCLC,
15 de 19 osteosarcomas,
4 de 5 cánceres pancreáticos,
33 de 43 tumores de tejidos blandos.

15 [Tabla 1]

Relación de casos de aumento observados de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10 en tejido cancerosos comparado con tejido normal correspondiente

	CDH3	EPHA4	ECT2	HIG2	INHBB	KIF20A	KNTC2	TTK	URLC10
Cáncer vejiga	26/34	14/34	17/19	-	-	31/31	30/32	27/27	29/29
Cáncer de mama	-	-	5/12	-	-	38/61	47/56	25/30	-
Cáncer cervical	17/19	8/14	14/14	-	-	-	10/10	15/16	15/16
Carcinoma colangiocelular	19/19	10/25	13/13	-	10/21	10/11	16/22	10/10	7/7
LMC	-	-	5/5	-	-	-	17/37	5/7	-
Cáncer colorrectal	30/34	-	7/8	-	-	-	3/10	6/10	-
Endometriosis	20/21	5/15	-	-	-	-	-	-	-
Cáncer esofágico	-	-	12/16	-	12/12	7/19	11/46	24/44	7/19
Cáncer gástrico	13/20	-	-	-	-	-	-	-	3/3
Cáncer gástrico de tipo difuso	7/8	5/8	-	-	-	-	-	-	-
Cáncer de hígado	-	-	-	-	-	-	-	8/15	-
Cáncer de pulmón no microcítico	36/37	-	6/16	-	10/13	21/22	15/19	12/12	24/27
Linfoma	-	-	8/10	-	-	-	7/8	6/6	-
Osteosarcoma	-	-	-	-	-	-	20/24	13/16	15/19
Cáncer ovárico	-	5/5	-	-	-	-	3/5	-	-
Cáncer pancreático	16/16	14/14	1/1	-	-	6/6	2/2	-	4/5
Cáncer de próstata	-	20/51	10/13	-	-	17/36	15/37	12/17	-
Carcinoma renal	-	-	3/6	19/20	22/24	6/11	14/19	-	-
Cáncer de pulmón microcítico	-	-	12/13	-	8/14	15/15	15/15	15/15	-
Tumor de tejido blando	21/21	14/23	-	7/9	45/49	-	40/59	16/33	33/43
Tumor testicular	10/10	-	-	-	-	-	-	-	-

Predicción de péptidos que se unen a HLA-A24 o HLA-A2 derivados de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10

- 25 La tabla 2 muestra los péptidos de unión a HLA-A*2402 para CDH3 en orden de afinidad de unión. La tabla 2A muestra péptidos 9-meros derivados de CDH3 y la tabla 2B muestra péptidos 10-meros derivados de CDH3.

- La tabla 3 muestra los péptidos de unión a HLA-A*2402 y HLA-A*0201 para EPHA4 en orden de afinidad de unión. La tabla 3A muestra péptidos 9-meros de unión a HLA-A*2402 derivados de EPHA4, la tabla 3B muestra péptidos 10-meros de unión a HLA-A*2402 derivados de EPHA4 y la tabla 3C muestra péptidos 9-meros de unión a HLA-A*0201 derivados de EPHA4.

- La tabla 4 muestra los péptidos de unión a HLA-A*2402 para ECT2 en orden de afinidad de unión. La tabla 4A muestra péptidos 9-meros derivados de ECT2 y la tabla 2B muestra péptidos 10-meros derivados de ECT2.

- 35 La tabla 5 muestra los péptidos de unión a HLA-A*2402 y HLA-A*0201 para HIG2, la tabla 5A muestra péptidos 9-meros de unión a HLA-A*2402 derivados de HIG2, la tabla 5B muestra péptidos 10-meros de unión a HLA-A*2402

derivados de HIG2, la tabla 5C muestra péptidos 9-meros de unión a HLA-A*0201 derivados de HIG2 y la tabla 5D muestra péptidos 10-meros de unión a HLA-A*0201 derivados de HIG2.

La tabla 6 muestra los péptidos de unión a HLA-A*2402 y HLA-A*0201 para INHBB, la tabla 6A muestra péptidos 9-meros de unión a HLA-A*2402 derivados de INHBB, la tabla 6B muestra péptidos 10-meros de unión a HLA-A*2402 derivados de INHBB, la tabla 6C muestra péptidos 9-meros de unión a HLA-A*0201 derivados de INHBB y la tabla 6D muestra péptidos 10-meros de unión a HLA-A*0201 derivados de INHBB.

La tabla 7 muestra los péptidos de unión a HLA-A*2402 para KIF20A en orden de afinidad de unión. La tabla 7A muestra péptidos 9-meros derivados de KIF20A y la tabla 7B muestra péptidos 10-meros derivados de KIF20A.

La tabla 8 muestra los péptidos de unión a HLA-A*2402 para KNTC2 en orden de afinidad de unión. La tabla 8A muestra péptidos 9-meros derivados de KNTC2 y la tabla 8B muestra péptidos 10-meros derivados de KNTC2.

La tabla 9 muestra los péptidos de unión a HLA-A*0201 para TTK en orden de afinidad de unión. La tabla 9A muestra péptidos 9-meros derivados de TTK y la tabla 9B muestra péptidos 10-meros derivados de TTK.

La tabla 10 muestra los péptidos de unión a HLA-A*0201 para URLC10 en orden de afinidad de unión. La tabla 10A muestra péptidos 9-meros derivados de URLC10 y la tabla 10B muestra péptidos 10-meros derivados de URLC10.

Explicación y definición sobre los términos en las tablas

La posición de partida indica el número de aminoácido desde el extremo N.

La puntuación de unión deriva de "BIMAS" descrito en Materiales y Métodos.

El número de donantes positivos indica el número de donantes cuyas células T CD8+ se pueden inducir a los LTC específicos por la estimulación ex vivo con células presentadoras de antígeno. Esto se muestra como (número de donantes positivos / número de donantes total).

El número de pocillos positivos indica el número de pocillos donde se puede detectar producción específica de IFN-gamma mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma. Se pueden preparar de 4 a 8 pocillos de un donante. Esto se muestra como (número de pocillos positivos / número de pocillos total probados por ensayo ELISPOT de IFN-gamma).

Línea de LTC positiva indica el número de líneas de LTC establecidas de pocillos positivos. La generación de la línea de LTC se determina mediante ELISA. Esto se muestra como (número de línea celular establecida / número de pocillos positivos probados por ensayo ELISPOT de IFN-gamma).

El donante no positivo no se define mediante pocillos de células no detectables, sino por líneas de LTC no establecidas.

Los péptidos mostrados en caracteres en negrita en las tablas poseen la actividad de estimulación de células T.

Sin datos en el número de donante positivo, número de pocillos positivos y línea de LTC positiva que indica "-" significa que los péptidos no se pueden sintetizar por alguna razón.

[Tabla 2A-1]

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de CDH3

Posición inicial	Secuencia de aminoácidos	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
513	IYEVMLAM	37,5	1/3			19
667	LFLLLVLL	36	-	-	-	20
30	VFREAETL	24	0/3	1/22	0/1	21
406	LYVEVTNEA	16,632	1/3			22
332	KYEAHVPEN	16,5	0/3	1/22	0/1	23
180	KYELFGHAV	15	0/3	1/22	0/1	24
85	RSLKERNPL	14,4	0/3	1/22	0/1	25
5	RGPLASLLL	12	0/3	2/22	0/2	26
652	KGGFILPVL	11,2	0/3	0/22	-	27
248	TYNGVVAYS	10,5	0/3	2/22	0/2	28
65	LFSTDNDDF	10	0/3	0/22	-	29
94	KIFPSKRIL	9,6	0/1	0/8	-	306

ES 2 540 893 T3

221	RGSVLEGVL	9,6	0/1	0/8	-	307
668	FLLLVLLLL	8,4	-	-	-	308
754	IGNFIENL	8,4	-	-	-	309
311	TAVAVVEIL	8,4	0/1	0/8	-	310
557	NQSPVRQVL	8,064	0/1	0/8	-	311
611	KQDQDVHL	8	0/1	0/8	-	312
781	DYEGSGSDA	7,5	0/1	0/8	-	313
165	GWLLLNKPL	7,2	0/1	0/8	-	314

[Tabla 2A-2]

656	ILPVLGAVL	7,2	0/1	0/8	-	315
770	TAPPYDTLL	7,2	0/1	0/8	-	316
602	VVLSLKKFL	7,2	0/1	0/8	-	317
665	ALLFLLLVL	7,2	-	-	-	318
410	VTNEAPFVL	7,2	0/1	0/8	-	319
662	AVLALLFLL	7,2	-	-	-	320
613	DTYDVHLSL	6,72	0/1	0/8	-	321
6	GPLASLLLL	6	0/1	0/8	-	322
564	VLNITDKDL	6	0/1	0/8	-	323
159	AVEKETGWL	6	0/1	0/8	-	324
511	NNIYEVML	6	0/1	0/8	-	325
11	LLLLQVCWL	6	-	-	-	326
57	GCPGQEPAL	6	0/1	0/8	-	327
293	EYTLTIQAT	6	0/1	0/8	-	328
79	ETVQERRSL	6	0/1	0/8	-	329
475	SYRILRDP	6	0/1	0/8	-	330
493	GQVTAVGTL	6	0/1	0/8	-	331
661	GAVLALLFL	6	0/1	0/8	-	332
388	GILTRKGL	6	0/1	0/8	-	333
382	HPESNQGL	6	0/1	0/8	-	334
663	VLALLFLLL	5,76	-	-	-	335
598	EGDTVVL	5,6	0/1	0/8	-	336
278	TISVISSGL	5,6	0/1	2/8	0/2	337
659	VLGAVLALL	5,6	0/1	0/8	-	338
811	EWGSRFKKL	5,28	0/1	0/8	-	339
445	KVVEVQEGI	5,04	0/1	0/8	-	340
614	TYDVHLSLS	5	0/1	0/8	-	341
142	FYSITGPGA	5	0/1	0/8	-	342
246	IYTYNGVVA	5	0/1	0/8	-	343

5 [Tabla 2B-1]

Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de CDH3

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
807	DYLNeWGSRF	150	1/3			30
248	TYNGvVAYSI	105	0/3	4/22	0/4	31
667	LFLIVLLLL	42	-	-	-	32
397	DFEAKNQHTL	30	0/3	2/22	0/2	33
332	KYEAhVPENA	21	1/3			34
180	KYELFGHAVS	15	0/3	2/22	0/2	35
510	RNNIYEVML	12	0/3	4/22	0/4	36
5	RGPLASLLLL	12	0/3	1/22	0/1	37
477	RILRDPAGWL	12	0/3	1/22	0/1	38
556	CNQSPVRQVL	10,08	0/3	2/22	0/2	39
655	FILPvLGAVL	8,64	1/3			344
662	AVLAILFLLL	8,64	-	-	-	345

[Tabla 2B-2]

277	GTISvISSGL	8,4	0/3	0/20	-	346
781	DYEGsGSDAA	7,5	0/3	0/20	-	347
601	TVVLsLKKFL	7,2	0/3	3/20	0/3	348
158	FAVEKETGWL	7,2	0/3	0/20	-	349
665	ALLFILLVLL	7,2	-	-	-	350
259	SQEPkDPHDL	7,2	0/3	0/20	-	351
664	LALLfLLLVL	7,2	-	-	-	352
42	GAEQePGQAL	7,2	0/3	1/20	0/1	353
661	GAVLaLLFLL	7,2	-	-	-	354
595	VNEEGDTVVV	7,2	0/2	0/12	-	355
340	NAVGHvQRL	7,2	0/2	0/12	-	356
411	TNEApFVLKL	6,6	0/2	0/12	-	357
470	ENQKiSYRIL	6	1/2			358
10	SLLLIQVCWL	6	0/2	1/12	0/1	359
721	GLEArPEVVV	6	0/2	2/12	0/2	360
345	EVQRITVTDL	6	0/2	4/12	0/4	361
2	GLPRgPLASL	6	0/2	3/12	0/3	362
657	LPVLgAVLAL	6	-	-	-	363
563	QVLNItdKDL	6	0/2	1/12	0/1	364
159	AVEKeTGWLL	6	0/2	2/12	0/2	365
492	SGQVtAVGTL	6	0/2	-	-	366
387	QGILtTRKGL	6	0/2	-	-	367
525	SPPTtGTGTL	6	0/2	2/12	0/2	368
358	NSPAwRATYL	6	0/2	2/12	0/2	369
122	GPFpQRLNQL	5,76	0/2	3/12	0/3	370
753	EIGNfIIENL	5,6	0/2	1/12	0/1	371
310	TTAVaVVEIL	5,6	-	-	-	372
246	IYTYnGVVAY	5	0/2	2/12	0/2	373
805	DYDYINEWGS	5	0/2	0/12	-	374

[Tabla 3A]

5

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de EPHA4

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
97	VYIEIKFTL	504	0/2	1/16	0/1	40
453	RYSVALAWL	400	2/3			41
25	VYPANEVTL	300	0/3	0/22	-	42
384	HYTPQQNGL	288	0/3	1/22	0/1	43
5	FYFALFSCl	288	1/2			44
519	GYGDFSEPL	240	0/3	3/22	0/3	45
869	KFGQIYNML	67,2	1/3			46
777	AYTTRGGKI	55	0/3	1/22	0/1	47
420	KYNPNPDQS	18	1/3			48
749	RNlLVNSNL	16,8	0/3	1/22	0/1	49
734	KYLSdMSYV	15	0/3	0/22	-	50
879	KLIRNPNSL	14,4	0/3	0/22	-	51
926	RYICDNFTAA	14,4	0/3	0/22	-	52
834	KAIEEGYRL	14,4	0/3	0/22	-	53
574	KYSKAKQEA	13,2	0/3	0/22	-	54
184	AFQDVGACI	12,6	0/3	1/22	0/1	55
252	WLVPIGNCL	12,096	0/3	0/22	-	56
326	RPPSAPLNL	12	0/3	0/22	-	57
203	KCPLTVRNL	12	0/3	0/22	-	58
360	SYNVVCKKC	11,55	0/3	0/22	-	59

[Tabla 3B]

Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de EPHA4

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
25	VYPANEVTLL	300	0/3	0/22	-	60
244	MYCGADGEWL	200	0/3	1/22	0/1	61
657	GYTDKQRRDF	120	0/3	1/22	0/1	62
5	FYFAIFSCLF	100	-	-	-	63
102	KFTLRDCNSL	48	0/3	1/22	0/1	64
818	SYGERPYWDM	30	0/3	2/22	0/2	65
4	IFYFALFSCS	28,8	-	-	-	66
808	SYGIVMWEVM	25	-	-	-	67
630	EFGEVCSGRL	24	0/3	0/22	-	68
420	KYNPNPDQSV	21,6	0/3	0/22	-	69
930	NFTAAGYTTL	20	0/2	0/16	-	70
675	QFDHPNIIHL	20	0/3	0/22	-	71
708	AFLRKNDGRF	15	0/3	0/22	-	72
579	KQEADDEKHL	12	0/3	1/22	0/1	73
727	RGIGSGMKYL	12	0/3	0/22	-	74
96	RVYIEIKFTL	11,2	0/2	1/16	0/1	75
507	SYVFHVRART	10,5	0/3	1/22	0/1	76
251	EWLVPIGNCL	10,08	0/3	0/22	-	77
24	RVYPANEVTL	9,6	1/3			78
699	EYMENGSLDA	9	0/3	0/22	-	79

5 [Tabla 3C]

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de EPHA4

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
8	ALFSCFLGI	514,942	-	-	-	375
501	GLNPLTSYV	382,536	1/1			376
12	CLFGICDAV	126,098	0/1	1/5	0/1	377
977	QMHGRMVPV	115,534	0/1	1/5	0/1	378
165	KLNTEIRDV	111,979	1/1			379
252	WLVPIGNCL	98,267	0/1	1/5	0/1	380
879	KLIRNPNSL	74,768	0/1	1/5	0/1	381
559	VVILIAAFV	56,902	-	-	-	382
812	VMWEVMSYG	39,386	0/1	0/5	-	383
728	GIGSGMKYL	37,157	0/1	0/5	-	384
750	NILVNSNLV	35,385	0/1	1/5	0/1	385
937	TTLEAVVHV	33,705	0/1	1/5	0/1	386

[Tabla 4A]

10

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de ECT2

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
515	TYPFVNFF	216	1/1			80
140	LYCTSMNNL	200	0/1	0/8	-	81
298	LYVVKQWF	150	0/1	0/8	-	82
435	NYVNILATI	105	0/1	0/8	-	83
773	IYTADPESF	100	0/1	0/8	-	84
110	LYKADCRVI	50	0/1	0/8	-	85
739	SFQMTSDEL	33	0/1	0/8	-	86
504	IFLKYSKDL	30	0/1	0/8	-	87
867	FFERRSHTL	30	0/1	0/8	-	88
178	DFNSKVTHL	30	0/1	0/8	-	89
61	KQEELIKAL	17,28	0/1	0/8	-	90

657	RGEQVTLFL	16,8	0/1	2/8	0/2	91
568	RLPSVALLL	16,8	0/1	0/8	-	92
550	KPECGRQSL	14,4	0/1	0/8	-	93
470	IFGSIPDIF	14	0/1	0/8	-	94
116	RVIGPPVVL	12	0/1	0/8	-	95
507	KYSKDLVKT	11	0/1	0/8	-	96
223	DFYAAVDFF	10	0/1	0/8	-	97

[Tabla 4B]

Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de ECT2

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
322	LYEKaNTPEL	330	0/1	0/8	-	98
435	NYVNiLATII	90	0/1	0/8	-	99
40	SYVEeEMPQI	90	1/1			100
101	DFQDsVFNDL	72,576	1/1			101
866	SFFErRSHTL	24	0/1	0/8	-	102
811	SFSKiPKRAL	20	0/1	1/8	0/1	103
268	KYLPiGDERC	18	0/1	0/8	-	104
84	EFEGIDSPEF	16,5	0/1	1/8	0/1	105
236	KVPPiQDCIL	14,4	0/1	0/8	-	106
728	RPPTeQANVL	14,4	0/1	0/8	-	107
507	KYSKdLVKTY	12	0/1	0/8	-	108
281	VVEEniVKDL	10,08	0/1	0/8	-	109

5

[Tabla 5A]

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de HIG2

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
19	IFVRVMESL	42	1/3			110
22	RVMESLEGL	14,4	1/3			111
8	YLLGVVLT	8,4	1/3			387
7	LYLLGVVLT	7,5	0/2	3/15	0/3	388
23	VMESLEGLL	7,2	0/2	0/16	-	389
9	LLGVVLTLL	5,6	-	-	-	390

10

[Tabla 5B]

Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de HIG2

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
7	LYLLGVVLT	420	1/3			112
22	RVMESLEGLL	17,28	0/3	4/24	0/4	113
8	YLLGVVLTLL	8,4	-	-	-	391
5	LNLVLLGVVL	7,2	0/2	0/12	-	392
46	LANTEPTKGL	6	0/2	0/14	-	393
18	SIFVRVMESL	5,6	1/2			394

[Tabla 5C]

15

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de HIG2

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
8	YLLGVVLT	836,253	1/1			114
13	VTLLSIFV	650,311	0/1	0/12	-	115
15	TLLSIFVRV	488,951	1/1			116
4	VLNLYLLGV	271,948	1/1			117
9	LLGVVLTLL	83,527	0/1	0/12	-	118

22	RVMESLEGL	31,957	0/1	0/12	-	119
6	NLYLLGVVL	28,027	0/1	0/12	-	120

[Tabla 5D]

Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de HIG2

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
8	YLLGvVLTL	836,253	1/1			121
12	VVLTILSIFV	210,538	-	-	-	122
29	GLLEsPSPGT	113,047	0/1	0/12	-	123
6	NLYLIGVVLT	54,847	-	-	-	124
4	VLNLyLLGVV	14,495	0/1	0/12	-	125
15	TLLSiFVRVM	13,174	0/1	0/12	-	126
18	SIFVrVMESL	12,248	0/1	0/12	-	127
14	LTLsIFVRV	11,545	-	-	-	128

5

[Tabla 6A]

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de INHBB

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
383	LYFDDEYNI	60	0/3	0/20	-	129
238	LFERGERRL	30	0/3	1/19	0/1	130
7	RALGAACLL	12	0/3	0/21	-	131
388	EYNIVKRDV	10,5	0/3	0/18	-	132
180	LYLKLLPYV	9	1/2			395
163	ISNEGNQNL	8,64	0/1	0/8	-	396
223	RSGWHTFPL	8	0/1	0/6	-	397
176	ASLWLYLKL	7,92	0/1	0/7	-	398
338	AYLAGVPGS	7,5	0/1	1/7	0/1	399
213	NMVEKRVDL	7,2	0/1	0/8	-	400
102	AMVTALRKL	6,6	0/1	0/8	-	401
250	VQCDSCQEL	6,336	0/1	0/8	-	402
369	NSCCIPTKL	6,16	0/1	0/8	-	403
330	NYCEGSCPA	6	0/1	0/7	-	404
172	FVVQASLWL	6	0/1	0/8	-	405
355	VNQYRMRGL	6	0/1	0/8	-	406
307	QFFIDFRLI	6	0/1	0/7	-	407
14	LLLLAAGWL	6	-	-	-	408
306	QQFFIDFRL	5,6	0/1	0/6	-	409
170	NLFVVQASL	5,6	0/1	0/7	-	410
327	YYGNYCEGS	5	0/1	1/8	0/1	411

10 [Tabla 6B]

Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de INHBB

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
180	LYLKLLPYVL	360	1/3			133
171	LFVVQASLWL	30	-	-	-	134
305	RQQFFIDFRL	16,8	1/3			135
73	DFLEAVKRHI	12,6	0/3	4/20	0/4	136
7	RALGAACLLL	12	1/3			137
273	RPFVVVQARL	11,2	0/3	1/20	0/1	138
338	AYLAGVPGSA	10	0/3	2/20	0/2	139
169	QNLfVvQASL	8,4	0/1	1/6	0/1	412
249	DVQCdSCQEL	7,92	0/1	4/6	0/4	413
173	VVQAsLWLYL	7,2	0/1	0/6	-	414
383	LYFDdEYNIV	7,2	0/1	0/6	-	415

229	FPLT ϵ AIQAL	7,2	0/1	1/6	0/1	416
299	RTNLcCRQQF	7,2	0/1	5/6	0/5	417
101	AAMVtALRKL	6,6	0/1	2/6	0/2	418
368	VNSCcIPTKL	6,16	0/1	2/6	0/2	419
13	CLLLIAAGWL	6	-	-	-	420
354	VVNQyRMRGL	6	0/1	0/6	-	421
150	DGLAsSRVRL	6	0/1	2/6	0/2	422
293	GLECdGRTNL	6	0/1	0/6		423
330	NYCEgSCPAY	6	0/1	1/6	0/1	424
176	ASLWIYKLL	6	0/1	1/6	0/1	425
212	WNMVeKRVDL	6	1/1			426
74	FLEAvKRHIL	6	0/1	2/6	0/2	427
331	YCEGsCPAYL	6	0/1	1/6	0/1	428
77	AVKRhILSRL	5,6	0/1	1/6	0/1	429
175	QASLwLYLKL	5,28	0/1	2/6	0/2	430
326	GYYGnYCEGS	5	0/1	1/6	0/1	431
159	LYFFiSNEGN	5	0/1	4/6	0/4	432
327	YYGNyCEGSC	5	0/1	1/6	0/1	433

[Tabla 6C]

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de INHBB

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
177	SLWL ϵ LYLKL	407,808	0/1	0/8		140
14	LLLLAAGWL	96,074	-	-	-	141
170	NLFVVQASL	79,041	0/1	0/8		142
213	NMVEKRVDL	63,256	0/1	0/8		143
172	FVVQASLWL	47,291	0/1	0/8		144
306	QQFFIDFRL	46,48	0/1	0/8		145
281	RLGDSRHRI	42,774	0/1	0/8		146
174	VQASLWLYL	34,427	0/1	0/8		147
257	ELAVVPVfV	28,69	0/1	1/8	0/1	148
313	RLIGWNDWI	28,116	0/1	1/8	0/1	149
139	RVSEiISFA	22,546	0/1	3/8	0/3	150
151	GLASSRVRL	21,362	0/1	0/8		151
8	ALGAACLLL	21,362	0/1	1/8	0/1	152
250	VQCDSQCQL	15,096	0/1	1/8	0/1	153

5

[Tabla 6D]

Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de INHBB

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
179	WLYLKLlPYV	12951,1	0/1	1/8	0/1	154
301	NLCCRQQFFI	332,806	0/1	0/8		155
237	ALFERGERRL	64,814	0/1	0/8		156
382	MLYFDDEYNI	56,754	0/1	0/8		157
13	CLLLLAAGWL	56,514	-	-	-	158
8	ALGAACLLL	49,134	-	-	-	159
313	RLIGWNDWII	32,081	0/1	0/8		160
173	VVQASLWLYL	29,711	0/1	2/8	0/2	161
256	QELAVVPVfV	27,521	0/1	0/8		162
162	FISNEGNQNL	13,512	0/1	1/8	0/1	163
305	RQQFFIDFRL	12,562	0/1	0/8		164
362	GLNPGTVNSC	11,426	0/1	0/7		165
85	RLQMRGRPNi	10,433	0/1	1/8	0/1	166
69	RVDGDFLEAV	10,425	0/1	0/8		167

[Tabla 7A]

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de KIF20A

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
308	IYNELLYDL	432	0/2	0/14	-	168
621	MYEEKLNIL	432	0/2	0/14	-	169
67	VYLRVRPLL	420	0/2	0/14	-	170
499	KFSAIASQL	56	0/2	0/14	-	171
304	SFFEIYNEL	44,352	0/2	0/14	-	172
187	IFNSLQGQL	36	0/2	0/14	-	173
305	FFEIYNELL	30	1/2			174
23	MFESTAADL	30	0/2	0/14	-	175
256	SFDSGIAGL	20	0/2	0/14	-	176
298	RFSIWISFF	20	-	-	-	177
383	IFSIRILHL	20	1/2			178
647	KIEELEALL	17,28	0/2	0/14	-	179
625	KLNILKESL	14,4	0/2	0/14	-	180
695	KLQQCKAEL	13,2	0/2	0/14	-	181
726	FTIDVDKKL	11,088	0/2	0/14	-	182
688	QLQEVKAKL	11,088	0/2	0/14	-	183

5 [Tabla 7B]

Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de KIF20A

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
308	IYNEILYDLL	432	0/2	0/14	-	184
182	RSLAIFNSL	24,192	0/2	1/14	0/1	185
304	SFFEIYNELL	24	1/2			186
742	RLLRIELQKL	15,84	0/2	0/14	-	187
739	KNIRILRTEL	15,84	0/2	0/14	-	188
218	RQEEemKKLSL	14,4	0/2	2/14	0/2	189
70	RVRPILPSEL	12,672	0/2	0/14	-	190
871	RILRsRRSPL	12	0/2	0/14	-	191
89	RIENvETLVL	12	0/2	1/14	0/1	192
364	KNQSfASTHL	12	0/2	0/14	-	193
66	KVYLrVRPLL	11,2	1/2			194
60	DSMEkVKVYL	10,08	0/2	0/14	-	195

[Tabla 8A]

10

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de KNTC2

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
309	KYQAYMSNL	600	1/3			196
457	VYVPLKELL	432	0/3	0/18	-	197
414	EYHKLARKL	264	0/3	0/18	-	198
139	SYELPDTKF	165	0/3	0/18	-	199
629	KYEKKATLI	150	0/3	0/18	-	200
400	KYARGKEAI	100	0/3	1/18	0/1	201
124	DFLKIFTFL	50,4	1/3			202
134	GFLCPSYEL	33	0/3	0/18	-	203
257	LFNVDAFKL	33	0/3	0/18	-	204
242	SFDEMNAEL	26,4	0/3	0/18	-	205
128	IFTFLYGFL	24	0/3	0/18	-	206
146	KFEEVPRI	18	0/3	1/18	0/1	207
368	RINHERNEL	15,84	0/3	1/18	0/1	208
235	SFMSGADSF	15	0/3	0/18	-	209
154	IFKDLGYPF	14,4	1/3			210

563	EYQLVVQTT	12,6	0/3	0/18	-	211
474	KALNKKMGL	12	0/3	1/18	0/1	212
150	EVPRIFKDL	10,08	1/3			213

[Tabla 8B]

Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de KNTC2

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
452	KYRAQVYVPL	560	2/3			214
610	EYEECMSEDL	360	0/3	1/18	0/1	215
360	KYSVADIERI	100	0/3	0/18	-	216
227	DYTIKCYESF	100	1/3			217
146	KFEEEVPRIF	50,4	0/3	0/18	-	218
90	AFIQQCIRQL	30	0/3	0/18	-	219
20	RSQDVNKQGL	17,28	0/3	1/18	0/1	220
501	RTLKEEVQKL	15,84	0/3	0/18	-	221
403	RGKEAIETQL	13,44	0/3	1/18	0/1	222
273	RALNEQIARL	12	1/3			223
563	EYQLVVQTTT	10,5	0/3	3/22	0/3	224
467	ETEEEINKAL	10,08	0/3	1/22	0/1	225
541	LLESTVNQGL	10,08	0/3	1/22	0/1	226

5

[Tabla 9A]

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de TTK

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
462	YMSCFRTPV	878,055	1/1			227
547	KQIYAIKYV	312,218	1/1			228
630	NMLEAVHTI	262,897	0/1	1/8	0/1	229
278	LLNSPDCDV	118,238	0/1	1/8	0/1	230
498	ILATPLQNL	83,527	0/1	0/8	-	231
811	YVLGQLVGL	73,172	0/1	0/8	-	232
719	SLGCILYYM	62,845	1/2			233
670	QMOPDTTSV	50,232	0/1	0/8	-	234
804	GTTEEMKYV	50,102	0/1	0/8	-	235
654	LIVDGMLKL	47,088	0/1	1/8	0/1	236
363	SLLAKLEET	31,074	0/1	0/8	-	237
790	YVQIQTHPV	27,995	0/1	0/8	-	238
785	LLAHPYVQI	26,604	0/1	0/8	-	239
86	KLIGRYSQA	26,082	0/1	0/8	-	240
186	NLNLQKKQL	21,362	0/1	0/8	-	241
671	MQPDTTSVV	20,152	0/1	0/8	-	242
577	KLQQHSDKI	17,892	0/1	0/8	-	243
142	FAFVHISFA	14,856	0/1	0/8	-	244
322	CELRNLKSV	11,509	0/1	0/8	-	245
824	SILKAAKTL	10,868	0/1	0/8	-	246

10 [Tabla 9B]

Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de TTK

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
68	LLLKLEKNSV	437,482	0/1	0/8	-	247
277	NLLNSPDCDV	257,342	0/1	0/8	-	248
653	FLIVDGMLKL	226,014	0/1	0/8	-	249
423	TTFEQPVFSV	195,487	0/1	0/8	-	250
542	VLNEKKQIYA	190,448	0/1	0/8	-	251
658	GMLKLIDFGI	161,697	0/1	0/8	-	252

194	LLSEEEKKNL	148,896	0/1	0/8	-	253
462	YMSCFRTPVV	94,738	1/1			254
57	MMANNPEDWL	70,685	0/1	0/8	-	255
600	MVMECGNIDL	48,205	0/1	0/8	-	256
689	YMPPEAIKDM	37,961	0/1	0/8	-	257
86	KLIGRYSQAI	36,515	0/1	0/8	-	258
669	NQMCPDTTSV	26,092	0/1	1/8	0/1	259
497	QILATPLQNL	24,997	0/1	0/8	-	260
654	LIVDGMLKLI	22,997	0/1	0/8	-	261
186	NLNLQKKQLL	21,362	0/1	1/8	0/1	262
670	QMCPDTTSVV	20,595	0/1	0/8	-	263
803	KGTTEEMKYV	20,102	0/1	0/8	-	264
11	LTIDSIMNKV	15,486	0/1	0/8	-	265
577	KLQQHSDKII	14,971	0/1	0/8	-	266

[Tabla 10A]

Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de URCL10

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
131	KIFPRFFMV	1364,78	0/1	0/8	-	267
204	GLWLAILL	407,808	0/1	0/8	-	268
65	LLVVALPRV	271,948	0/1	0/8	-	269
60	ALLALLLVV	242,674	-	-	-	270
206	WLAILLLA	52,561	1/1			271
212	LLASIAAGL	36,316	1/1			272
210	LLLLASIAA	31,249	0/1	0/8	-	273
137	FMVAKQCSA	16,505	0/1	2/8	0/2	274
58	TMALLALL	15,428	0/1	2/8	0/2	275
59	MALLALLLV	13,975	0/1	2/8	0/2	276
209	ILLLLASIA	12,812	0/1	0/8	-	434
208	AILLLLASI	12,208	-	-	-	277
69	ALPRVWTD	8,446	0/1	0/8	-	278
197	SMGESCGGL	8,223	0/1	0/8	-	279
61	LLALLLVVA	7,964	-	-	-	280
67	VVALPRVWT	6,097	0/1	0/8	-	281
72	RVWTDANLT	5,412	0/1	0/8	-	282
160	FLLEEMPFF	5,2	0/1	1/8	0/1	283
62	LALLLVVAL	4,292	0/1	0/8	-	284
57	GTMALLALL	2,525	0/1	1/8	0/1	285

5

[Tabla 10B]

Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de URCL10

Posición inicial	Secuencia	Puntuación de unión	Número de donantes positivos	Número de pocillos positivos	Línea de LTC positiva	SEQ ID NO.
64	LLVVALPRV	1006,21	0/1	0/8	-	286
204	GLWLAILL	407,808	0/1	1/8	0/1	287
211	LLASIAAGL	134,369	1/1			288
258	TMALLALLV	115,534	-	-	-	289
61	LLALLLVVAL	83,527	-	-	-	290
160	FLLEEMPFF	65,782	0/1	0/8	-	291
209	ILLLLASIAA	31,249	0/1	0/8	-	292
131	KIFPRFFMVA	26,186	0/1	0/8	-	293
60	ALLALLLVVA	17,334	-	-	-	294
66	LVVALPRVWT	6,097	0/1	0/8	-	295
59	MALLALLLVV	5,73	-	-	-	296
2	RLQRPRQAPA	4,968	0/1	1/8	0/1	297
112	CQNPRRCKWT	4,156	0/1	0/8	-	298
72	RVWTDANLTA	3,608	0/1	0/8	-	299
53	WAPLGTMALL	3,139	0/1	0/8	-	300

121	TEPYCVIAAV	3,111	0/1	0/8	-	301
162	LEEPMPFFYL	2,739	0/1	1/8	0/1	302
181	LEGPPINSSV	2,299	0/1	2/8	0/2	303
170	YLKCKKIRYC	2,024	0/1	0/8	-	304
130	VKIFPRFFMV	1,81	0/1	0/8	-	305

Estimulación de las células T usando los péptidos predichos de CDH3 restringidos con HLA-A*2402 y establecimiento de líneas de LTC estimulados con péptidos derivados de CDH3

Se generaron LTC para esos péptidos derivados de CDH3 según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. Los LTC resultantes que tienen actividad LTC específica detectable, determinada mediante el ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se muestran en la figura 1. En particular, CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO: 19), CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO: 22), CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30), CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO: 34), CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344) y CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO: 358) demostraron potente producción de IFN-gamma comparado con el control mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en el pocillo positivo #5 estimuladas con SEQ ID NO: 19, #2 con SEQ ID NO: 22, #5 con SEQ ID NO: 30, #4 con SEQ ID NO: 34, #1 con SEQ ID NO: 344 y #4 con SEQ ID NO: 358 se expandieron y se establecieron líneas de LTC. Se determinaron esas líneas de LTC que tenían mayores actividades LTC específicas contra la diana pulsada con péptido comparadas con las actividades contra diana sin pulso de péptido mediante ELISA. Los resultados se muestran en la figura 1. Mientras, otros péptidos mostrados en la tabla 2 no pudieron establecer las líneas de LTC a pesar de la posible actividad de unión a HLA-A*2402. Por ejemplo, el péptido negativo típico (CDH3-A24-10-248) se mostraron en la figura 1a. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer líneas de LTC se seleccionaron como péptido potente de estimulación de LTC.

Establecimiento de clones de LTC estimulados con péptidos derivados de CDH3

Además, se realizó la dilución limitante de estas líneas de LTC según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. El establecimiento de clones de LTC de la línea de LTC CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30) #5 y CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344) #1 se muestra en la figura 1f y 1g. Los clones de LTC tenían actividades LTC potentes y específicas contra la diana pulsada con el péptido comparado con las actividades con la diana sin el pulso de péptido.

Actividad LTC específica contra las células diana que expresan CDH3 y HLA-A*2402

Se examinó la capacidad de las líneas de LTC establecidas generadas contra estos péptidos de reconocer células diana que expresan CDH3 y HLA-A*2402. Se probó la actividad LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con el gen CDH3 de longitud completa como la molécula HLA-A*2402, que sirve como un modelo específico para las células diana que expresan endógenamente CDH3 y HLA-A*2402, usando como células efectoras las líneas de LTC generadas contra CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30) y CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344). COS7 transfectadas con CDH3 de longitud completa pero no HLA-A*2402 y COS7 transfectadas con HLA-A*2402 pero no CDH3 de longitud completa se prepararon como controles. Los clones de LTC que demuestran la actividad LTC específica más alta contra COS7 era esa transfectada tanto con CDH3 como HLA-A2402 (figura 1f y g).

Estos resultados demuestran claramente que CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30) y CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344) se expresan de forma natural en la superficie de la célula diana con la molécula HLA-A2402 y reconocen LTC. Además, estos péptidos son péptidos epítomos, que pueden servir como vacunas contra el cáncer que se dirigen contra tumores que expresan CDH3.

Estimulación de las células T usando los péptidos predichos de EP4A4 restringidos con HLA-A*2402 o HLA-A*0201 y establecimiento de líneas de LTC estimulados con péptidos derivados de EP4A4

Se generaron LTC para esos péptidos derivados de EphA4 mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma. Los LTC resultantes que tienen actividad LTC específica detectable, determinada mediante el ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se muestran en la figura 2. En particular, EphA4-A24-9-453 (SEQ ID NO: 41), EphA4-A24-9-5 (SEQ ID NO: 44), EphA4-A24-9-869 (SEQ ID NO: 46), EphA4-A24-9-420 (SEQ ID NO: 48), EphA4-A24-10-24 (SEQ ID NO: 78), EphA4-A02-9-501 (SEQ ID NO: 376) y EphA4-A02-9-165 (SEQ ID NO: 379) demostraron potente producción de IFN-gamma mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en el pocillo positivo #3 estimuladas con EphA4-A24-9-453 (SEQ ID NO: 41), #2 con EphA4-A24-9-5 (SEQ ID NO: 44), #5 con EphA4-A24-9-869 (SEQ ID NO: 46), #6 con EphA4-A24-9-420 (SEQ ID NO: 48), #4 con EphA4-A24-10-24 (SEQ ID NO: 78), #8 con EphA4-A02-9-501 (SEQ ID NO: 376) y #3 con EphA4-A02-9-165 (SEQ ID NO: 379) se expandieron y se establecieron líneas de LTC. Se determinaron esas líneas de LTC que tenían mayores actividades LTC específicas contra la diana pulsada con péptido comparadas con las actividades contra diana sin pulso de péptido mediante ELISA. Especialmente, líneas celulares estimuladas con EphA4-A02-9-501 (SEQ ID NO: 376) y EphA4-A02-9-165 (SEQ ID NO: 379) se probaron mediante el ensayo de liberación de ⁵¹Cr según los protocolos mostrados en la sección de

“Materiales y Métodos” anteriormente. Los resultados se muestran en la figura 2a-h. Mientras, otros péptidos mostrados en la tabla 3 no pudieron establecer las líneas de LTC a pesar de la posible actividad de unión con HLA-A*2402 o HLA-A*0201. Por ejemplo, el péptido negativo típico (EphA4-A24-9-384) se mostraron en la figura 2a. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer líneas de LTC se seleccionaron como péptidos potentes de estimulación de LTC.

Estimulación de las células T usando los péptidos predichos de ECT2 restringidos con HLA-A*2402 y establecimiento de líneas de LTC estimuladas con péptidos derivados de ECT2

Se generaron LTC para esos péptidos derivados de ECT2 según los protocolos expuestos en la sección de “Materiales y Métodos” anteriormente. Los LTC resultantes que tienen actividad LTC específica detectable, determinada mediante el ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se muestran en la figura 3. En particular, ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80), ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100) y ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101) demostraron potente producción de IFN-gamma, y las células en el pocillo positivo #7 estimuladas con ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80), #2 con ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100) y #1 con ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101) se expandieron y se establecieron líneas de LTC. Se determinaron esas líneas de LTC que tenían mayores actividades LTC específicas contra la diana pulsada con péptido comparadas con las actividades contra diana sin pulso de péptido mediante ELISA. Los resultados se muestran en la figura 3a-d. Mientras, otros péptidos mostrados en la tabla 4 no pudieron establecer las líneas de LTC a pesar de la posible actividad de unión con HLA-A*2402. Por ejemplo, el péptido negativo típico (ECT2-A24-10-322, ECT2-A24-9-657 y ECT2-A24-10-811) se mostraron en la figura 3a. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer líneas de LTC se seleccionaron como péptido potente de estimulación de LTC.

Establecimiento de clones de LTC estimulados con péptidos derivados de ECT2

Además, se realizó la dilución limitante de estas líneas de LTC según los protocolos expuestos en la sección de “Materiales y Métodos” anteriormente. El establecimiento de clones de la línea de LTC ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100) #2 se muestra en la figura 3c. Los clones de LTC tenían actividades LTC potentes y específicas contra la diana pulsada con el péptido comparado con las actividades con la diana sin el pulso de péptido.

Actividad LTC específica contra las células diana que expresan ECT2 y HLA-A*2402

Se examinó la capacidad de las líneas de LTC establecidas generadas contra estos péptidos de reconocer células diana que expresan ECT2 y HLA-A*2402. Se probó la actividad LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con del gen ECT2 de longitud completa como la molécula HLA-A*2402, que sirve como un modelo específico para las células diana que expresan endógenamente ECT2 y HLA-A*2402, usando como células efectoras el clon de LTC generado contra ECT-A24A10-40 (SEQ ID NO: 100) y la línea de LTC generada contra ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101). COS7 transfectadas con ECT2 de longitud completa pero no HLA-A*2402 y COS7 transfectadas con HLA-A*2402 pero no ECT2 de longitud completa (sustituido por otro gen, por ejemplo, URCL10 o INHBB) se prepararon como controles. La línea de LTC que demuestra la actividad LTC específica más alta contra COS7 era esa transfectada tanto con ECT2 como HLA-A2402 (figura 3c y d).

Estos resultados demuestran claramente que ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100) y ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101) se expresan de forma natural en la superficie de la célula diana con la molécula HLA-A2402 y reconocen LTC. Además, estos péptidos son péptidos epítomos, que pueden servir como vacunas contra el cáncer que se dirigen contra tumores que expresan ECT2.

Actividad citotóxica contra una línea de células cancerosas que expresa endógenamente HLA-A*2402 y ECT2

Además, se realizó la actividad citotóxica mediante el ensayo de citotoxicidad según los protocolos expuestos en la sección de “Materiales y Métodos” anteriormente. Como resultado, como se muestra en la figura 3b, el clon de LTC estimulado con ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80) mostró efecto citotóxico notablemente alto hacia líneas de células cancerosas HLA-A2402 positivas y ECT2 positivas, TE6, comparado con esa hacia líneas de células cancerosas HLA-A2402 negativas y ECT2 positivas, TE5.

Estimulación de las células T usando los péptidos predichos de HIG2 restringidos con HLA-A*2402 o HLA-A*0201 y establecimiento de líneas de LTC estimuladas con péptidos derivados de HIG2

Se generaron LTC para esos péptidos derivados de HIG2 según los protocolos expuestos en la sección de “Materiales y Métodos” anteriormente. Los LTC resultantes que tienen actividad LTC específica detectable, determinada mediante el ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se muestran en la figura 4. En particular, HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110), HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111), HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387), HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112), HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394), HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO: 114), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116), HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117) y HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121) demostraron potente producción de IFN-gamma mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en el pocillo positivo #6 estimuladas con HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110), #7 con HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111), #5 con HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387), #1 con

HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112), #7 con HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394), #10 con HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO: 114), #10 con HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116), #10 con HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117) y #9 con HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121) se expandieron y se establecieron líneas de LTC. Se determinaron esas líneas de LTC que tenían mayores actividades LTC específicas contra la diana pulsada con péptido comparadas con las actividades contra diana sin pulso de péptido mediante ELISA. Los resultados se muestran en la figura 4a-j. Mientras, otros péptidos mostrados en la tabla 5 no pudieron establecer las líneas de LTC a pesar de la posible actividad de unión con HLA-A*2402. Por ejemplo, el péptido negativo típico (HIG2-A24-9-7) se mostraron en la figura 4a. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer líneas de LTC se seleccionaron como péptido potente de estimulación de LTC.

Establecimiento de clones de LTC estimulados con péptidos derivados de HIG2

Además, se realizó la dilución limitante de estas líneas de LTC según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. El establecimiento de clones de la línea de LTC HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111) #7, línea de LTC HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387) #5, línea de LTC HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112) #1, línea de LTC HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394) #7 y línea de LTC HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117) #10 se muestra en la figura 4c, e, f, g, e i. Los clones de LTC tenían actividades LTC potentes y específicas contra la diana pulsada con el péptido comparado con las actividades con la diana sin el pulso de péptido.

Actividad LTC específica contra las células diana que expresan HIG2 y HLA-A*0201

Se examinó la capacidad de las líneas de LTC establecidas generadas contra estos péptidos de reconocer células diana que expresan HIG2 y HLA-A*0201. Se probó la actividad LTC específica contra 293T o COS7 transfectadas tanto con del gen HIG2 de longitud completa como la molécula HLA-A*0201, que sirve como un modelo específico para las células diana que expresan endógenamente ECT2 y HLA-A*0201, usando como células efectoras las líneas de LTC generadas contra HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO: 114), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116) y el clon de LTC generado por HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117). 293T o COS7 transfectadas con HIG2 de longitud completa pero no HLA-A*0201 y 293T o COS7 transfectadas con HLA-A*0201 pero no ECT2 de longitud completa (o sustituido por otro gen, por ejemplo, FoxP3 o TTK) se prepararon como controles. La línea de LTC que demuestra la actividad LTC específica más alta contra 293T o COS7 era esa transfectada tanto con ECT2 como HLA-A*0201 (figura 4e, h e i).

Estos resultados demuestran claramente que HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO: 114), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116), y HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117) se expresan de forma natural en la superficie de la célula diana con la molécula HLA-A*2402 o HLA-A*0201 y reconocen LTC. Además, estos péptidos son péptidos epítomos, que pueden servir como vacunas contra el cáncer que se dirigen contra tumores que expresan HIG2.

Actividad citotóxica contra una línea de células cancerosas que expresa endógenamente HLA-A*0201 y HIG2

Además, se realizó la actividad citotóxica mediante el ensayo de citotoxicidad según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. Como resultado, como se muestra en la figura 4i, el clon de LTC estimulado con HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117) mostró efecto citotóxico notablemente alto hacia líneas de células cancerosas HLA-A02 positivas y HIG2 positivas, CAKi-1, comparado con esa hacia líneas de células cancerosas HLA-A02 negativas y HIG2 positivas, A498.

Estimulación de las células T usando los péptidos predichos de INHBB restringidos con HLA-A*2402 o HLA-A*0201 y establecimiento de líneas de LTC estimuladas con péptidos derivados de INHBB

Se generaron LTC para esos péptidos derivados de INHBB según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. Los LTC resultantes que tienen actividad LTC específica detectable, determinada mediante el ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se muestran en la figura 5. En particular, INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395), INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133), INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135), INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137) e INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426) demostraron potente producción de IFN-gamma mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en el pocillo positivo #7 estimuladas con INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395), #3 con INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133), #2 con INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135), #8 y #3 con INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137) y #1 con INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426) se expandieron y se establecieron líneas de LTC. Se determinaron esas líneas de LTC que tenían mayores actividades LTC específicas contra la diana pulsada con péptido comparadas con las actividades contra diana sin pulso de péptido mediante ELISA. Los resultados se muestran en la figura 5b-e. Mientras, otros péptidos mostrados en la tabla 6 no pudieron establecer las líneas de LTC a pesar de la posible actividad de unión con HLA-A*2402 y HLA-A*0201. Por ejemplo, el péptido negativo típico (INHBB-A24-9-238) se mostraron en la figura 5a. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer líneas de LTC se seleccionaron como péptido potente de estimulación de LTC.

Establecimiento de clones de LTC estimulados con péptidos derivados de INHBB

Además, se realizó la dilución limitante de estas líneas de LTC según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. El establecimiento de clones de la línea de LTC INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395) #7 y la línea de LTC INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135) #2 se muestra en la figura 5b y d. Los clones

de LTC tenían actividades LTC potentes y específicas contra la diana pulsada con el péptido comparado con las actividades con la diana sin el pulso de péptido.

Actividad LTC específica contra las células diana que expresan INHBB y HLA-A*2402

Se examinó la capacidad de las líneas de LTC establecidas generadas contra estos péptidos de reconocer células diana que expresan INHBB y HLA-A*2402. Se probó la actividad LTC específica contra 293T transfectadas tanto con el gen INHBB de longitud completa como la molécula HLA-A*2402, que sirve como un modelo específico para las células diana que expresan endógenamente INHBB y HLA-A*2402, usando como células efectoras las líneas de LTC generadas contra INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133) y INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137) y el clon de LTC citotóxicos generado por INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135). 293T transfectadas con INHBB de longitud completa pero no HLA-A*2402 y 293T transfectadas con HLA-A*2402 pero no INHBB de longitud completa se prepararon como controles. La línea de LTC que demuestra la actividad LTC específica más alta contra 293T era esa transfectada tanto con INHBB como HLA-A*2402 (figura 5c, d y e).

Estos resultados demuestran claramente que INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135), INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133) e INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137) se expresan de forma natural en la superficie de la célula diana con la molécula HLA-A2402 o HLA-A0201 y reconocen LTC. Además, estos péptidos son péptidos epítomos, que pueden servir como vacunas contra el cáncer que se dirigen contra tumores que expresan INHBB.

Actividad citotóxica contra una línea de células cancerosas que expresa endógenamente HLA-A*2402 e INHBB

Además, se realizó la actividad citotóxica mediante el ensayo de citotoxicidad según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. Como resultado, como se muestra en la figura 5b, el clon de LTC estimulado con INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395) mostró efecto citotóxico notablemente alto hacia líneas de células cancerosas HLA-A2402 positivas e INHBB positivas, MIAPaca2, comparado con esa hacia líneas de células cancerosas HLA-A24 negativas e INHBB positivas, CAKi-2.

Estimulación de las células T usando los péptidos predichos de KIF20A restringidos con HLA-A*2402 y establecimiento de líneas de LTC estimuladas con péptidos derivados de KIF20A

Se generaron LTC para esos péptidos derivados de KIF20A según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. Los LTC resultantes que tienen actividad LTC específica detectable, determinada mediante el ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se muestran en la figura 6. En particular, KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO: 174), KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178), KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186) y KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194) demostraron potente producción de IFN-gamma mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en el pocillo positivo #2 estimuladas con KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO: 174), #3 con KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178), #5 con KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186) y #6 con KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194) se expandieron y se establecieron líneas de LTC. Se determinaron esas líneas de LTC que tenían mayores actividades LTC específicas contra la diana pulsada con péptido comparadas con las actividades contra diana sin pulso de péptido mediante ELISA. Los resultados se muestran en la figura 6a-e. Mientras, otros péptidos mostrados en la tabla 7 no pudieron establecer las líneas de LTC a pesar de la posible actividad de unión con HLA-A*2402. Por ejemplo, el péptido negativo típico (KIF20A-A24-9-647 y KIF20A-A24-10-182) se mostraron en la figura 6a. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer líneas de LTC se seleccionaron como péptido potente de estimulación de LTC.

Establecimiento de clones de LTC estimulados con péptidos derivados de KIF20A

Además, se realizó la dilución limitante de estas líneas de LTC según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. El establecimiento de clones de la línea de LTC KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO: 174) #2, la línea de LTC KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186) #5 y la línea de LTC KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194) #6 se muestra en la figura 6b, d y e. Los clones de LTC tenían actividades LTC potentes y específicas contra la diana pulsada con el péptido comparado con las actividades con la diana sin el pulso de péptido.

Actividad LTC específica contra las células diana que expresan KIF20A y HLA-A*2402

Se examinó la capacidad de las líneas de LTC establecidas generadas contra estos péptidos de reconocer células diana que expresan KIF20A y HLA-A*2402. Se probó la actividad LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con el gen KIF20A de longitud completa como la molécula HLA-A*2402, que sirve como un modelo específico para las células diana que expresan endógenamente KIF20A y HLA-A*2402, usando como células efectoras las líneas de LTC generadas contra LTC KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178) y KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186) y el clon de LTC generado por KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194). COS7 transfectadas con KIF20A de longitud completa pero no HLA-A*2402, COS7 transfectadas con HLA-A*2402 pero no KIF20A de longitud completa (o sustituido por el gen URCL10 de longitud completa), COS7 transfectadas con HLA-A*2402 y pulsadas con KIF20A-10-308 y A24-LCL transfectadas con el vector vacío se prepararon como controles. La línea de LTC que demuestra la actividad LTC específica más alta contra COS7 era esa transfectada tanto con KIF20A como HLA-A*2402 (figura 6b, c y d). De

forma alternativa, la línea de LTC estimulada con KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186) demostró contra A24-LCL transfectada con KIF20A.

Estos resultados demuestran claramente que KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178), KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186) y KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194) se expresan de forma natural en la superficie de la célula diana con la molécula HLA-A2402 y reconocen LTC. Además, estos péptidos son péptidos epítomos, que pueden servir como vacunas contra el cáncer que se dirigen contra tumores que expresan KIF20A.

Actividad citotóxica contra una línea de células cancerosas que expresa endógenamente HLA-A*2402 y KIF20A

Además, se realizó la actividad citotóxica mediante el ensayo de citotoxicidad según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. Como resultado, como se muestra en la figura 6b y e, el clon de LTC estimulado con KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO: 174) o KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186) mostró efecto citotóxico notablemente alto hacia líneas de células cancerosas HLA-A2402 positivas y KIF20A positivas, PK45P o MIAPaca2, respectivamente, comparado con esa hacia líneas de células cancerosas HLA-A24 negativas y KIF20A positivas, PK59.

Estimulación de las células T usando los péptidos predichos de KNTC2 restringidos con HLA-A*2402 y establecimiento de líneas de LTC estimuladas con péptidos derivados de KNTC2

Se generaron LTC para esos péptidos derivados de KNTC2 según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. Los LTC resultantes que tienen actividad LTC específica detectable, determinada mediante el ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se muestran en la figura 7. En particular, KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196), KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202), KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210), KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213), KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214), KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217) y KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223) demostraron potente producción de IFN-gamma mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en el pocillo positivo #8 estimuladas con KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196), #5 con KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202), #5 con KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210), #7 con KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213), #4 y #5 con KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214), #1 con KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217) y #8 con KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223) se expandieron y se establecieron líneas de LTC. Se determinaron esas líneas de LTC que tenían mayores actividades LTC específicas contra la diana pulsada con péptido comparadas con las actividades contra diana sin pulso de péptido mediante ELISA. Los resultados se muestran en la figura 7a-h. Mientras, otros péptidos mostrados en la tabla 8 no pudieron establecer las líneas de LTC a pesar de la posible actividad de unión con HLA-A*2402. Por ejemplo, el péptido negativo típico (KNTC2-A24-10-610) se mostraron en la figura 7a. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer líneas de LTC se seleccionaron como péptido potente de estimulación de LTC.

Establecimiento de clones de LTC estimulados con péptidos derivados de KNTC2

Además, se realizó la dilución limitante de estas líneas de LTC según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. El establecimiento de clones de la línea de LTC KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210) #5 y la línea de LTC KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214) # 5 se muestra en la figura 7d y f. Los clones de LTC tenían actividades LTC potentes y específicas contra la diana pulsada con el péptido comparado con las actividades con la diana sin el pulso de péptido.

Actividad LTC específica contra las células diana que expresan KNTC2 y HLA-A*2402

Se examinó la capacidad de las líneas de LTC establecidas generadas contra estos péptidos de reconocer células diana que expresan KNTC2 y HLA-A*2402. Se probó la actividad LTC específica contra HEK293 transfectadas tanto con el gen KNTC2 de longitud completa como la molécula HLA-A*2402, que sirve como un modelo específico para las células diana que expresan endógenamente KNTC2 y HLA-A*2402, usando como células efectoras los clones de LTC generados por LTC KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214). HEK293 transfectadas con KNTC2 pero no HLA-A*2402, HEK293 transfectadas con HLA-A*2402 pero no KNTC2 de longitud completa y HEK293 transfectadas con HLA-A*2402 y pulsadas con KNTC2-9-309 se prepararon como controles. La línea de LTC que demuestra la actividad LTC específica más alta contra HEK293 era esa transfectada tanto con KNTC2 como HLA-A*2402 (figura 7f).

Estos resultados demuestran claramente que KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214) se expresa de forma natural en la superficie de la célula diana con la molécula HLA-A2402 y reconocen LTC. Además, estos péptidos son péptidos epítomos, que pueden servir como vacunas contra el cáncer que se dirigen contra tumores que expresan KNTC2.

Estimulación de las células T usando los péptidos predichos de TTK restringidos con HLA-A*0201 y establecimiento de líneas de LTC estimuladas con péptidos derivados de TTK

Se generaron LTC para esos péptidos derivados de TTK según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. Los LTC resultantes que tienen actividad LTC específica detectable,

determinada mediante el ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se muestran en la figura 8. Como se representa en la figura 8b-d, TTK-A2-9-462 (SEQ ID NO: 227), TTK-A2-9-547 (SEQ ID NO: 228), TTK-A2-9-719 (SEQ ID NO: 233) y TTK-A2-10-462 (SEQ ID NO: 254) demostraron potente producción de IFN-gamma mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en el pocillo positivo #4 estimuladas con TTK-A2-9-462 (SEQ ID NO: 227), #2 con TTK-A2-9-547 (SEQ ID NO: 228), #1 con TTK-A2-9-719 (SEQ ID NO: 233) y #8 con TTK-A2-10-462 (SEQ ID NO: 254) se expandieron y se establecieron líneas de LTC. Se determinaron esas líneas de LTC que tenían mayores actividades LTC específicas contra la diana pulsada con péptido comparadas con las actividades contra diana sin pulso de péptido mediante ELISA. Mientras, otros péptidos mostrados en la tabla 9 no pudieron establecer las líneas de LTC a pesar de la posible actividad de unión con HLA-A*0201. Por ejemplo, el péptido negativo típico (TTK-A2-9-278) se mostraron en la figura 8a. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer líneas de LTC se seleccionaron como péptido potente de estimulación de LTC.

Establecimiento de clones de LTC estimulados con péptidos derivados de TTK

Además, se realizó la dilución limitante de estas líneas de LTC según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. El establecimiento de clones de la línea de LTC TTK-A2-9-462 (SEQ ID NO: 227) #4, la línea de LTC TTK-A2-9-547 (SEQ ID NO: 228) #2, la línea de LTC TTK-A2-9-719 (SEQ ID NO: 233) #1 y la línea de LTC TTK-A2-10-462 (SEQ ID NO: 254) # 8 se muestra en la figura 8d, c, d y e. Los clones de LTC tenían actividades LTC potentes y específicas contra la diana pulsada con el péptido comparado con las actividades con la diana sin el pulso de péptido.

Actividad LTC específica contra las células diana que expresan TTK y HLA-A*0201

Se examinó la capacidad de los clones de LTC establecidos generados contra estos péptidos de reconocer células diana que expresan TTK y HLA-A*0201. Se probó la actividad LTC específica contra COS7 transfectadas tanto con del gen TTK de longitud completa como la molécula HLA-A*0201, que es un modelo específico para las células diana que expresan endógenamente TTK y HLA-A*0201, usando como células efectoras los clones de LTC generados contra TTK-A2-9-462 (SEQ ID NO: 227), TTK-A2-9-547 (SEQ ID NO: 228), TTK-A2-9-719 (SEQ ID NO: 233) y TTK-A2-10-462 (SEQ ID NO: 254). COS7 transfectadas con TTK pero no HLA-A*0201, COS7 transfectadas con HLA-A*0201 pero no TTK de longitud completa (o sustituido por el gen HIG2 de longitud completa) y COS7 transfectadas con HLA-A*0201 y pulsadas con diferentes péptidos epítomos se prepararon como controles. El clon de LTC que demuestra la actividad LTC específica más alta contra COS7 era ese transfectado tanto con TTK como HLA-A*0201 (figura 8b, c, d y e).

Estos resultados demuestran claramente que TTK-A2-9-462 (SEQ ID NO: 227), TTK-A2-9-547 (SEQ ID NO: 228), TTK-A2-9-719 (SEQ ID NO: 233) y TTK-A2-10-462 (SEQ ID NO: 254) se expresan de forma natural en la superficie de la célula diana con la molécula HLA-A2 y reconocen LTC. Además, estos péptidos son péptidos epítomos, que pueden servir como vacunas contra el cáncer que se dirigen contra tumores que expresan TTK.

Estimulación de las células T usando los péptidos predichos de URCL10 restringidos con HLA-A*0201 y establecimiento de líneas de LTC estimuladas con péptidos derivados de URCL10

Se generaron LTC para esos péptidos derivados de URCL10 según los protocolos expuestos en la sección de "Materiales y Métodos" anteriormente. Los LTC resultantes que tienen actividad LTC específica detectable, determinada mediante el ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se muestran en la figura 9. Como se representa en la figura 9b-d, URLC-A2-9-206 (SEQ ID NO: 271), URLC-A2-9-212 (SEQ ID NO: 272) y URLC-A2-10-211 (SEQ ID NO: 288) demostraron potente producción de IFN-gamma mediante ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en el pocillo positivo #7 estimuladas con URLC-A2-9-206 (SEQ ID NO: 271), #3 con URLC-A2-9-212 (SEQ ID NO: 272) y #5 con URLC-A2-10-211 (SEQ ID NO: 288) se expandieron. Se determinaron esas líneas de LTC que tenían mayores actividades LTC específicas contra la diana pulsada con péptido comparadas con las actividades contra diana sin pulso de péptido mediante ELISA. Mientras, otros péptidos mostrados en la tabla 10 no pudieron establecer las líneas de LTC a pesar de la posible actividad de unión con HLA-A*0201. Por ejemplo, el péptido negativo típico (URLC-A2-9-58) se mostraron en la figura 9a. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer líneas de LTC se seleccionaron como péptido potente de estimulación de LTC.

Actividad LTC específica contra las células diana que expresan URCL10 y HLA-A*0201

Se examinó la capacidad de la línea de LTC establecida generada contra estos péptidos de reconocer células diana que expresan de forma endógena URCL10 y HLA-A*0201. Se probó la actividad LTC específica contra COS7, Hek293 y 293T transfectadas tanto con del gen URCL10 de longitud completa como la molécula HLA-A*0201, que sirve como un modelo específico para las células diana que expresan endógenamente URCL10 y HLA-A*0201, usando como células efectoras la línea de LTC generada por URLC-A2-10-211. COS7, Hek293 o 293T transfectadas con URCL10 pero no HLA-A*0201 (sustituida por HLA-A*2402), COS7, Hek293 o 293T transfectadas con HLA-A*0201 pero no URCL10 de longitud completa y COS7 transfectadas con HLA-A*0201 y pulsadas con un péptido epítomo diana diferente (URLC10-A02-10-64) se prepararon como controles. La línea de LTC que demuestra

la actividad LTC específica más alta contra COS7, Hek293 o 293T era esa transfectada tanto con URCL10 como HLA-A*0201 (figura 9-2).

- 5 Estos resultados demuestran claramente que URLC-A2-10-211 se expresa de forma natural en la superficie de la célula diana con la molécula HLA-A*0201 y reconoce LTC. Además, este péptido era péptido epítipo, que pueden utilizar vacunas contra el cáncer que se dirigen contra tumores que expresan URCL10.

Análisis de homología de los péptidos antigénicos

- 10 Los clones de LTC citotóxicos establecidos contra los siguientes péptidos mostraron potente actividad LTC específica.

- 15 CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO: 19),
CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO: 22),
CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30),
CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO: 34),
CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344),
CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO: 358),
20 EphA4-A24-9-453 (SEQ ID NO: 41),
EphA4-A24-9-5 (SEQ ID NO: 44),
EphA4-A24-9-869 (SEQ ID NO: 46),
EphA4-A24-9-420 (SEQ ID NO: 48),
EphA4-A24-10-24 (SEQ ID NO: 78),
EphA4-A02-9-501 (SEQ ID NO: 376),
25 EphA4-A02-9-165 (SEQ ID NO: 379),
ECT2-A24-9-515 (SEQ ID NO: 80),
ECT2-A24-10-40 (SEQ ID NO: 100),
ECT2-A24-10-101 (SEQ ID NO: 101),
HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110),
30 HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111),
HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387),
HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112),
HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394),
HIG2-A02-9-8 (SEQ ID NO: 114),
35 HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116),
HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117),
HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121),
INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395),
INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133),
40 INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135),
INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137),
INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426),
KIF20A-A249-305 (SEQ ID NO: 174),
KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178),
45 KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186),
KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194),
KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196),
KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202),
KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210),
50 KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213),
KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214),
KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217),
KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223),
TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO: 227),
55 TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228),
TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO: 233),
TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO: 254),
URLC-A02-9-206 (SEQ ID NO: 271),
URLC-A02-9-212 (SEQ ID NO: 272) y
60 URLC-A02-10-211 (SEQ ID NO: 288).

- Esto sugiere que las secuencias de SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288 son homólogas a los péptidos derivados de otras moléculas que se sabe sensibilizan el sistema inmunitario humano.
- 65

Para excluir esta posibilidad, se realizó un análisis de homología con las secuencias de péptidos como secuencias problemas usando el algoritmo BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/blast.cgi>). No se reveló homología de secuencia significativa.

- 5 Estos resultados sugieren que las secuencias de SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288 son únicas y por tanto poseen un bajo riesgo de generar una respuesta inmunológica indeseada hacia cualquier molécula no relacionada.

10 **Discusión**

La identificación de nuevos AAT, particularmente los que inducen respuestas inmunitarias antitumorales potentes y específicas, garantiza el desarrollo adicional de la aplicación clínica de las estrategias de vacunación con péptidos en varios tipos de cáncer (Boon T. et al., (1996) J Exp Med 183: 725-9; van der Bruggen P et al., (1991) Science 254: 1643-7; Brichard V et al., (1993) J Exp Med 178: 489-95; Kawakami Y et al., (1994) J Exp Med 180: 347-52; Shichijo S et al., (1998) J Exp Med 187:277-88; Chen YT et al., (1997) Proc.Natl.Acad. Sci. USA, 94: 1914-8; Harris CC., (1996) J Natl Cancer Inst 88:1442-5; Butterfield LH et al., (1999) Cancer Res 59:3134-42; Vissers IL et al., (1999) Cancer Res 59: 5554-9; van der Burg SH et al., (1996) J. Immunol 156:3308-14; Tanaka F et al., (1997) Cancer Res 57:4465-8; Fujie T et al., (1999) Int Cancer 80:169-72; Kikuchi M et al., (1999) Int J Cancer 81: 459-66; Oiso Met al., (1999) Int J Cancer 81:387-94).

Las tecnologías de micromatrices de ADNc pueden divulgar perfiles extensos de expresión génica en células malignas (Lin YM, et al., Oncogene. 13 junio 2002;21:4120-8; Kitahara O, et al., Cancer Res. 1 mayo 2001;61:3544-9; Suzuki C, et al., Cancer Res. 1 Nov. 2003;63:7038-41; Ashida S, Cancer Res. 1 Sep. 2004;64:5963-72; Ochi K, et al., Int J Oncol. Mar. 2004;24(3):647-55; Kaneta Y, et al., Int J Oncol. Sep. 2003;23:681-91; Obama K, Hepatology. Jun. 2005;41:1339-48; Kato T, et al., Cancer Res. 1 Jul. 2005;65:5638-46.; Kitahara O, et al., Neoplasia. Jul.-Ag 2002;4:295-303; Saito-Hisaminato A et al., DNA Res 2002, 9: 35-45) y encontrar utilidad en la identificación de potenciales AAT. Entre los transcritos que aumentan en varios cánceres se identificaron genes humanos novedosos, denominados CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10, usando estas tecnologías.

Como se ha demostrado anteriormente, CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10 se sobreexpresan en varios cánceres pero muestran expresión mínima en tejidos normales. Además, se ha mostrado que estos genes tienen una función significativa relacionada con la proliferación celular. Por tanto, péptidos derivados de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10 pueden servir como epítomos AAT que, a su vez, se pueden usar para inducir respuestas inmunitarias significativas y específicas contra células cancerosas.

Por tanto, como CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10 son AAT novedosos, las vacunas que usan estos péptidos epítomos encuentran utilidad como agentes inmunoterapéuticos contra varios carcinomas u otras enfermedades que expresan estas moléculas.

Aplicabilidad industrial

La presente invención identifica nuevos AAT, particularmente esos que inducen respuestas inmunitarias antitumorales potentes y específicas. Tales AAT garantizan el desarrollo adicional como vacunas peptídicas contra enfermedades asociadas con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres.

Mientras que la invención se ha descrito en detalle y con referencia a formas de realización específicas de la misma, se debe entender que la descripción anterior es de naturaleza ejemplar y explicativa y se pretende que ilustre la invención y sus formas de realización preferidas. Mediante experimentación de rutina, el experto en la materia reconocerá fácilmente que se pueden hacer en la misma varios cambios y modificaciones. Por tanto, se pretende que la invención esté definida no por la anterior descripción, sino por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Además la presente especificación se refiere a los siguientes puntos:

- [1] Un péptido aislado de menos de aproximadamente 15 aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en péptidos que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 o 223.
- [2] Un péptido que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 o 223, en donde 1, 2, o varios aminoácidos se sustituyen, delecionan o añaden.

- [3] El péptido del punto 2, en donde el segundo aminoácido desde el extremo N es fenilalanina, tirosina, metionina o triptófano.
- [4] El péptido del punto 2 o 3, en donde el aminoácido C-terminal es fenilalanina, leucina, isoleucina, triptófano o metionina.
- 5 [5] Un péptido aislado de menos de aproximadamente 15 aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en péptidos que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 376, 379, 114, 116, 117, 121, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288.
- [6] Un péptido que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 376, 379, 114, 116, 117, 121, 227, 228, 233, 254, 271, 272 o 288, en donde 1, 2 o varios aminoácidos se sustituyen, delecionan o añaden.
- 10 [7] El péptido del punto 6 en donde el segundo aminoácido desde el extremo N es leucina o metionina.
- [8] El péptido del punto 6 o 7, en donde el aminoácido C-terminal es valina o leucina.
- [9] Una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la sobreexpresión de los genes de SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17 dicha composición comprende uno o más péptidos del punto 1 a 8 o un polinucleótido que codifica los péptidos.
- 15 [10] Una composición farmacéutica del punto 9, en donde la enfermedad que se asocia a los genes de SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17 incluye cánceres.
- [11] Una composición farmacéutica del punto 10, en donde los cánceres incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.
- 20 [12] Un exosoma que presenta en su superficie un complejo que comprende un péptido del punto 1-4 y un antígeno HLA.
- [13] El exosoma del punto 12, en donde el antígeno HLA es HLA-A24.
- 25 [14] El exosoma del punto 13, en donde el antígeno HLA es HLA-A2402.
- [15] Un exosoma que presenta en su superficie un complejo que comprende un péptido del punto 5-8 y un antígeno HLA.
- [16] El exosoma del punto 15, en donde el antígeno HLA es HLA-A2.
- [17] El exosoma del punto 16, en donde el antígeno HLA es HLA-A0201.
- 30 [18] Un método de inducir células presentadoras de antígeno que tienen una alta inducibilidad de células T citotóxicas que comprende el paso de poner en contacto una célula presentadora de antígeno con un péptido del punto 1-8.
- [19] Un método de inducir células T citotóxicas poniendo en contacto una célula T con un péptido del punto 1-8.
- 35 [20] Un método de inducir células presentadoras de antígeno que tienen alta inducibilidad de células T citotóxicas, dicho método comprende el paso de transferir un gen que comprende un polinucleótido que codifica un péptido del punto 1 a 8 a una célula presentadora de antígeno.
- [21] Una célula T citotóxica aislada, que se induce poniendo en contacto una célula T con un péptido del punto 1-8 o que se transduce con los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de las subunidades de TCR que se unen a un péptido de cualquiera de los puntos 1 a 8 en el contexto de HLA-A24 o HLA-A2.
- 40 [22] Una célula presentadora de antígeno, que comprende un complejo formado entre un antígeno HLA y un péptido del punto 1 a 8.
- [23] Una célula presentadora de antígeno, inducida por el método del punto 18-20.
- [24] Una vacuna para inhibir la proliferación de células que expresan los genes de 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17 en donde la vacuna comprende un péptido del punto 1-8 como el principio activo.
- 45 [25] La vacuna del punto 24, en donde las células que expresan los genes de 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17 incluyen cánceres.
- [26] La vacuna del punto 25, en donde los cánceres incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.
- 50 [27] La vacuna del punto 26, formulada para la administración a un sujeto cuyo antígeno HLA es HLA-A24 o HLA-A2.
- [28] Un método de tratar o prevenir una enfermedad asociada con sobreexpresión de los genes de 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17 en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una vacuna que comprende un péptido del punto 1-8, un fragmento inmunológicamente activo del mismo, o un polinucleótido que codifica dicho péptido o fragmento inmunológicamente activo.
- 55 [29] El método del punto 28, en donde la enfermedad que se asocia a los genes de 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17 incluye cánceres.
- [30] Un método de tratar o prevenir cánceres del punto 29, en donde las células cancerosas incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.
- 60 [31] Un método de cribado para un péptido en el que 1, 2 o varios aminoácidos están sustituidos, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: SEQ
- 65

ID NO: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 o 223, dicho método comprende los pasos de:

- (a) conformar que no hay homología de secuencia significativa a la secuencia entera de 1, 2 o varios aminoácidos sustituidos;
- (b) medir la inducibilidad de LTC de péptido sustituto candidato; y
- (c) seleccionar el péptido cuya inducibilidad de LTC es igual a o mayor que la del péptido original.

Lista de secuencias

- <110> ONCOTHERAPY SCIENCE, INC
- <120> VACUNAS PEPTÍDICAS PARA CÁNCERES QUE EXPRESAN ANTÍGENOS ASOCIADOS A TUMORES
- <130> ONC-A0704P
- <150> US 60/902.949
- <151> 21-02-2007
- <160> 434
- <170> PatentIn versión 3.4
- <210> 1
- <211> 3649
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens
- <220>
- <221> CDS
- <222> (508).. (2997)
- <400> 1

cccgtgtag ccgcgtgtgg gaggacgcac gggcctgctt caaagctttg ggataacagc	60
gcctccgggg gataatgaat gcggagcctc cgttttcagt cgacttcaga tgtgtctcca	120
cttttttccg ctgtagccgc aaggcaagga aacattttctc ttcccgtact gaggaggctg	180
aggagtgcac tgggtgtttct tttctcctct aaccacagaac tgcgagacag aggctgagtc	240
cctgtaaaga acagctccag aaaagccagg agagcgcagg agggcatccg ggaggccagg	300
aggggttcgc tggggcctca accgcaccca catcgggtccc acctgcgagg gggcgggacc	360
tcgtggcgtt ggaccaatca gcacccacct gcgctcacct ggctcctcc cgctggctcc	420
cgggggctgc ggtgctcaaa ggggcaagag ctgagcggaa caccggcccg ccgtcgcggc	480
agctgcttca cccctctctc tgcagcc atg ggg ctc cct cgt gga cct ctc gcg	534
Met Gly Leu Pro Arg Gly Pro Leu Ala	
1 5	
tct ctc ctc ctt ctc cag gtt tgc tgg ctg cag tgc gcg gcc tcc gag	582
Ser Leu Leu Leu Leu Gln Val Cys Trp Leu Gln Cys Ala Ala Ser Glu	
10 15 20 25	
ccg tgc cgg gcg gtc ttc agg gag gct gaa gtg acc ttg gag gcg gga	630
Pro Cys Arg Ala Val Phe Arg Glu Ala Glu Val Thr Leu Glu Ala Gly	
30 35 40	
ggc gcg gag cag gag ccc ggc cag gcg ctg ggg aaa gta ttc atg ggc	678
Gly Ala Glu Gln Glu Pro Gly Gln Ala Leu Gly Lys Val Phe Met Gly	
45 50 55	
tgc cct ggg caa gag cca gct ctg ttt agc act gat aat gat gac ttc	726
Cys Pro Gly Gln Glu Pro Ala Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe	
60 65 70	
act gtg cgg aat ggc gag aca gtc cag gaa aga agg tca ctg aag gaa	774
Thr Val Arg Asn Gly Glu Thr Val Gln Glu Arg Arg Ser Leu Lys Glu	
75 80 85	

agg aat cca ttg aag atc ttc cca tcc aaa cgt atc tta cga aga cac	822
Arg Asn Pro Leu Lys Ile Phe Pro Ser Lys Arg Ile Leu Arg Arg His	
90 95 100 105	
aag aga gat tgg gtg gtt gct cca ata tct gtc cct gaa aat ggc aag	870
Lys Arg Asp Trp Val Val Ala Pro Ile Ser Val Pro Glu Asn Gly Lys	
110 115 120	
ggt ccc ttc ccc cag aga ctg aat cag ctc aag tct aat aaa gat aga	918
Gly Pro Phe Pro Gln Arg Leu Asn Gln Leu Lys Ser Asn Lys Asp Arg	
125 130 135	
gac acc aag att ttc tac agc atc acg ggg ccg ggg gca gac agc ccc	966
Asp Thr Lys Ile Phe Tyr Ser Ile Thr Gly Pro Gly Ala Asp Ser Pro	
140 145 150	
cct gag ggt gtc ttc gct gta gag aag gag aca ggc tgg ttg ttg ttg	1014
Pro Glu Gly Val Phe Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu Leu Leu	
155 160 165	
aat aag cca ctg gac cgg gag gag att gcc aag tat gag ctc ttt ggc	1062
Asn Lys Pro Leu Asp Arg Glu Glu Ile Ala Lys Tyr Glu Leu Phe Gly	
170 175 180 185	
cac gct gtg tca gag aat ggt gcc tca gtg gag gac ccc atg aac atc	1110
His Ala Val Ser Glu Asn Gly Ala Ser Val Glu Asp Pro Met Asn Ile	
190 195 200	
tcc atc atc gtg acc gac cag aat gac cac aag ccc aag ttt acc cag	1158
Ser Ile Ile Val Thr Asp Gln Asn Asp His Lys Pro Lys Phe Thr Gln	
205 210 215	
gac acc ttc cga ggg agt gtc tta gag gga gtc cta cca ggt act tct	1206
Asp Thr Phe Arg Gly Ser Val Leu Glu Gly Val Leu Pro Gly Thr Ser	
220 225 230	
gtg atg cag gtg aca gcc acg gat gag gat gat gcc atc tac acc tac	1254
Val Met Gln Val Thr Ala Thr Asp Glu Asp Asp Ala Ile Tyr Thr Tyr	
235 240 245	
aat ggg gtg gtt gct tac tcc atc cat agc caa gaa cca aag gac cca	1302
Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser Ile His Ser Gln Glu Pro Lys Asp Pro	
250 255 260 265	
cac gac ctc atg ttc acc att cac cgg agc aca ggc acc atc agc gtc	1350
His Asp Leu Met Phe Thr Ile His Arg Ser Thr Gly Thr Ile Ser Val	
270 275 280	
atc tcc agt ggc ctg gac cgg gaa aaa gtc cct gag tac aca ctg acc	1398
Ile Ser Ser Gly Leu Asp Arg Glu Lys Val Pro Glu Tyr Thr Leu Thr	
285 290 295	
atc cag gcc aca gac atg gat ggg gac ggc tcc acc acc acg gca gtg	1446
Ile Gln Ala Thr Asp Met Asp Gly Asp Gly Ser Thr Thr Thr Ala Val	
300 305 310	
gca gta gtg gag atc ctt gat gcc aat gac aat gct ccc atg ttt gac	1494
Ala Val Val Glu Ile Leu Asp Ala Asn Asp Asn Ala Pro Met Phe Asp	
315 320 325	
ccc cag aag tac gag gcc cat gtg cct gag aat gca gtg ggc cat gag	1542
Pro Gln Lys Tyr Glu Ala His Val Pro Glu Asn Ala Val Gly His Glu	
330 335 340 345	

gtg cag agg ctg acg gtc act gat ctg gac gcc ccc aac tca cca gcg Val Gln Arg Leu Thr Val Thr Asp Leu Asp Ala Pro Asn Ser Pro Ala 350 355 360	1590
tgg cgt gcc acc tac ctt atc atg ggc ggt gac gac ggg gac cat ttt Trp Arg Ala Thr Tyr Leu Ile Met Gly Gly Asp Asp Gly Asp His Phe 365 370 375	1638
acc atc acc acc cac cct gag agc aac cag ggc atc ctg aca acc agg Thr Ile Thr Thr His Pro Glu Ser Asn Gln Gly Ile Leu Thr Thr Arg 380 385 390	1686
aag ggt ttg gat ttt gag gcc aaa aac cag cac acc ctg tac gtt gaa Lys Gly Leu Asp Phe Glu Ala Lys Asn Gln His Thr Leu Tyr Val Glu 395 400 405	1734
gtg acc aac gag gcc cct ttt gtg ctg aag ctc cca acc tcc aca gcc Val Thr Asn Glu Ala Pro Phe Val Leu Lys Leu Pro Thr Ser Thr Ala 410 415 420 425	1782
acc ata gtg gtc cac gtg gag gat gtg aat gag gca cct gtg ttt gtc Thr Ile Val Val His Val Glu Asp Val Asn Glu Ala Pro Val Phe Val 430 435 440	1830
cca ccc tcc aaa gtc gtt gag gtc cag gag ggc atc ccc act ggg gag Pro Pro Ser Lys Val Val Glu Val Gln Glu Gly Ile Pro Thr Gly Glu 445 450 455	1878
cct gtg tgt gtc tac act gca gaa gac cct gac aag gag aat caa aag Pro Val Cys Val Tyr Thr Ala Glu Asp Pro Asp Lys Glu Asn Gln Lys 460 465 470	1926
atc agc tac cgc atc ctg aga gac cca gca ggg tgg cta gcc atg gac Ile Ser Tyr Arg Ile Leu Arg Asp Pro Ala Gly Trp Leu Ala Met Asp 475 480 485	1974
cca gac agt ggg cag gtc aca gct gtg ggc acc ctc gac cgt gag gat Pro Asp Ser Gly Gln Val Thr Ala Val Gly Thr Leu Asp Arg Glu Asp 490 495 500 505	2022
gag cag ttt gtg agg aac aac atc tat gaa gtc atg gtc ttg gcc atg Glu Gln Phe Val Arg Asn Asn Ile Tyr Glu Val Met Val Leu Ala Met 510 515 520	2070
gac aat gga agc cct ccc acc act ggc acg gga acc ctt ctg cta aca Asp Asn Gly Ser Pro Pro Thr Thr Gly Thr Gly Thr Leu Leu Thr 525 530 535	2118
ctg att gat gtc aat gac cat ggc cca gtc cct gag ccc cgt cag atc Leu Ile Asp Val Asn Asp His Gly Pro Val Pro Glu Pro Arg Gln Ile 540 545 550	2166
acc atc tgc aac caa agc cct gtg cgc cag gtg ctg aac atc acg gac Thr Ile Cys Asn Gln Ser Pro Val Arg Gln Val Leu Asn Ile Thr Asp 555 560 565	2214
aag gac ctg tct ccc cac acc tcc cct ttc cag gcc cag ctc aca gat Lys Asp Leu Ser Pro His Thr Ser Pro Phe Gln Ala Gln Leu Thr Asp 570 575 580 585	2262
gac tca gac atc tac tgg acg gca gag gtc aac gag gaa ggt gac aca Asp Ser Asp Ile Tyr Trp Thr Ala Glu Val Asn Glu Glu Gly Asp Thr 590 595 600	2310
gtg gtc ttg tcc ctg aag aag ttc ctg aag cag gat aca tat gac gtg	2358

Val Val Leu Ser Leu Lys Lys Phe Leu Lys Gln Asp Thr Tyr Asp Val	
605 610 615	
cac ctt tct ctg tct gac cat ggc aac aaa gag cag ctg acg gtg atc	2406
His Leu Ser Leu Ser Asp His Gly Asn Lys Glu Gln Leu Thr Val Ile	
620 625 630	
agg gcc act gtg tgc gac tgc cat ggc cat gtc gaa acc tgc cct gga	2454
Arg Ala Thr Val Cys Asp Cys His Gly His Val Glu Thr Cys Pro Gly	
635 640 645	
ccc tgg aag gga ggt ttc atc ctc cct gtg ctg ggg gct gtc ctg gct	2502
Pro Trp Lys Gly Gly Phe Ile Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu Ala	
650 655 660 665	
ctg ctg ttc ctc ctg ctg gtg ctg ctt ttg ttg gtg aga aag aag cgg	2550
Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Val Arg Lys Lys Arg	
670 675 680	
aag atc aag gag ccc ctc cta ctc cca gaa gat gac acc cgt gac aac	2598
Lys Ile Lys Glu Pro Leu Leu Leu Pro Glu Asp Asp Thr Arg Asp Asn	
685 690 695	
gtc ttc tac tat ggc gaa gag ggg ggt ggc gaa gag gac cag gac tat	2646
Val Phe Tyr Tyr Gly Glu Glu Gly Gly Glu Glu Asp Gln Asp Tyr	
700 705 710	
gac atc acc cag ctc cac cga ggt ctg gag gcc agg ccg gag gtg gtt	2694
Asp Ile Thr Gln Leu His Arg Gly Leu Glu Ala Arg Pro Glu Val Val	
715 720 725	
ctc cgc aat gac gtg gca cca acc atc atc ccg aca ccc atg tac cgt	2742
Leu Arg Asn Asp Val Ala Pro Thr Ile Ile Pro Thr Pro Met Tyr Arg	
730 735 740 745	
cct cgg cca gcc aac cca gat gaa atc ggc aac ttt ata att gag aac	2790
Pro Arg Pro Ala Asn Pro Asp Glu Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn	
750 755 760	
ctg aag gcg gct aac aca gac ccc aca gcc ccg ccc tac gac acc ctc	2838
Leu Lys Ala Ala Asn Thr Asp Pro Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu	
765 770 775	
ttg gtg ttc gac tat gag ggc agc ggc tcc gac gcc gcg tcc ctg agc	2886
Leu Val Phe Asp Tyr Glu Gly Ser Gly Ser Asp Ala Ala Ser Leu Ser	
780 785 790	
tcc ctc acc tcc tcc gcc tcc gac caa gac caa gat tac gat tat ctg	2934
Ser Leu Thr Ser Ser Ala Ser Asp Gln Asp Gln Asp Tyr Asp Tyr Leu	
795 800 805	
aac gag tgg ggc agc cgc ttc aag aag ctg gca gac atg tac ggt ggc	2982
Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe Lys Lys Leu Ala Asp Met Tyr Gly Gly	
810 815 820 825	
ggg gag gac gac tag gcgccctgcc tgcagggctg gggaccaaac gtcaggccac	3037
Gly Glu Asp Asp	
agagcatctc caaggggtct cagttccccc ttcagctgag gacttcggag cttgtcagga	3097
agtggccgta gcaacttggc ggagacaggc tatgagtctg acgttagagt ggtggcttcc	3157
ttagcctttc aggatggagg aatgtgggca gtttgacttc agcactgaaa acctctccac	3217


```

ctggggccagg gttgcctcag aggccaaagtt tccagaagcc tcttacctgc cgtaaaatgc 3277
tcaaccctgt gtccctgggcc tgggcctgct gtgactgacc tacagtggac tttctctctg 3337
gaatggaacc ttcttaggcc tccctggtgca acttaatttt tttttttaat gctatcttca 3397
aaacgttaga gaaagttctt caaaagtgc gcccagagct gctgggcca ctggccgtcc 3457
tgcatttctg gtttccagac cccaatgcct cccattcgga tggatctctg cgtttttata 3517
ctgagtgtgc ctaggttgcc ccttattttt tattttccct gttgcgttgc tatagatgaa 3577
gggtgaggac aatcgtgtat atgtactaga acttttttat taaagaaact tttcccagaa 3637
aaaaaaaaaa aa 3649

```

<210> 2
 <211> 829
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

```

<400> 2
Met Gly Leu Pro Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu Leu Gln Val
1          5          10          15

Cys Trp Leu Gln Cys Ala Ala Ser Glu Pro Cys Arg Ala Val Phe Arg
          20          25          30

Glu Ala Glu Val Thr Leu Glu Ala Gly Gly Ala Glu Gln Glu Pro Gly
          35          40          45

Gln Ala Leu Gly Lys Val Phe Met Gly Cys Pro Gly Gln Glu Pro Ala
          50          55          60

Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe Thr Val Arg Asn Gly Glu Thr
65          70          75          80

Val Gln Glu Arg Arg Ser Leu Lys Glu Arg Asn Pro Leu Lys Ile Phe
          85          90          95

Pro Ser Lys Arg Ile Leu Arg Arg His Lys Arg Asp Trp Val Val Ala
          100          105          110

Pro Ile Ser Val Pro Glu Asn Gly Lys Gly Pro Phe Pro Gln Arg Leu
          115          120          125

Asn Gln Leu Lys Ser Asn Lys Asp Arg Asp Thr Lys Ile Phe Tyr Ser
          130          135          140

Ile Thr Gly Pro Gly Ala Asp Ser Pro Pro Glu Gly Val Phe Ala Val
145          150          155          160

Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu Leu Leu Asn Lys Pro Leu Asp Arg Glu

```

	165		170		175
Glu Ile Ala Lys Tyr Glu Leu Phe Gly His Ala Val Ser Glu Asn Gly	180		185		190
Ala Ser Val Glu Asp Pro Met Asn Ile Ser Ile Ile Val Thr Asp Gln	195		200		205
Asn Asp His Lys Pro Lys Phe Thr Gln Asp Thr Phe Arg Gly Ser Val	210		215		220
Leu Glu Gly Val Leu Pro Gly Thr Ser Val Met Gln Val Thr Ala Thr	225		230		235
Asp Glu Asp Asp Ala Ile Tyr Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser	245		250		255
Ile His Ser Gln Glu Pro Lys Asp Pro His Asp Leu Met Phe Thr Ile	260		265		270
His Arg Ser Thr Gly Thr Ile Ser Val Ile Ser Ser Gly Leu Asp Arg	275		280		285
Glu Lys Val Pro Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Gln Ala Thr Asp Met Asp	290		295		300
Gly Asp Gly Ser Thr Thr Thr Ala Val Ala Val Val Glu Ile Leu Asp	305		310		315
Ala Asn Asp Asn Ala Pro Met Phe Asp Pro Gln Lys Tyr Glu Ala His	325		330		335
Val Pro Glu Asn Ala Val Gly His Glu Val Gln Arg Leu Thr Val Thr	340		345		350
Asp Leu Asp Ala Pro Asn Ser Pro Ala Trp Arg Ala Thr Tyr Leu Ile	355		360		365
Met Gly Gly Asp Asp Gly Asp His Phe Thr Ile Thr Thr His Pro Glu	370		375		380
Ser Asn Gln Gly Ile Leu Thr Thr Arg Lys Gly Leu Asp Phe Glu Ala	385		390		395
Lys Asn Gln His Thr Leu Tyr Val Glu Val Thr Asn Glu Ala Pro Phe	405		410		415
Val Leu Lys Leu Pro Thr Ser Thr Ala Thr Ile Val Val His Val Glu	420		425		430

Asp Val Asn Glu Ala Pro Val Phe Val Pro Pro Ser Lys Val Val Glu
 435 440 445
 Val Gln Glu Gly Ile Pro Thr Gly Glu Pro Val Cys Val Tyr Thr Ala
 450 455 460
 Glu Asp Pro Asp Lys Glu Asn Gln Lys Ile Ser Tyr Arg Ile Leu Arg
 465 470 475 480
 Asp Pro Ala Gly Trp Leu Ala Met Asp Pro Asp Ser Gly Gln Val Thr
 485 490 495
 Ala Val Gly Thr Leu Asp Arg Glu Asp Glu Gln Phe Val Arg Asn Asn
 500 505 510
 Ile Tyr Glu Val Met Val Leu Ala Met Asp Asn Gly Ser Pro Pro Thr
 515 520 525
 Thr Gly Thr Gly Thr Leu Leu Leu Thr Leu Ile Asp Val Asn Asp His
 530 535 540
 Gly Pro Val Pro Glu Pro Arg Gln Ile Thr Ile Cys Asn Gln Ser Pro
 545 550 555 560
 Val Arg Gln Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu Ser Pro His Thr
 565 570 575
 Ser Pro Phe Gln Ala Gln Leu Thr Asp Asp Ser Asp Ile Tyr Trp Thr
 580 585 590
 Ala Glu Val Asn Glu Glu Gly Asp Thr Val Val Leu Ser Leu Lys Lys
 595 600 605
 Phe Leu Lys Gln Asp Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu Ser Asp His
 610 615 620
 Gly Asn Lys Glu Gln Leu Thr Val Ile Arg Ala Thr Val Cys Asp Cys
 625 630 635 640
 His Gly His Val Glu Thr Cys Pro Gly Pro Trp Lys Gly Gly Phe Ile
 645 650 655
 Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Val
 660 665 670
 Leu Leu Leu Leu Val Arg Lys Lys Arg Lys Ile Lys Glu Pro Leu Leu
 675 680 685

Leu Pro Glu Asp Asp Thr Arg Asp Asn Val Phe Tyr Tyr Gly Glu Glu
690 695 700

Gly Gly Gly Glu Glu Asp Gln Asp Tyr Asp Ile Thr Gln Leu His Arg
705 710 715 720

Gly Leu Glu Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Arg Asn Asp Val Ala Pro
725 730 735

Thr Ile Ile Pro Thr Pro Met Tyr Arg Pro Arg Pro Ala Asn Pro Asp
740 745 750

Glu Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu Lys Ala Ala Asn Thr Asp
755 760 765

Pro Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu Leu Val Phe Asp Tyr Glu Gly
770 775 780

Ser Gly Ser Asp Ala Ala Ser Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ser Ala Ser
785 790 795 800

Asp Gln Asp Gln Asp Tyr Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe
805 810 815

Lys Lys Leu Ala Asp Met Tyr Gly Gly Gly Glu Asp Asp
820 825

<210> 3

5 <211> 3107

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

10 <221> CDS

<222> (34) .. (2994)

<400> 3

aagcggcagg agcagcgttg gcaccggcga acc atg gct ggg att ttc tat ttc 54
Met Ala Gly Ile Phe Tyr Phe
1 5

gcc cta ttt tcg tgt ctc ttc ggg att tgc gac gct gtc aca ggt tcc 102
Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe Gly Ile Cys Asp Ala Val Thr Gly Ser
10 15 20

agg gta tac ccc gcg aat gaa gtt acc tta ttg gat tcc aga tct gtt 150
Arg Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu Leu Asp Ser Arg Ser Val
25 30 35

cag gga gaa ctt ggg tgg ata gca agc cct ctg gaa gga ggg tgg gag 198
Gln Gly Glu Leu Gly Trp Ile Ala Ser Pro Leu Glu Gly Gly Trp Glu
40 45 50 55

gaa gtg agt atc atg gat gaa aaa aat aca cca atc cga acc tac caa 246

Glu	Val	Ser	Ile	Met	Asp	Glu	Lys	Asn	Thr	Pro	Ile	Arg	Thr	Tyr	Gln		
				60					65					70			
gtg	tgc	aat	gtg	atg	gaa	ccc	agc	cag	aat	aac	tgg	cta	cga	act	gat	294	
Val	Cys	Asn	Val	Met	Glu	Pro	Ser	Gln	Asn	Asn	Trp	Leu	Arg	Thr	Asp		
			75					80				85					
tgg	atc	acc	cga	gaa	ggg	gct	cag	agg	gtg	tat	att	gag	att	aaa	ttc	342	
Trp	Ile	Thr	Arg	Glu	Gly	Ala	Gln	Arg	Val	Tyr	Ile	Glu	Ile	Lys	Phe		
		90					95					100					
acc	ttg	agg	gac	tgc	aat	agt	ctt	ccg	ggc	gtc	atg	ggg	act	tgc	aag	390	
Thr	Leu	Arg	Asp	Cys	Asn	Ser	Leu	Pro	Gly	Val	Met	Gly	Thr	Cys	Lys		
	105					110					115						
gag	acg	ttt	aac	ctg	tac	tac	tat	gaa	tca	gac	aac	gac	aaa	gag	cgt	438	
Glu	Thr	Phe	Asn	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Asp	Asn	Asp	Lys	Glu	Arg		
120				125						130					135		
ttc	atc	aga	gag	aac	cag	ttt	gtc	aaa	att	gac	acc	att	gct	gct	gat	486	
Phe	Ile	Arg	Glu	Asn	Gln	Phe	Val	Lys	Ile	Asp	Thr	Ile	Ala	Ala	Asp		
				140					145					150			
gag	agc	ttc	acc	caa	gtg	gac	att	ggt	gac	aga	atc	atg	aag	ctg	aac	534	
Glu	Ser	Phe	Thr	Gln	Val	Asp	Ile	Gly	Asp	Arg	Ile	Met	Lys	Leu	Asn		
			155					160					165				
acc	gag	atc	cgg	gat	gta	ggg	cca	tta	agc	aaa	aag	ggg	ttt	tac	ctg	582	
Thr	Glu	Ile	Arg	Asp	Val	Gly	Pro	Leu	Ser	Lys	Lys	Gly	Phe	Tyr	Leu		
		170				175							180				
gct	ttt	cag	gat	gtg	ggg	gcc	tgc	atc	gcc	ctg	gta	tca	gtc	cgt	gtg	630	
Ala	Phe	Gln	Asp	Val	Gly	Ala	Cys	Ile	Ala	Leu	Val	Ser	Val	Arg	Val		
	185					190					195						
ttc	tat	aaa	aag	tgt	cca	ctc	aca	gtc	cgc	aat	ctg	gcc	cag	ttt	cct	678	
Phe	Tyr	Lys	Lys	Cys	Pro	Leu	Thr	Val	Arg	Asn	Leu	Ala	Gln	Phe	Pro		
200					205					210					215		
gac	acc	atc	aca	ggg	gct	gat	acg	tct	tcc	ctg	gtg	gaa	ggt	cga	ggc	726	
Asp	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Leu	Val	Glu	Val	Arg	Gly		
				220					225					230			
tcc	tgt	gtc	aac	aac	tca	gaa	gag	aaa	gat	gtg	cca	aaa	atg	tac	tgt	774	
Ser	Cys	Val	Asn	Asn	Ser	Glu	Glu	Lys	Asp	Val	Pro	Lys	Met	Tyr	Cys		
			235					240					245				
ggg	gca	gat	ggt	gaa	tgg	ctg	gta	ccc	att	ggc	aac	tgc	cta	tgc	aac	822	
Gly	Ala	Asp	Gly	Glu	Trp	Leu	Val	Pro	Ile	Gly	Asn	Cys	Leu	Cys	Asn		
		250					255					260					
gct	ggg	cat	gag	gag	cgg	agc	gga	gaa	tgc	caa	gct	tgc	aaa	att	gga	870	
Ala	Gly	His	Glu	Glu	Arg	Ser	Gly	Glu	Cys	Gln	Ala	Cys	Lys	Ile	Gly		
		265				270					275						
tat	tac	aag	gct	ctc	tcc	acg	gat	gcc	acc	tgt	gcc	aag	tgc	cca	ccc	918	
Tyr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Ser	Thr	Asp	Ala	Thr	Cys	Ala	Lys	Cys	Pro	Pro		
280					285					290					295		
cac	agc	tac	tct	gtc	tgg	gaa	gga	gcc	acc	tgc	tgc	acc	tgt	gac	cga	966	
His	Ser	Tyr	Ser	Val	Trp	Glu	Gly	Ala	Thr	Ser	Cys	Thr	Cys	Asp	Arg		
				300					305					310			
ggc	ttt	ttc	aga	gct	gac	aac	gat	gct	gcc	tct	atg	ccc	tgc	acc	cgt	1014	
Gly	Phe	Phe	Arg	Ala	Asp	Asn	Asp	Ala	Ala	Ser	Met	Pro	Cys	Thr	Arg		

315	320	325	
cca cca tct gct ccc ctg aac ttg att tca aat gtc aac gag aca tct Pro Pro Ser Ala Pro Leu Asn Leu Ile Ser Asn Val Asn Glu Thr Ser 330 335 340			1062
gtg aac ttg gaa tgg agt agc cct cag aat aca ggt ggc cgc cag gac Val Asn Leu Glu Trp Ser Ser Pro Gln Asn Thr Gly Gly Arg Gln Asp 345 350 355			1110
att tcc tat aat gtg gta tgc aag aaa tgt gga gct ggt gac ccc agc Ile Ser Tyr Asn Val Val Cys Lys Lys Cys Gly Ala Gly Asp Pro Ser 360 365 370 375			1158
aag tgc cga ccc tgt gga agt ggg gtc cac tac acc cca cag cag aat Lys Cys Arg Pro Cys Gly Ser Gly Val His Tyr Thr Pro Gln Gln Asn 380 385 390			1206
ggc ttg aag acc acc aaa gtc tcc atc act gac ctc cta gct cat acc Gly Leu Lys Thr Thr Lys Val Ser Ile Thr Asp Leu Leu Ala His Thr 395 400 405			1254
aat tac acc ttt gaa atc tgg gct gtg aat gga gtg tcc aaa tat aac Asn Tyr Thr Phe Glu Ile Trp Ala Val Asn Gly Val Ser Lys Tyr Asn 410 415 420			1302
cct aac cca gac caa tca gtt tct gtc act gtg acc acc aac caa gca Pro Asn Pro Asp Gln Ser Val Ser Val Thr Val Thr Thr Asn Gln Ala 425 430 435			1350
gca cca tca tcc att gct ttg gtc cag gct aaa gaa gtc aca aga tac Ala Pro Ser Ser Ile Ala Leu Val Gln Ala Lys Glu Val Thr Arg Tyr 440 445 450 455			1398
agt gtg gca ctg gct tgg ctg gaa cca gat cgg ccc aat ggg gta atc Ser Val Ala Leu Ala Trp Leu Glu Pro Asp Arg Pro Asn Gly Val Ile 460 465 470			1446
ctg gaa tat gaa gtc aag tat tat gag aag gat cag aat gag cga agc Leu Glu Tyr Glu Val Lys Tyr Tyr Glu Lys Asp Gln Asn Glu Arg Ser 475 480 485			1494
tat cgt ata gtt cgg aca gct gcc agg aac aca gat atc aaa ggc ctg Tyr Arg Ile Val Arg Thr Ala Ala Arg Asn Thr Asp Ile Lys Gly Leu 490 495 500			1542
aac cct ctc act tcc tat gtt ttc cac gtg cga gcc agg aca gca gct Asn Pro Leu Thr Ser Tyr Val Phe His Val Arg Ala Arg Thr Ala Ala 505 510 515			1590
ggc tat gga gac ttc agt gag ccc ttg gag gtt aca acc aac aca gtg Gly Tyr Gly Asp Phe Ser Glu Pro Leu Glu Val Thr Thr Asn Thr Val 520 525 530 535			1638
cct tcc cgg atc att gga gat ggg gct aac tcc aca gtc ctt ctg gtc Pro Ser Arg Ile Ile Gly Asp Gly Ala Asn Ser Thr Val Leu Leu Val 540 545 550			1686
tct gtc tgg ggc agt gtg gtg ctg gtg gta att ctc att gca gct ttt Ser Val Ser Gly Ser Val Val Leu Val Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe 555 560 565			1734
gtc atc agc cgg aga cgg agt aaa tac agt aaa gcc aaa caa gaa gcg Val Ile Ser Arg Arg Arg Ser Lys Tyr Ser Lys Ala Lys Gln Glu Ala 570 575 580			1782

gat gaa gag aaa cat ttg aat caa ggt gta aga aca tat gtg gac ccc Asp Glu Glu Lys His Leu Asn Gln Gly Val Arg Thr Tyr Val Asp Pro 585 590 595	1830
ttt acg tac gaa gat ccc aac caa gca gtg cga gag ttt gcc aaa gaa Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Gln Ala Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu 600 605 610 615	1878
att gac gca tcc tgc att aag att gaa aaa gtt ata gga gtt ggt gaa Ile Asp Ala Ser Cys Ile Lys Ile Glu Lys Val Ile Gly Val Gly Glu 620 625 630	1926
ttt ggt gag gta tgc agt ggg cgt ctc aaa gtg cct ggc aag aga gag Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu Lys Val Pro Gly Lys Arg Glu 635 640 645	1974
atc tgt gtg gct atc aag act ctg aaa gct ggt tat aca gac aaa cag Ile Cys Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Ala Gly Tyr Thr Asp Lys Gln 650 655 660	2022
agg aga gac ttc ctg agt gag gcc agc atc atg gga cag ttt gac cat Arg Arg Asp Phe Leu Ser Glu Ala Ser Ile Met Gly Gln Phe Asp His 665 670 675	2070
ccg aac atc att cac ttg gaa ggc gtg gtc act aaa tgt aaa cca gta Pro Asn Ile Ile His Leu Glu Gly Val Val Thr Lys Cys Lys Pro Val 680 685 690 695	2118
atg atc ata aca gag tac atg gag aat ggc tcc ttg gat gca ttc ctc Met Ile Ile Thr Glu Tyr Met Glu Asn Gly Ser Leu Asp Ala Phe Leu 700 705 710	2166
agg aaa aat gat ggc aga ttt aca gtc att cag ctg gtg ggc atg ctt Arg Lys Asn Asp Gly Arg Phe Thr Val Ile Gln Leu Val Gly Met Leu 715 720 725	2214
cgt ggc att ggg tct ggg atg aag tat tta tct gat atg agc tat gtg Arg Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val 730 735 740	2262
cat cgt gat ctg gcc gca cgg aac atc ctg gtg aac agc aac ttg gtc His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val 745 750 755	2310
tgc aaa gtg tct gat ttt ggc atg tcc cga gtg ctt gag gat gat ccg Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Met Ser Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro 760 765 770 775	2358
gaa gca gct tac acc acc agg ggt ggc aag att cct atc cgg tgg act Glu Ala Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr 780 785 790	2406
gcg cca gaa gca att gcc tat cgt aaa ttc aca tca gca agt gat gta Ala Pro Glu Ala Ile Ala Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val 795 800 805	2454
tgg agc tat gga atc gtt atg tgg gaa gtg atg tcg tac ggg gag agg Trp Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg 810 815 820	2502
ccc tat tgg gat atg tcc aat caa gat gtg att aaa gcc att gag gaa Pro Tyr Trp Asp Met Ser Asn Gln Asp Val Ile Lys Ala Ile Glu Glu 825 830 835	2550

ggc tat cgg tta ccc cct cca atg gac tgc ccc att gcg ctc cac cag Gly Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp Cys Pro Ile Ala Leu His Gln 840 845 850 855	2598
ctg atg cta gac tgc tgg cag aag gag agg agc gac agg cct aaa ttt Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Glu Arg Ser Asp Arg Pro Lys Phe 860 865 870	2646
ggg cag att gtc aac atg ttg gac aaa ctc atc cgc aac ccc aac agc Gly Gln Ile Val Asn Met Leu Asp Lys Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser 875 880 885	2694
ttg aag agg aca ggg acg gag agc tcc aga cct aac act gcc ttg ttg Leu Lys Arg Thr Gly Thr Glu Ser Ser Arg Pro Asn Thr Ala Leu Leu 890 895 900	2742
gat cca agc tcc cct gaa ttc tct gct gtg gta tca gtg ggc gat tgg Asp Pro Ser Ser Pro Glu Phe Ser Ala Val Val Ser Val Gly Asp Trp 905 910 915	2790
ctc cag gcc att aaa atg gac cgg tat aag gat aac ttc aca gct gct Leu Gln Ala Ile Lys Met Asp Arg Tyr Lys Asp Asn Phe Thr Ala Ala 920 925 930 935	2838
ggg tat acc aca cta gag gct gtg gtg cac gtg aac cag gag gac ctg Gly Tyr Thr Thr Leu Glu Ala Val Val His Val Asn Gln Glu Asp Leu 940 945 950	2886
gca aga att ggt atc aca gcc atc acg cac cag aat aag att ttg agc Ala Arg Ile Gly Ile Thr Ala Ile Thr His Gln Asn Lys Ile Leu Ser 955 960 965	2934
agt gtc cag gca atg cga acc caa atg cag cag atg cac ggc aga atg Ser Val Gln Ala Met Arg Thr Gln Met Gln Gln Met His Gly Arg Met 970 975 980	2982
gtt ccc gtc tga gccagtactg aataaactca aaactottga aattagttta Val Pro Val 985	3034
cctcatccat gcactttaat tgaagaactg cactttttttt acttctgtctt cgccctctga aattaaagaa atg	3094 3107

<210> 4
<211> 986
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Gly Ile Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe Gly Ile 1 5 10 15
Cys Asp Ala Val Thr Gly Ser Arg Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr 20 25 30
Leu Leu Asp Ser Arg Ser Val Gln Gly Glu Leu Gly Trp Ile Ala Ser 35 40 45
Pro Leu Glu Gly Gly Trp Glu Glu Val Ser Ile Met Asp Glu Lys Asn

50		55		60
Thr Pro Ile Arg Thr Tyr Gln Val Cys Asn Val Met Glu Pro Ser Gln				
65		70		75
				80
Asn Asn Trp Leu Arg Thr Asp Trp Ile Thr Arg Glu Gly Ala Gln Arg				
	85		90	95
Val Tyr Ile Glu Ile Lys Phe Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Leu Pro				
	100		105	110
Gly Val Met Gly Thr Cys Lys Glu Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Tyr Glu				
	115		120	125
Ser Asp Asn Asp Lys Glu Arg Phe Ile Arg Glu Asn Gln Phe Val Lys				
	130		135	140
Ile Asp Thr Ile Ala Ala Asp Glu Ser Phe Thr Gln Val Asp Ile Gly				
	145		150	155
				160
Asp Arg Ile Met Lys Leu Asn Thr Glu Ile Arg Asp Val Gly Pro Leu				
	165		170	175
Ser Lys Lys Gly Phe Tyr Leu Ala Phe Gln Asp Val Gly Ala Cys Ile				
	180		185	190
Ala Leu Val Ser Val Arg Val Phe Tyr Lys Lys Cys Pro Leu Thr Val				
	195		200	205
Arg Asn Leu Ala Gln Phe Pro Asp Thr Ile Thr Gly Ala Asp Thr Ser				
	210		215	220
Ser Leu Val Glu Val Arg Gly Ser Cys Val Asn Asn Ser Glu Glu Lys				
	225		230	235
				240
Asp Val Pro Lys Met Tyr Cys Gly Ala Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro				
	245		250	255
Ile Gly Asn Cys Leu Cys Asn Ala Gly His Glu Glu Arg Ser Gly Glu				
	260		265	270
Cys Gln Ala Cys Lys Ile Gly Tyr Tyr Lys Ala Leu Ser Thr Asp Ala				
	275		280	285
Thr Cys Ala Lys Cys Pro Pro His Ser Tyr Ser Val Trp Glu Gly Ala				
	290		295	300
Thr Ser Cys Thr Cys Asp Arg Gly Phe Phe Arg Ala Asp Asn Asp Ala				
	305		310	315
				320

Ala Ser Met Pro Cys Thr Arg Pro Pro Ser Ala Pro Leu Asn Leu Ile
325 330 335

Ser Asn Val Asn Glu Thr Ser Val Asn Leu Glu Trp Ser Ser Pro Gln
340 345 350

Asn Thr Gly Gly Arg Gln Asp Ile Ser Tyr Asn Val Val Cys Lys Lys
355 360 365

Cys Gly Ala Gly Asp Pro Ser Lys Cys Arg Pro Cys Gly Ser Gly Val
370 375 380

His Tyr Thr Pro Gln Gln Asn Gly Leu Lys Thr Thr Lys Val Ser Ile
385 390 395 400

Thr Asp Leu Leu Ala His Thr Asn Tyr Thr Phe Glu Ile Trp Ala Val
405 410 415

Asn Gly Val Ser Lys Tyr Asn Pro Asn Pro Asp Gln Ser Val Ser Val
420 425 430

Thr Val Thr Thr Asn Gln Ala Ala Pro Ser Ser Ile Ala Leu Val Gln
435 440 445

Ala Lys Glu Val Thr Arg Tyr Ser Val Ala Leu Ala Trp Leu Glu Pro
450 455 460

Asp Arg Pro Asn Gly Val Ile Leu Glu Tyr Glu Val Lys Tyr Tyr Glu
465 470 475 480

Lys Asp Gln Asn Glu Arg Ser Tyr Arg Ile Val Arg Thr Ala Ala Arg
485 490 495

Asn Thr Asp Ile Lys Gly Leu Asn Pro Leu Thr Ser Tyr Val Phe His
500 505 510

Val Arg Ala Arg Thr Ala Ala Gly Tyr Gly Asp Phe Ser Glu Pro Leu
515 520 525

Glu Val Thr Thr Asn Thr Val Pro Ser Arg Ile Ile Gly Asp Gly Ala
530 535 540

Asn Ser Thr Val Leu Leu Val Ser Val Ser Gly Ser Val Val Leu Val
545 550 555 560

Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe Val Ile Ser Arg Arg Arg Ser Lys Tyr
565 570 575

Ser Lys Ala Lys Gln Glu Ala Asp Glu Glu Lys His Leu Asn Gln Gly
580 585 590

Val Arg Thr Tyr Val Asp Pro Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Gln Ala
595 600 605

Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu Ile Asp Ala Ser Cys Ile Lys Ile Glu
610 615 620

Lys Val Ile Gly Val Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu
625 630 635 640

Lys Val Pro Gly Lys Arg Glu Ile Cys Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys
645 650 655

Ala Gly Tyr Thr Asp Lys Gln Arg Arg Asp Phe Leu Ser Glu Ala Ser
660 665 670

Ile Met Gly Gln Phe Asp His Pro Asn Ile Ile His Leu Glu Gly Val
675 680 685

Val Thr Lys Cys Lys Pro Val Met Ile Ile Thr Glu Tyr Met Glu Asn
690 695 700

Gly Ser Leu Asp Ala Phe Leu Arg Lys Asn Asp Gly Arg Phe Thr Val
705 710 715 720

Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr
725 730 735

Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
740 745 750

Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Met Ser
755 760 765

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

Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Ala Tyr Arg Lys
785 790 795 800

Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu
805 810 815

Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met Ser Asn Gln Asp
820 825 830

Val Ile Lys Ala Ile Glu Glu Gly Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp
835 840 845

Cys Pro Ile Ala Leu His Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Glu
850 855 860

Arg Ser Asp Arg Pro Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Met Leu Asp Lys
865 870 875 880

Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu Lys Arg Thr Gly Thr Glu Ser Ser
885 890 895

Arg Pro Asn Thr Ala Leu Leu Asp Pro Ser Ser Pro Glu Phe Ser Ala
900 905 910

Val Val Ser Val Gly Asp Trp Leu Gln Ala Ile Lys Met Asp Arg Tyr
915 920 925

Lys Asp Asn Phe Thr Ala Ala Gly Tyr Thr Thr Leu Glu Ala Val Val
930 935 940

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

His Gln Asn Lys Ile Leu Ser Ser Val Gln Ala Met Arg Thr Gln Met
965 970 975

Gln Gln Met His Gly Arg Met Val Pro Val
980 985

<210> 5

<211> 4349

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10 <222> (445)..(3039)

<400> 5

tttttgaatc ggttggtggcg gccgcggcga ggaatggcgg tatttgtgag aggagtcggc	60
gtttgaagag gtggaactcc tagggctttt ttgagagtga cggagtctac ctcttggtac	120
ctagactgga gtgcagtggc acgatctcgg ctcactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa	180
gcgattctcc tgcctcagcc tcctgagtag ctgggattac aggtgcctgc caccaagccc	240
agctaatttt tgtattttta gtagagatgg gggttcattg tgttggccag gctgggtctcg	300
aactcctgac ctcgatgatcc gcccgcttg gcctcccaa gtgctaggat tacaagtgtg	360
agccaccgcg tccggccttt caaatggtat ttttgatttt cctcttcag tccttaaagc	420

agctgattta gaagaataca aatc atg gct gaa aat agt gta tta aca tcc	471
Met Ala Glu Asn Ser Val Leu Thr Ser	
1 5	
act act ggg agg act agc ttg gca gac tct tcc att ttt gat tct aaa	519
Thr Thr Gly Arg Thr Ser Leu Ala Asp Ser Ser Ile Phe Asp Ser Lys	
10 15 20 25	
gtt act gag att tcc aag gaa aac tta ctt att gga tct act tca tat	567
Val Thr Glu Ile Ser Lys Glu Asn Leu Leu Ile Gly Ser Thr Ser Tyr	
30 35 40	
gta gaa gag atg cct cag att gaa aca aga gtg ata ttg gtt caa gaa	615
Val Glu Glu Met Pro Gln Ile Glu Thr Arg Val Ile Leu Val Gln Glu	
45 50 55	
gct gga aaa caa gaa gaa ctt ata aaa gcc tta aag gac att aaa gtg	663
Ala Gly Lys Gln Glu Glu Leu Ile Lys Ala Leu Lys Asp Ile Lys Val	
60 65 70	
ggc ttt gta aag atg gag tca gtg gaa gaa ttt gaa ggt ttg gat tct	711
Gly Phe Val Lys Met Glu Ser Val Glu Glu Phe Glu Gly Leu Asp Ser	
75 80 85	
ccg gaa ttt gaa aat gta ttt gta gtc acg gac ttt cag gat tct gtc	759
Pro Glu Phe Glu Asn Val Phe Val Val Thr Asp Phe Gln Asp Ser Val	
90 95 100 105	
ttt aat gac ctc tac aag gct gat tgt aga gtt att gga cca cca gtt	807
Phe Asn Asp Leu Tyr Lys Ala Asp Cys Arg Val Ile Gly Pro Pro Val	
110 115 120	
gta tta aat tgt tca caa aaa gga gag cct ttg cca ttt tca tgt cgc	855
Val Leu Asn Cys Ser Gln Lys Gly Glu Pro Leu Pro Phe Ser Cys Arg	
125 130 135	
ccg ttg tat tgt aca agt atg atg aat cta gta cta tgc ttt act gga	903
Pro Leu Tyr Cys Thr Ser Met Met Asn Leu Val Leu Cys Phe Thr Gly	
140 145 150	
ttt agg aaa aaa gaa gaa cta gtc agg ttg gtg aca ttg gtc cat cac	951
Phe Arg Lys Lys Glu Glu Leu Val Arg Leu Val Thr Leu Val His His	
155 160 165	
atg ggt gga gtt att cga aaa gac ttt aat tca aaa gtt aca cat ttg	999
Met Gly Gly Val Ile Arg Lys Asp Phe Asn Ser Lys Val Thr His Leu	
170 175 180 185	
gtg gca aat tgt aca caa gga gaa aaa ttc agg gtt gct gtg agt cta	1047
Val Ala Asn Cys Thr Gln Gly Glu Lys Phe Arg Val Ala Val Ser Leu	
190 195 200	
ggt act cca att atg aag cca gaa tgg att tat aaa gct tgg gaa agg	1095
Gly Thr Pro Ile Met Lys Pro Glu Trp Ile Tyr Lys Ala Trp Glu Arg	
205 210 215	
cgg aat gaa cag gat ttc tat gca gca gtt gat gac ttt aga aat gaa	1143
Arg Asn Glu Gln Asp Phe Tyr Ala Ala Val Asp Asp Phe Arg Asn Glu	
220 225 230	
ttt aaa gtt cct cca ttt caa gat tgt att tta agt ttc ctg gga ttt	1191
Phe Lys Val Pro Pro Phe Gln Asp Cys Ile Leu Ser Phe Leu Gly Phe	
235 240 245	
tca gat gaa gag aaa acc aat atg gaa gaa atg act gaa atg caa gga	1239

Ser 250	Asp	Glu	Glu	Lys	Thr 255	Asn	Met	Glu	Glu	Met 260	Thr	Glu	Met	Gln	Gly 265	
ggt	aaa	tat	tta	ccg	ctt	gga	gat	gaa	aga	tgc	act	cac	ctt	gta	ggt	1287
Gly	Lys	Tyr	Leu	Pro 270	Leu	Gly	Asp	Glu	Arg 275	Cys	Thr	His	Leu	Val 280	Val	
gaa	gag	aat	ata	gta	aaa	gat	ctt	ccc	ttt	gaa	cct	tca	aag	aaa	ctt	1335
Glu	Glu	Asn	Ile 285	Val	Lys	Asp	Leu	Pro 290	Phe	Glu	Pro	Ser	Lys 295	Lys	Leu	
tat	ggt	gtc	aag	caa	gag	tgg	ttc	tgg	gga	agc	att	caa	atg	gat	gcc	1383
Tyr	Val	Val	Lys 300	Gln	Glu	Trp	Phe 305	Trp	Gly	Ser	Ile	Gln 310	Met	Asp	Ala	
cga	gct	gga	gaa	act	atg	tat	tta	tat	gaa	aag	gca	aat	act	cct	gag	1431
Arg	Ala	Gly	Glu 315	Thr	Met	Tyr 320	Leu	Tyr	Glu	Lys	Ala 325	Asn	Thr	Pro	Glu	
ctc	aag	aaa	tca	gtg	tca	atg	ctt	tct	cta	aat	acc	cct	aac	agc	aat	1479
Leu	Lys	Lys	Ser 330	Val	Ser 335	Met	Leu	Ser	Leu 340	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Asn 345	
cgc	aaa	cga	cgt	cgt	tta	aaa	gaa	aca	ctt	gct	cag	ctt	tca	aga	gag	1527
Arg	Lys	Arg	Arg 350	Arg	Leu	Lys	Glu	Thr 355	Leu	Ala	Gln	Leu	Ser	Arg 360	Glu	
aca	gac	gtg	tca	cca	ttt	cca	ccc	cgt	aag	cgc	cca	tca	gct	gag	cat	1575
Thr	Asp	Val	Ser 365	Pro	Phe	Pro	Pro	Arg 370	Lys	Arg	Pro	Ser	Ala 375	Glu	His	
tcc	ctt	tcc	ata	ggg	tca	ctc	cta	gat	atc	tcc	aac	aca	cca	gag	tct	1623
Ser	Leu	Ser 380	Ile	Gly	Ser	Leu 385	Leu	Asp	Ile	Ser	Asn	Thr 390	Pro	Glu	Ser	
agc	att	aac	tat	gga	gac	acc	cca	aag	tct	tgt	act	aag	tct	tct	aaa	1671
Ser	Ile	Asn	Tyr 395	Gly	Asp	Thr 400	Pro	Lys	Ser	Cys	Thr 405	Lys	Ser	Ser	Lys	
agc	tcc	act	cca	gtt	cct	tca	aag	cag	tca	gca	agg	tgg	caa	gtt	gca	1719
Ser	Ser	Thr	Pro 410	Val	Pro 415	Ser	Lys	Gln	Ser	Ala 420	Arg	Trp	Gln	Val 425	Ala	
aaa	gag	ctt	tat	caa	act	gaa	agt	aat	tat	gtt	aat	ata	ttg	gca	aca	1767
Lys	Glu	Leu	Tyr 430	Gln	Thr	Glu	Ser	Asn 435	Tyr	Val	Asn	Ile	Leu 440	Ala	Thr	
att	att	cag	tta	ttt	caa	gta	cca	ttg	gaa	gag	gaa	gga	caa	cgt	ggt	1815
Ile	Ile	Gln	Leu 445	Phe	Gln	Val	Pro	Leu 450	Glu	Glu	Glu	Gly 455	Gln	Arg	Gly	
gga	cct	atc	ctt	gca	cca	gag	gag	att	aag	act	att	ttt	ggt	agc	atc	1863
Gly	Pro	Ile	Leu 460	Ala	Pro	Glu	Glu 465	Ile	Lys	Thr	Ile	Phe 470	Gly	Ser	Ile	
cca	gat	atc	ttt	gat	gta	cac	act	aag	ata	aag	gat	gat	ctt	gaa	gac	1911
Pro	Asp	Ile	Phe 475	Asp	Val	His 480	Thr	Lys	Ile	Lys 485	Asp	Asp	Leu	Glu	Asp	
ctt	ata	gtt	aat	tgg	gat	gag	agc	aaa	agc	att	ggt	gac	att	ttt	ctg	1959
Leu	Ile	Val	Asn 490	Trp	Asp 495	Glu	Ser	Lys	Ser 500	Ile	Gly	Asp	Ile	Phe 505	Leu	
aaa	tat	tca	aaa	gat	ttg	gta	aaa	acc	tac	cct	ccc	ttt	gta	aac	ttc	2007
Lys	Tyr	Ser	Lys	Asp	Leu	Val	Lys	Thr	Tyr	Pro	Pro	Phe	Val	Asn	Phe	

510										515										520										
ttt	gaa	atg	agc	aag	gaa	aca	att	att	aaa	tgt	gaa	aaa	cag	aaa	cca					2055										
Phe	Glu	Met	Ser	Lys	Glu	Thr	Ile	Ile	Lys	Cys	Glu	Lys	Gln	Lys	Pro															
			525					530					535																	
aga	ttt	cat	gct	ttt	ctc	aag	ata	aac	caa	gca	aaa	cca	gaa	tgt	gga					2103										
Arg	Phe	His	Ala	Phe	Leu	Lys	Ile	Asn	Gln	Ala	Lys	Pro	Glu	Cys	Gly															
		540					545					550																		
cgg	cag	agc	ctt	gtt	gaa	ctt	ctt	atc	cga	cca	gta	cag	agg	tta	ccc					2151										
Arg	Gln	Ser	Leu	Val	Glu	Leu	Leu	Ile	Arg	Pro	Val	Gln	Arg	Leu	Pro															
		555				560					565																			
agt	gtt	gca	tta	ctt	tta	aat	gat	ctt	aag	aag	cat	aca	gct	gat	gaa					2199										
Ser	Val	Ala	Leu	Leu	Leu	Asn	Asp	Leu	Lys	Lys	His	Thr	Ala	Asp	Glu															
570					575				580						585															
aat	cca	gac	aaa	agc	act	tta	gaa	aaa	gct	att	gga	tca	ctg	aag	gaa					2247										
Asn	Pro	Asp	Lys	Ser	Thr	Leu	Glu	Lys	Ala	Ile	Gly	Ser	Leu	Lys	Glu															
			590					595						600																
gta	atg	acg	cat	att	aat	gag	gat	aag	aga	aaa	aca	gaa	gct	caa	aag					2295										
Val	Met	Thr	His	Ile	Asn	Glu	Asp	Lys	Arg	Lys	Thr	Glu	Ala	Gln	Lys															
			605				610						615																	
caa	att	ttt	gat	gtt	gtt	tat	gaa	gta	gat	gga	tgc	cca	gct	aat	ctt					2343										
Gln	Ile	Phe	Asp	Val	Val	Tyr	Glu	Val	Asp	Gly	Cys	Pro	Ala	Asn	Leu															
		620				625						630																		
tta	tct	tct	cac	cga	agc	tta	gta	cag	cgg	gtt	gaa	aca	att	tct	cta					2391										
Leu	Ser	Ser	His	Arg	Ser	Leu	Val	Gln	Arg	Val	Glu	Thr	Ile	Ser	Leu															
		635				640					645																			
ggt	gag	cac	ccc	tgt	gac	aga	gga	gaa	caa	gta	act	ctc	ttc	ctc	ttc					2439										
Gly	Glu	His	Pro	Cys	Asp	Arg	Gly	Glu	Gln	Val	Thr	Leu	Phe	Leu	Phe															
650					655					660					665															
aat	gat	tgc	cta	gag	ata	gca	aga	aaa	cgg	cac	aag	gtt	att	ggc	act					2487										
Asn	Asp	Cys	Leu	Glu	Ile	Ala	Arg	Lys	Arg	His	Lys	Val	Ile	Gly	Thr															
			670					675						680																
ttt	agg	agt	cct	cat	ggc	caa	acc	cga	ccc	cca	gct	tct	ctt	aag	cat					2535										
Phe	Arg	Ser	Pro	His	Gly	Gln	Thr	Arg	Pro	Pro	Ala	Ser	Leu	Lys	His															
			685					690					695																	
att	cac	cta	atg	cct	ctt	tct	cag	att	aag	aag	gta	ttg	gac	ata	aga					2583										
Ile	His	Leu	Met	Pro	Leu	Ser	Gln	Ile	Lys	Lys	Val	Leu	Asp	Ile	Arg															
		700					705					710																		
gag	aca	gaa	gat	tgc	cat	aat	gct	ttt	gcc	ttg	ctt	gtg	agg	cca	cca					2631										
Glu	Thr	Glu	Asp	Cys	His	Asn	Ala	Phe	Ala	Leu	Val	Arg	Pro	Pro																
		715				720					725																			
aca	gag	cag	gca	aat	gtg	cta	ctc	agt	ttc	cag	atg	aca	tca	gat	gaa					2679										
Thr	Glu	Gln	Ala	Asn	Val	Leu	Leu	Ser	Phe	Gln	Met	Thr	Ser	Asp	Glu															
			730			735				740					745															
ctt	cca	aaa	gaa	aac	tgg	cta	aag	atg	ctg	tgt	cga	cat	gta	gct	aac					2727										
Leu	Pro	Lys	Glu	Asn	Trp	Leu	Lys	Met	Leu	Cys	Arg	His	Val	Ala	Asn															
			750						755					760																
acc	att	tgt	aaa	gca	gat	gct	gag	aat	ctt	att	tat	act	gct	gat	cca					2775										
Thr	Ile	Cys	Lys	Ala	Asp	Ala	Glu	Asn	Leu	Ile	Tyr	Thr	Ala	Asp	Pro															
			765					770						775																

gaa tcc ttt gaa gta aat aca aaa gat atg gac agt aca ttg agt aga Glu Ser Phe Glu Val Asn Thr Lys Asp Met Asp Ser Thr Leu Ser Arg 780 785 790	2823
gca tca aga gca ata aaa aag act tca aaa aag gtt aca aga gca ttc Ala Ser Arg Ala Ile Lys Lys Thr Ser Lys Lys Val Thr Arg Ala Phe 795 800 805	2871
tct ttc tcc aaa act cca aaa aga gct ctt cga agg gct ctt atg aca Ser Phe Ser Lys Thr Pro Lys Arg Ala Leu Arg Arg Ala Leu Met Thr 810 815 820 825	2919
tcc cac ggc tca gtg gag gga aga agt cct tcc agc aat gat aag cat Ser His Gly Ser Val Glu Gly Arg Ser Pro Ser Ser Asn Asp Lys His 830 835 840	2967
gta atg agt cgt ctt tct agc aca tca tca tta gca ggt atc cct tct Val Met Ser Arg Leu Ser Ser Thr Ser Ser Leu Ala Gly Ile Pro Ser 845 850 855	3015
ccc tcc ctt gtc agc ctt cct tcc ttc ttt gaa agg aga agt cat acg Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro Ser Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr 860 865 870	3063
tta agt aga tct aca act cat ttg ata tga agcgttacca aaatcttaaa Leu Ser Arg Ser Thr Thr His Leu Ile 875 880	3113
ttatagaaat gtatagacac ctcatactca aataagaaac tgacttaaat ggtacttgta	3173
attagcacgt tgggtgaaagc tggaaggaag ataaataaca ctaaactatg ctatcttgatt	3233
tttcttcttg aaagagtaag gtttacctgt tacatttttca agttaattca tgtaaaaaat	3293
gatagtgtt ttgatgtaat ttatctcttg tttgaatctg tcattcaaag gccataaatt	3353
taagttgcta tcagctgata ttagtagctt tgcaaccctg atagagtaaa taaattttat	3413
gggtgggtgc caaatactgc tgtgaatcta tttgtatagt atccatgaat gaattttatgg	3473
aaatagatat ttgtgcagct caattttatgc agagattaaa tgacatcata atactggatg	3533
aaaacttgca tagaattctg attaaatagt gggctctgtt cecatgtgca gtttgaagta	3593
tttaataaac cactcctttc acagttttatt ttcttctcaa gcgttttcaa gatctagcat	3653
gtggatttta aaagatttgc cctcattaac aagaataaca tttaaaggag attgtttcaa	3713
aatatttttg caaattgaga taaggacaga aagattgaga aacattgtat attttgcaaa	3773
aacaagatgt ttgtagctgt ttcagagaga gtacggtata tttatggtaa ttttatccac	3833
tagcaaatct tgattttagt tgatagtcgt cgtcgggaatt ttattttgaa ggataagacc	3893
atgggaaaat tgtggtaaag actgtttgta cccttcatga aataattctg aagttgccat	3953
cagttttact aatcttctgt gaaatgcata gatatgcgca tgttcaactt tttattgtgg	4013
tcttataatt aaatgtaaaa ttgaaaattc atttgctgtt tcaaagtgtg atatctttca	4073
caatagcctt tttatagtca gtaattcaga ataatacaagt tcatatggat aaatgcattt	4133
ttatttctta tttctttagg gagtgctaca aatgtttgtc acttaaatth caagtttctg	4193

ttttaatagt taactgacta tagattgttt tctatgccat gtatgtgcca cttctgagag 4253
tagtaaataga ctctttgcta catttttaaaa gcaattgtat tagtaagaac tttgtaaata 4313
aatacctaaa acccaagtgt aaaaaaaaaa aaaaaa 4349

<210> 6

<211> 882

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ala Glu Asn Ser Val Leu Thr Ser Thr Thr Gly Arg Thr Ser Leu
1 5 10 15
Ala Asp Ser Ser Ile Phe Asp Ser Lys Val Thr Glu Ile Ser Lys Glu
20 25 30
Asn Leu Leu Ile Gly Ser Thr Ser Tyr Val Glu Glu Met Pro Gln Ile
35 40 45
Glu Thr Arg Val Ile Leu Val Gln Glu Ala Gly Lys Gln Glu Glu Leu
50 55 60
Ile Lys Ala Leu Lys Asp Ile Lys Val Gly Phe Val Lys Met Glu Ser
65 70 75 80
Val Glu Glu Phe Glu Gly Leu Asp Ser Pro Glu Phe Glu Asn Val Phe
85 90 95
Val Val Thr Asp Phe Gln Asp Ser Val Phe Asn Asp Leu Tyr Lys Ala
100 105 110
Asp Cys Arg Val Ile Gly Pro Pro Val Val Leu Asn Cys Ser Gln Lys
115 120 125
Gly Glu Pro Leu Pro Phe Ser Cys Arg Pro Leu Tyr Cys Thr Ser Met
130 135 140
Met Asn Leu Val Leu Cys Phe Thr Gly Phe Arg Lys Lys Glu Glu Leu
145 150 155 160
Val Arg Leu Val Thr Leu Val His His Met Gly Gly Val Ile Arg Lys
165 170 175
Asp Phe Asn Ser Lys Val Thr His Leu Val Ala Asn Cys Thr Gln Gly
180 185 190
Glu Lys Phe Arg Val Ala Val Ser Leu Gly Thr Pro Ile Met Lys Pro
195 200 205

Glu	Trp	Ile	Tyr	Lys	Ala	Trp	Glu	Arg	Arg	Asn	Glu	Gln	Asp	Phe	Tyr	210	215	220
Ala	Ala	Val	Asp	Asp	Phe	Arg	Asn	Glu	Phe	Lys	Val	Pro	Pro	Phe	Gln	225	230	235
Asp	Cys	Ile	Leu	Ser	Phe	Leu	Gly	Phe	Ser	Asp	Glu	Glu	Lys	Thr	Asn	245	250	255
Met	Glu	Glu	Met	Thr	Glu	Met	Gln	Gly	Gly	Lys	Tyr	Leu	Pro	Leu	Gly	260	265	270
Asp	Glu	Arg	Cys	Thr	His	Leu	Val	Val	Glu	Glu	Asn	Ile	Val	Lys	Asp	275	280	285
Leu	Pro	Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Lys	Leu	Tyr	Val	Val	Lys	Gln	Glu	Trp	290	295	300
Phe	Trp	Gly	Ser	Ile	Gln	Met	Asp	Ala	Arg	Ala	Gly	Glu	Thr	Met	Tyr	305	310	315
Leu	Tyr	Glu	Lys	Ala	Asn	Thr	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	Ser	Val	Ser	Met	325	330	335
Leu	Ser	Leu	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Asn	Arg	Lys	Arg	Arg	Arg	Leu	Lys	340	345	350
Glu	Thr	Leu	Ala	Gln	Leu	Ser	Arg	Glu	Thr	Asp	Val	Ser	Pro	Phe	Pro	355	360	365
Pro	Arg	Lys	Arg	Pro	Ser	Ala	Glu	His	Ser	Leu	Ser	Ile	Gly	Ser	Leu	370	375	380
Leu	Asp	Ile	Ser	Asn	Thr	Pro	Glu	Ser	Ser	Ile	Asn	Tyr	Gly	Asp	Thr	385	390	395
Pro	Lys	Ser	Cys	Thr	Lys	Ser	Ser	Lys	Ser	Ser	Thr	Pro	Val	Pro	Ser	405	410	415
Lys	Gln	Ser	Ala	Arg	Trp	Gln	Val	Ala	Lys	Glu	Leu	Tyr	Gln	Thr	Glu	420	425	430
Ser	Asn	Tyr	Val	Asn	Ile	Leu	Ala	Thr	Ile	Ile	Gln	Leu	Phe	Gln	Val	435	440	445
Pro	Leu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gln	Arg	Gly	Gly	Pro	Ile	Leu	Ala	Pro	Glu	450	455	460

Glu Ile Lys Thr Ile Phe Gly Ser Ile Pro Asp Ile Phe Asp Val His
 465 470 475 480
 Thr Lys Ile Lys Asp Asp Leu Glu Asp Leu Ile Val Asn Trp Asp Glu
 485 490 495
 Ser Lys Ser Ile Gly Asp Ile Phe Leu Lys Tyr Ser Lys Asp Leu Val
 500 505 510
 Lys Thr Tyr Pro Pro Phe Val Asn Phe Phe Glu Met Ser Lys Glu Thr
 515 520 525
 Ile Ile Lys Cys Glu Lys Gln Lys Pro Arg Phe His Ala Phe Leu Lys
 530 535 540
 Ile Asn Gln Ala Lys Pro Glu Cys Gly Arg Gln Ser Leu Val Glu Leu
 545 550 555 560
 Leu Ile Arg Pro Val Gln Arg Leu Pro Ser Val Ala Leu Leu Leu Asn
 565 570 575
 Asp Leu Lys Lys His Thr Ala Asp Glu Asn Pro Asp Lys Ser Thr Leu
 580 585 590
 Glu Lys Ala Ile Gly Ser Leu Lys Glu Val Met Thr His Ile Asn Glu
 595 600 605
 Asp Lys Arg Lys Thr Glu Ala Gln Lys Gln Ile Phe Asp Val Val Tyr
 610 615 620
 Glu Val Asp Gly Cys Pro Ala Asn Leu Leu Ser Ser His Arg Ser Leu
 625 630 635 640
 Val Gln Arg Val Glu Thr Ile Ser Leu Gly Glu His Pro Cys Asp Arg
 645 650 655
 Gly Glu Gln Val Thr Leu Phe Leu Phe Asn Asp Cys Leu Glu Ile Ala
 660 665 670
 Arg Lys Arg His Lys Val Ile Gly Thr Phe Arg Ser Pro His Gly Gln
 675 680 685
 Thr Arg Pro Pro Ala Ser Leu Lys His Ile His Leu Met Pro Leu Ser
 690 695 700
 Gln Ile Lys Lys Val Leu Asp Ile Arg Glu Thr Glu Asp Cys His Asn
 705 710 715 720
 Ala Phe Ala Leu Leu Val Arg Pro Pro Thr Glu Gln Ala Asn Val Leu

725	730	735
Leu Ser Phe Gln Met Thr Ser Asp Glu Leu Pro Lys Glu Asn Trp Leu		
740	745	750
Lys Met Leu Cys Arg His Val Ala Asn Thr Ile Cys Lys Ala Asp Ala		
755	760	765
Glu Asn Leu Ile Tyr Thr Ala Asp Pro Glu Ser Phe Glu Val Asn Thr		
770	775	780
Lys Asp Met Asp Ser Thr Leu Ser Arg Ala Ser Arg Ala Ile Lys Lys		
785	790	795
Thr Ser Lys Lys Val Thr Arg Ala Phe Ser Phe Ser Lys Thr Pro Lys		
805	810	815
Arg Ala Leu Arg Arg Ala Leu Met Thr Ser His Gly Ser Val Glu Gly		
820	825	830
Arg Ser Pro Ser Ser Asn Asp Lys His Val Met Ser Arg Leu Ser Ser		
835	840	845
Thr Ser Ser Leu Ala Gly Ile Pro Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro		
850	855	860
Ser Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr Leu Ser Arg Ser Thr Thr His		
865	870	875
		880

Leu Ile

5 <210> 7
 <211> 1372
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (206)..(397)

<400> 7	
gcacgagggc gcttttgtct ccggtgagtt ttgtggcggg aagcttctgc gctggtgctt	60
agtaaccgac tttcctccgg actcctgcac gacctgctcc tacagccggc gatccactcc	120
cggctgttcc cccggagggt ccagaggcct ttcagaagga gaaggcagct ctgtttctct	180
gcagaggagt agggtccttt cagcc atg aag cat gtg ttg aac ctc tac ctg	232
Met Lys His Val Leu Asn Leu Tyr Leu	
1 5	
tta ggt gtg gta ctg acc cta ctc tcc atc ttc gtt aga gtg atg gag	280

Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu
 10 15 20 25
 tcc cta gaa ggc tta cta gag agc cca tcg cct ggg acc tcc tgg acc 328
 Ser Leu Glu Gly Leu Leu Glu Ser Pro Ser Pro Gly Thr Ser Trp Thr
 30 35 40
 acc aga agc caa cta gcc aac aca gag ccc acc aag ggc ctt cca gac 376
 Thr Arg Ser Gln Leu Ala Asn Thr Glu Pro Thr Lys Gly Leu Pro Asp
 45 50 55
 cat cca tcc aga agc atg tga taagacctcc ttccatactg gccatatttt 427
 His Pro Ser Arg Ser Met
 60
 ggaacactga cctagacatg tccagatggg agtcccatc ctagcagaca agctgagcac 487
 cgttgtaacc agagaactat tactaggcct tgaagaacct gtctaactgg atgctcattg 547
 cctgggcaag gcctgttttag gccggttgcg gtggctcatg cctgtaatcc tagcactttg 607
 ggaggtctgag gtgggtggat cacctgaggt caggagtctg agaccagcct cgccaacatg 667
 gcgaaacccc atctctacta aaaatacaaa agttagctgg gtgtggtggc agaggcctgt 727
 aatcccagtt ccttgggagg ctgaggcggg agaattgctt gaaccggggg acggagggtg 787
 cagtgaaccg agatcgcact gctgtaccca gcctgggcca cagtgaaga ctccatctca 847
 aaaaaaaaaa gaaaagaaaa agcctgttta atgcacaggt gtgagtggat tgcttatggc 907
 tatgagatag gttgatctcg cccttacccc ggggtctggg gtatgctgtg ctttcctcag 967
 cagtatggct ctgacatctc ttagatgtcc caacttcagc tgttgggaga tggatgatatt 1027
 ttcaacccta ctctctaaac atctgtctgg ggttccttta gtcttgaatg tcttatgctc 1087
 aattatttgg tgttgagcct ctcttcacaca agagctcctc catgtttgga tagcagttga 1147
 agagggtgtg tgggtgggct gttgggagtg aggatggagt gttcagtgcc catttctcat 1207
 ttacattttt aaagtcgttc ctccaacata gtgtgtattg gtctgaaggg ggtggtggga 1267
 tgccaaagcc tgctcaagtt atggacattg tgccaccat gtggcttaaa tgattttttc 1327
 taactaataa agtgggaatat atatttcaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1372

<210> 8

<211> 63

<213> PRT

<214> Homo sapiens

<400> 8

Met Lys His Val Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu
 1 5 10 15
 Leu Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu Glu
 20 25 30
 Ser Pro Ser Pro Gly Thr Ser Trp Thr Thr Arg Ser Gln Leu Ala Asn
 35 40 45
 Thr Glu Pro Thr Lys Gly Leu Pro Asp His Pro Ser Arg Ser Met
 50 55 60

<210> 9
 <211> 3516
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (767)..(1990)

<400> 9
 ggatcctgga gacaactttg ccgtgtgacg cgccgggagg actgcagggc ccgcgggcga 60
 gggctcggcg ccgcctgtga gcgggcccgc gcggccggct ctcccgggca ccaagcttgc 120
 tccgcgccac tgcccgccgg cccgcggcga ggacgacctg cccgtctccg ccgcccggcg 180
 cccttcctgg cgcgaggcag tgagggcgag gcgctcaggt gcgagcgcg ggccccgccg 240
 cagcgcccgc cgcagcgccg cgccaagccg cgcccggtc cgctccgggg ggctccagcg 300
 ccttcgcttc cgtctcagcc aagttgcgtg gacccgctct ttccgccact tccccagccg 360
 ccggccgaac cgccgctccc actgacgctg ctttcgcttc acccgaaccg gggtcgggg 420
 gccccgcagc cggaaggat ggggagaagg ctgcagatgc cgaggcgccc cgagacgccc 480
 gtgcggcagt gaccgcgcac ctccgccccg cccggcgcg ccctcgggcc ccggggggccc 540
 tcggcgcccc ttccctgccg cgcgggaacc cccgaggccc ggccggcccc ctccccctgc 600
 gagccggcgg cagccctccc ggcgggcggg cgggcgagg cccgggcggg cgcgggcgcg 660
 ggcgggggcg gggcgggcg gcgcgcccgg agcccggagc ccggccctgc gctcggtcgc 720
 actcggtcgc cctcgcgcg ggcgccctcg tcgccagcgg cgcacc atg gac ggg 775
 Met Asp Gly
 1
 ctg ccc ggt cgg gcg ctg ggg gcc gcc tgc ctt ctg ctg ctg gcg gcc 823
 Leu Pro Gly Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu Leu Ala Ala
 5 10 15
 ggc tgg ctg ggg cct gag gcc tgg ggc tca ccc acg ccc ccg ccg acg 871
 Gly Trp Leu Gly Pro Glu Ala Trp Gly Ser Pro Thr Pro Pro Pro Thr
 20 25 30 35
 cct gcc gcg ccg ccg cca ccc ccg cca ccc gga gcc ccg ggt ggc tcg 919
 Pro Ala Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Ala Pro Gly Gly Ser
 40 45 50
 cag gac acc tgt acg tcg tgc ggc ggc ttc cgg cgg cca gag gag ctc 967
 Gln Asp Thr Cys Thr Ser Cys Gly Gly Phe Arg Arg Pro Glu Glu Leu
 55 60 65
 ggc cga gtg gac ggc gac ttc ctg gag gcg gtg aag cgg cac atc ttg 1015
 Gly Arg Val Asp Gly Asp Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg His Ile Leu
 70 75 80

agc cgc ctg cag atg cgg ggc cgg ccc aac atc acg cac gcc gtg cct Ser Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile Thr His Ala Val Pro 85 90 95	1063
aag gcc gcc atg gtc acg gcc ctg cgc aag ctg cac gcg gcc aag gtg Lys Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu His Ala Gly Lys Val 100 105 110 115	1111
cgc gag gac ggc cgc gtg gag atc ccg cac ctg gac gcc cac gcc agc Arg Glu Asp Gly Arg Val Glu Ile Pro His Leu Asp Gly His Ala Ser 120 125 130	1159
ccg gcc gcc gac ggc cag gag cgc gtt tcc gaa atc atc agc ttc gcc Pro Gly Ala Asp Gly Gln Glu Arg Val Ser Glu Ile Ile Ser Phe Ala 135 140 145	1207
gag aca gat ggc ctc gcc tcc tcc cgg gtc cgc cta tac ttc ttc atc Glu Thr Asp Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu Tyr Phe Phe Ile 150 155 160	1255
tcc aac gaa ggc aac cag aac ctg ttt gtg gtc cag gcc agc ctg tgg Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp 165 170 175	1303
ctt tac ctg aaa ctc ctg ccc tac gtc ctg gag aag gcc agc cgg cgg Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val Leu Glu Lys Gly Ser Arg Arg 180 185 190 195	1351
aag gtg cgg gtc aaa gtg tac ttc cag gag cag gcc cac ggt gac agg Lys Val Arg Val Lys Val Tyr Phe Gln Glu Gln Gly His Gly Asp Arg 200 205 210	1399
tgg aac atg gtg gag aag agg gtg gac ctc aag cgc agc gcc tgg cat Trp Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu Lys Arg Ser Gly Trp His 215 220 225	1447
acc ttc cca ctc acg gag gcc atc cag gcc ttg ttt gag cgg gcc gag Thr Phe Pro Leu Thr Glu Ala Ile Gln Ala Leu Phe Glu Arg Gly Glu 230 235 240	1495
cgg cga ctc aac cta gac gtg cag tgt gac agc tgc cag gag ctg gcc Arg Arg Leu Asn Leu Asp Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln Glu Leu Ala 245 250 255	1543
gtg gtg ccg gtg ttc gtg gac cca gcc gaa gag tgc cac cga ccc ttt Val Val Pro Val Phe Val Asp Pro Gly Glu Glu Ser His Arg Pro Phe 260 265 270 275	1591
gtg gtg gtg cag gct cgg ctg gcc gac agc agg cac cgc att cgc aag Val Val Val Gln Ala Arg Leu Gly Asp Ser Arg His Arg Ile Arg Lys 280 285 290	1639
cga gcc ctg gag tgc gat gcc cgg acc aac ctc tgt tgc agg caa cag Arg Gly Leu Glu Cys Asp Gly Arg Thr Asn Leu Cys Cys Arg Gln Gln 295 300 305	1687
ttc ttc att gac ttc cgc ctc atc gcc tgg aac gac tgg atc ata gca Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu Ile Gly Trp Asn Asp Trp Ile Ile Ala 310 315 320	1735
ccc acc gcc tac tac gcc aac tac tgt gag gcc agc tgc cca gcc tac Pro Thr Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys Pro Ala Tyr 325 330 335	1783
ctg gca ggg gtc ccc gcc tct gcc tcc tcc ttc cac acg gct gtg gtg	1831

Leu Ala Gly Val Pro Gly Ser Ala Ser Ser Phe	Thr Ala Val	
340	345	350
		His Thr Ala Val
		355
aac cag tac cgc atg cgg ggt ctg aac ccc ggc acg gtg aac tcc tgc		1879
Asn Gln Tyr Arg Met Arg Gly Leu Asn Pro Gly Thr Val Asn Ser Cys		
	360	365
		370
tgc att ccc acc aag ctg agc acc atg tcc atg ctg tac ttc gat gat		1927
Cys Ile Pro Thr Lys Leu Ser Thr Met Ser Met Leu Tyr Phe Asp Asp		
	375	380
		385
gag tac aac atc gtc aag cgg gac gtg ccc aac atg att gtg gag gag		1975
Glu Tyr Asn Ile Val Lys Arg Asp Val Pro Asn Met Ile Val Glu Glu		
	390	395
		400
tgc ggc tgc gcc tga cagtgc aagg caggggcacg gtgggtggggc acggaggggca		2030
Cys Gly Cys Ala		
	405	
gtccccgggtg ggcttcttcc agccccccgc gggaacgggg tacacgggtg gctgagtaca		2090
gtcattctgt tgggctgtgg agatagtgcc aggggtgcggc ctgagatatt tttctacagc		2150
ttcatagagc aaccagtcaa aaccagagcg agaaccctca actgacatga aatactttaa		2210
aatgcacacg tagccacgca cagccagacg catcctgccca cccacacagc agcctccagg		2270
ataccagcaa atggatgcgg tgacaaatgg cagcttagct acaaatgcct gtcagtcgga		2330
gagaatgggg tgagcagcca ccattccacc agctggcccg gccacgtctc gaagttagcgc		2390
cttccccgagc acacataaaa gcacaaagac agagacgcag agagagagag agagccacgg		2450
agaggaaaaag cagatgcagg ggtggggagc gcagctcggc ggaggctgcg tgtgccccgt		2510
ggcttttacc aggcctgctc tgccctggctc gatgtctgct tcttcccagc ctgggatacct		2570
tcgtgcttca aggcctgggg agcctgtcct tccatgccct tgtcgaggga aagagaccca		2630
gaaaggacac aaccctcag agacctggga gcaggggcaa tgacctttg actgtttgtg		2690
gcttgggcct ctgacatgac ttatgtgtgt gtgtgttttt ggggtgggga gggagggaga		2750
gaagaggggg ctaaatttga tgctttaact gatctccaac agttgacagg tcatccttgc		2810
cagttgtata actgaaaaag gacttttcta ccaggtatga ccttttaagt gaaaatctga		2870
attgttctaa atggaaagaa aaaaagttgc aatctgtgcc cttcattggg gacattcctc		2930
taggactggg ttggggacgg gtgggaatga cccctaggca aggggatgag accgcaggag		2990
gaaatggcgg ggaggtggca ttcttgaact gctgaggatg ggggggtgtcc cctcagcgga		3050
ggccaaggga ggggagcagc ctagtgtgtc ttggagagat ggggaaggct ttcagctgat		3110
ttgcagaagt tgcccatgtg ggcccaacca tcagggctgg ccgtggacgt ggcccctgcc		3170
cactcacctg cccgcctgcc cgcccccccg catagcactt gcagacctgc ctgaacgcac		3230
atgacatagc acttgccgat ctgcgtgtgc ccagaagtgg cccttggccg agcgccgaac		3290
tcgctcgccc tctagatgtc caagtgccac gtgaactatg caatttaaag ggttgaccca		3350
cactagacga aactggactc gtacgactct ttttatattt tttatacttg aaatgaaatc		3410
ctttgcttct tttttaagcg aatgattgct tttaatgttt gcactgattt agttgcatga		3470
ttagtacagaa actgccattt gaaaaaaaaaag ttattttttat aqcagc		3516

<210> 10
 <211> 407
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 10

```

Met Asp Gly Leu Pro Gly Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu
 1           5           10           15

Leu Ala Ala Gly Trp Leu Gly Pro Glu Ala Trp Gly Ser Pro Thr Pro
 20           25           30

Pro Pro Thr Pro Ala Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Ala Pro
 35           40           45

Gly Gly Ser Gln Asp Thr Cys Thr Ser Cys Gly Gly Phe Arg Arg Pro
 50           55           60

Glu Glu Leu Gly Arg Val Asp Gly Asp Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg
 65           70           75           80

His Ile Leu Ser Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile Thr His
 85           90           95

Ala Val Pro Lys Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu His Ala
 100          105          110

Gly Lys Val Arg Glu Asp Gly Arg Val Glu Ile Pro His Leu Asp Gly
 115          120          125

His Ala Ser Pro Gly Ala Asp Gly Gln Glu Arg Val Ser Glu Ile Ile
 130          135          140

Ser Phe Ala Glu Thr Asp Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu Tyr
 145          150          155          160

Phe Phe Ile Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu Phe Val Val Gln Ala
 165          170          175

Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val Leu Glu Lys Gly
 180          185          190

Ser Arg Arg Lys Val Arg Val Lys Val Tyr Phe Gln Glu Gln Gly His
 195          200          205

Gly Asp Arg Trp Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu Lys Arg Ser
    
```

210	215	220
Gly Trp His Thr Phe Pro Leu Thr Glu Ala Ile Gln Ala Leu Phe Glu		
225	230	235 240
Arg Gly Glu Arg Arg Leu Asn Leu Asp Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln		
	245	250 255
Glu Leu Ala Val Val Pro Val Phe Val Asp Pro Gly Glu Glu Ser His		
	260	265 270
Arg Pro Phe Val Val Val Gln Ala Arg Leu Gly Asp Ser Arg His Arg		
	275	280 285
Ile Arg Lys Arg Gly Leu Glu Cys Asp Gly Arg Thr Asn Leu Cys Cys		
	290	295 300
Arg Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu Ile Gly Trp Asn Asp Trp		
	310	315 320
Ile Ile Ala Pro Thr Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys		
	325	330 335
Pro Ala Tyr Leu Ala Gly Val Pro Gly Ser Ala Ser Ser Phe His Thr		
	340	345 350
Ala Val Val Asn Gln Tyr Arg Met Arg Gly Leu Asn Pro Gly Thr Val		
	355	360 365
Asn Ser Cys Cys Ile Pro Thr Lys Leu Ser Thr Met Ser Met Leu Tyr		
	370	375 380
Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile Val Lys Arg Asp Val Pro Asn Met Ile		
	385	390 395 400
Val Glu Glu Cys Gly Cys Ala		
	405	

5 <210> 11
 <211> 2972
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (28)..(2700)

<400> 11
 tcttcggacc taggctgccc tgccgtc atg tgc caa ggc atc ctt tct ccg cca
 Met Ser Gln Gly Ile Leu Ser Pro Pro
 1 5

54

gcg ggc ttg ctg tcc gat gac gat gtc gta gtt tct ccc atg ttt gag Ala Gly Leu Leu Ser Asp Asp Asp Val Val Val Ser Pro Met Phe Glu 10 15 20 25	102
tcc aca gct gca gat ttg ggg tct gtg gta cgc aag aac ctg cta tca Ser Thr Ala Ala Asp Leu Gly Ser Val Val Arg Lys Asn Leu Leu Ser 30 35 40	150
gac tgc tct gtc gtc tct acc tcc cta gag gac aag cag cag gtt cca Asp Cys Ser Val Val Ser Thr Ser Leu Glu Asp Lys Gln Gln Val Pro 45 50 55	198
tct gag gac agt atg gag aag gtg aaa gta tac ttg agg gtt agg ccc Ser Glu Asp Ser Met Glu Lys Val Lys Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro 60 65 70	246
ttg tta cct tca gag ttg gaa cga cag gaa gat cag ggt tgt gtc cgt Leu Leu Pro Ser Glu Leu Glu Arg Gln Glu Asp Gln Gly Cys Val Arg 75 80 85	294
att gag aat gtg gag acc ctt gtt cta caa gca ccc aag gac tcg ttt Ile Glu Asn Val Glu Thr Leu Val Leu Gln Ala Pro Lys Asp Ser Phe 90 95 100 105	342
gcc ctg aag agc aat gaa cgg gga att ggc caa gcc aca cac agg ttc Ala Leu Lys Ser Asn Glu Arg Gly Ile Gly Gln Ala Thr His Arg Phe 110 115 120	390
acc ttt tcc cag atc ttt ggg cca gaa gtg gga cag gca tcc ttc ttc Thr Phe Ser Gln Ile Phe Gly Pro Glu Val Gly Gln Ala Ser Phe Phe 125 130 135	438
aac cta act gtg aag gag atg gta aag gat gta ctc aaa ggg cag aac Asn Leu Thr Val Lys Glu Met Val Lys Asp Val Leu Lys Gly Gln Asn 140 145 150	486
tgg ctc atc tat aca tat gga gtc act aac tca ggg aaa acc cac acg Trp Leu Ile Tyr Thr Tyr Gly Val Thr Asn Ser Gly Lys Thr His Thr 155 160 165	534
att caa ggt acc atc aag gat gga ggg att ctc ccc cgg tcc ctg gcg Ile Gln Gly Thr Ile Lys Asp Gly Gly Ile Leu Pro Arg Ser Leu Ala 170 175 180 185	582
ctg atc ttc aat agc ctc caa ggc caa ctt cat cca aca cct gat ctg Leu Ile Phe Asn Ser Leu Gln Gly Gln Leu His Pro Thr Pro Asp Leu 190 195 200	630
aag ccc ttg ctc tcc aat gag gta atc tgg cta gac agc aag cag atc Lys Pro Leu Leu Ser Asn Glu Val Ile Trp Leu Asp Ser Lys Gln Ile 205 210 215	678
cga cag gag gaa atg aag aag ctg tcc ctg cta aat gga ggc ctc caa Arg Gln Glu Glu Met Lys Lys Leu Ser Leu Leu Asn Gly Gly Leu Gln 220 225 230	726
gag gag gag ctg tcc act tcc ttg aag agg agt gtc tac atc gaa agt Glu Glu Glu Leu Ser Thr Ser Leu Lys Arg Ser Val Tyr Ile Glu Ser 235 240 245	774
cgg ata ggt acc agc acc agc ttc gac agt ggc att gct ggg ctc tct Arg Ile Gly Thr Ser Thr Ser Phe Asp Ser Gly Ile Ala Gly Leu Ser 250 255 260 265	822

tct atc agt cag tgt acc agc agt agc cag ctg gat gaa aca agt cat	870
Ser Ile Ser Gln Cys Thr Ser Ser Ser Gln Leu Asp Glu Thr Ser His	
270 275 280	
cga tgg gca cag cca gac act gcc cca cta cct gtc ccg gca aac att	918
Arg Trp Ala Gln Pro Asp Thr Ala Pro Leu Pro Val Pro Ala Asn Ile	
285 290 295	
cgc ttc tcc atc tgg atc tca ttc ttt gag atc tac aac gaa ctg ctt	966
Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu	
300 305 310	
tat gac cta tta gaa ccg cct agc caa cag cgc aag agg cag act ttg	1014
Tyr Asp Leu Leu Glu Pro Pro Ser Gln Gln Arg Lys Arg Gln Thr Leu	
315 320 325	
cgg cta tgc gag gat caa aat ggc aat ccc tat gtg aaa gat ctc aac	1062
Arg Leu Cys Glu Asp Gln Asn Gly Asn Pro Tyr Val Lys Asp Leu Asn	
330 335 340 345	
tgg att cat gtg caa gat gct gag gag gcc tgg aag ctc cta aaa gtg	1110
Trp Ile His Val Gln Asp Ala Glu Glu Ala Trp Lys Leu Leu Lys Val	
350 355 360	
ggt cgt aag aac cag agc ttt gcc agc acc cac ctc aac cag aac tcc	1158
Gly Arg Lys Asn Gln Ser Phe Ala Ser Thr His Leu Asn Gln Asn Ser	
365 370 375	
agc cgc agt cac agc atc ttc tca atc agg atc cta cac ctt cag ggg	1206
Ser Arg Ser His Ser Ile Phe Ser Ile Arg Ile Leu His Leu Gln Gly	
380 385 390	
gaa gga gat ata gtc ccc aag atc agc gag ctg tca ctc tgt gat ctg	1254
Glu Gly Asp Ile Val Pro Lys Ile Ser Glu Leu Ser Leu Cys Asp Leu	
395 400 405	
gct ggc tca gag cgc tgc aaa gat cag aag agt ggt gaa cgg ttg aag	1302
Ala Gly Ser Glu Arg Cys Lys Asp Gln Lys Ser Gly Glu Arg Leu Lys	
410 415 420 425	
gaa gca gga aac att aac acc tct cta cac acc ctg ggc cgc tgt att	1350
Glu Ala Gly Asn Ile Asn Thr Ser Leu His Thr Leu Gly Arg Cys Ile	
430 435 440	
gct gcc ctt cgt caa aac cag cag aac cgg tca aag cag aac ctg gtt	1398
Ala Ala Leu Arg Gln Asn Gln Gln Asn Arg Ser Lys Gln Asn Leu Val	
445 450 455	
ccc ttc cgt gac agc aag ttg act cga gtg ttc caa ggt ttc ttc aca	1446
Pro Phe Arg Asp Ser Lys Leu Thr Arg Val Phe Gln Gly Phe Phe Thr	
460 465 470	
ggc cga ggc cgt tcc tgc atg att gtc aat gtg aat ccc tgt gca tct	1494
Gly Arg Gly Arg Ser Cys Met Ile Val Asn Val Asn Pro Cys Ala Ser	
475 480 485	
acc tat gat gaa act ctt cat gtg gcc aag ttc tca gcc att gct agc	1542
Thr Tyr Asp Glu Thr Leu His Val Ala Lys Phe Ser Ala Ile Ala Ser	
490 495 500 505	
cag ctt gtg cat gcc cca cct atg caa ctg gga ttc cca tcc ctg cac	1590
Gln Leu Val His Ala Pro Pro Met Gln Leu Gly Phe Pro Ser Leu His	
510 515 520	
tcg ttc atc aag gaa cat agt ctt cag gta tcc ccc agc tta gag aaa	1638

Ser	Phe	Ile	Lys	Glu	His	Ser	Leu	Gln	Val	Ser	Pro	Ser	Leu	Glu	Lys		
			525					530					535				
ggg	gct	aag	gca	gac	aca	ggc	ctt	gat	gat	gat	att	gaa	aat	gaa	gct	1686	
Gly	Ala	Lys	Ala	Asp	Thr	Gly	Leu	Asp	Asp	Asp	Ile	Glu	Asn	Glu	Ala		
		540					545					550					
gac	atc	tcc	atg	tat	ggc	aaa	gag	gag	ctc	cta	caa	gtt	gtg	gaa	gcc	1734	
Asp	Ile	Ser	Met	Tyr	Gly	Lys	Glu	Glu	Leu	Leu	Gln	Val	Val	Glu	Ala		
	555					560					565						
atg	aag	aca	ctg	ctt	ttg	aag	gaa	cga	cag	gaa	aag	cta	cag	ctg	gag	1782	
Met	Lys	Thr	Leu	Leu	Leu	Lys	Glu	Arg	Gln	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	Glu		
570					575					580					585		
atg	cat	ctc	cga	gat	gaa	att	tgc	aat	gag	atg	gta	gaa	cag	atg	caa	1830	
Met	His	Leu	Arg	Asp	Glu	Ile	Cys	Asn	Glu	Met	Val	Glu	Gln	Met	Gln		
				590					595					600			
cag	cgg	gaa	cag	tgg	tgc	agt	gaa	cat	ttg	gac	acc	caa	aag	gaa	cta	1878	
Gln	Arg	Glu	Gln	Trp	Cys	Ser	Glu	His	Leu	Asp	Thr	Gln	Lys	Glu	Leu		
			605					610					615				
ttg	gag	gaa	atg	tat	gaa	gaa	aaa	cta	aat	atc	ctc	aag	gag	tca	ctg	1926	
Leu	Glu	Glu	Met	Tyr	Glu	Glu	Lys	Leu	Asn	Ile	Leu	Lys	Glu	Ser	Leu		
		620					625					630					
aca	agt	ttt	tac	caa	gaa	gag	att	cag	gag	cgg	gat	gaa	aag	att	gaa	1974	
Thr	Ser	Phe	Tyr	Gln	Glu	Glu	Ile	Gln	Glu	Arg	Asp	Glu	Lys	Ile	Glu		
	635					640					645						
gag	cta	gaa	gct	ctc	ttg	cag	gaa	gcc	aga	caa	cag	tca	gtg	gcc	cat	2022	
Glu	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Gln	Glu	Ala	Arg	Gln	Gln	Ser	Val	Ala	His		
650					655					660					665		
cag	caa	tca	ggg	tct	gaa	ttg	gcc	cta	cgg	cgg	tca	caa	agg	ttg	gca	2070	
Gln	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Ala	Leu	Arg	Arg	Ser	Gln	Arg	Leu	Ala		
				670					675					680			
gct	tct	gcc	tcc	acc	cag	cag	ctt	cag	gag	gtt	aaa	gct	aaa	tta	cag	2118	
Ala	Ser	Ala	Ser	Thr	Gln	Gln	Leu	Gln	Glu	Val	Lys	Ala	Lys	Leu	Gln		
			685					690					695				
cag	tgc	aaa	gca	gag	cta	aac	tct	acc	act	gaa	gag	ttg	cat	aag	tat	2166	
Gln	Cys	Lys	Ala	Glu	Leu	Asn	Ser	Thr	Thr	Glu	Glu	Leu	His	Lys	Tyr		
		700					705					710					
cag	aaa	atg	tta	gaa	cca	cca	ccc	tca	gcc	aag	ccc	ttc	acc	att	gat	2214	
Gln	Lys	Met	Leu	Glu	Pro	Pro	Pro	Ser	Ala	Lys	Pro	Phe	Thr	Ile	Asp		
	715					720					725						
gtg	gac	aag	aag	tta	gaa	gag	ggc	cag	aag	aat	ata	agg	ctg	ttg	cgg	2262	
Val	Asp	Lys	Lys	Leu	Glu	Glu	Gly	Gln	Lys	Asn	Ile	Arg	Leu	Leu	Arg		
730					735					740					745		
aca	gag	ctt	cag	aaa	ctt	ggt	gag	tct	ctc	caa	tca	gca	gag	aga	gct	2310	
Thr	Glu	Leu	Gln	Lys	Leu	Gly	Glu	Ser	Leu	Gln	Ser	Ala	Glu	Arg	Ala		
				750					755					760			
tgt	tgc	cac	agc	act	ggg	gca	gga	aaa	ctt	cgt	caa	gcc	ttg	acc	act	2358	
Cys	Cys	His	Ser	Thr	Gly	Ala	Gly	Lys	Leu	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Thr		
			765					770					775				
tgt	gat	gac	atc	tta	atc	aaa	cag	gac	cag	act	ctg	gct	gaa	ctg	cag	2406	
Cys	Asp	Asp	Ile	Leu	Ile	Lys	Gln	Asp	Gln	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Gln		

780	785	790	
aac aac atg gtg cta gtg	aaa ctg gac ctt cgg	aag aag gca gca tgt	2454
Asn Asn Met Val Leu Val	Lys Leu Asp Leu Arg	Lys Lys Ala Ala Cys	
795	800	805	
att gct gag cag tat cat	act gtg ttg aaa ctc	caa ggc cag gtt tct	2502
Ile Ala Glu Gln Tyr His	Thr Val Leu Lys Leu	Gln Gly Gln Val Ser	
810	815	820	825
gcc aaa aag cgc ctt ggt	acc aac cag gaa aat	cag caa cca aac caa	2550
Ala Lys Lys Arg Leu Gly	Thr Asn Gln Glu Asn	Gln Gln Pro Asn Gln	
830	835	840	
caa cca cca ggg aag aaa	cca ttc ctt cga aat	tta ctt ccc cga aca	2598
Gln Pro Pro Gly Lys Lys	Pro Phe Leu Arg Asn	Leu Leu Pro Arg Thr	
845	850	855	
cca acc tgc caa agc tca	aca gac tgc agc cct	tat gcc cgg atc cta	2646
Pro Thr Cys Gln Ser Ser	Thr Asp Cys Ser Pro	Tyr Ala Arg Ile Leu	
860	865	870	
cgc tca cgg cgt tcc cct	tta ctc aaa tct ggg	cct ttt ggc aaa aag	2694
Arg Ser Arg Arg Ser Pro	Leu Leu Lys Ser Gly	Pro Phe Gly Lys Lys	
875	880	885	
tac taa ggctgtgggg	aaagagaaga gcagtcatgg	ccctgagggtg ggtcagctac	2750
Tyr			
890			
tctcctgaag aaataggtct	cttttatgct ttacatata	tcaggaatta tatccaggat	2810
gcaataactca gacactagct	ttttttctcac ttttgtatta	taaccaccta tgtaattctca	2870
tggtgtgtgtt tttttttatt	tacttatatg atttctatgc	acacaaaaaac agttatatta	2930
aagatattat tggtcacatt	ttttattgaa aaaaaaaaaa	aa	2972

<210> 12
 <211> 890
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 Met Ser Gln Gly Ile Leu Ser Pro Pro Ala Gly Leu Leu Ser Asp Asp
 1 5 10 15
 Asp Val Val Val Ser Pro Met Phe Glu Ser Thr Ala Ala Asp Leu Gly
 20 25 30
 Ser Val Val Arg Lys Asn Leu Leu Ser Asp Cys Ser Val Val Ser Thr
 35 40 45
 Ser Leu Glu Asp Lys Gln Gln Val Pro Ser Glu Asp Ser Met Glu Lys
 50 55 60
 Val Lys Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro Leu Leu Pro Ser Glu Leu Glu
 65 70 75 80

Arg Gln Glu Asp Gln Gly Cys Val Arg Ile Glu Asn Val Glu Thr Leu
85 90 95

Val Leu Gln Ala Pro Lys Asp Ser Phe Ala Leu Lys Ser Asn Glu Arg
100 105 110

Gly Ile Gly Gln Ala Thr His Arg Phe Thr Phe Ser Gln Ile Phe Gly
115 120 125

Pro Glu Val Gly Gln Ala Ser Phe Phe Asn Leu Thr Val Lys Glu Met
130 135 140

Val Lys Asp Val Leu Lys Gly Gln Asn Trp Leu Ile Tyr Thr Tyr Gly
145 150 155 160

Val Thr Asn Ser Gly Lys Thr His Thr Ile Gln Gly Thr Ile Lys Asp
165 170 175

Gly Gly Ile Leu Pro Arg Ser Leu Ala Leu Ile Phe Asn Ser Leu Gln
180 185 190

Gly Gln Leu His Pro Thr Pro Asp Leu Lys Pro Leu Leu Ser Asn Glu
195 200 205

Val Ile Trp Leu Asp Ser Lys Gln Ile Arg Gln Glu Glu Met Lys Lys
210 215 220

Leu Ser Leu Leu Asn Gly Gly Leu Gln Glu Glu Glu Leu Ser Thr Ser
225 230 235 240

Leu Lys Arg Ser Val Tyr Ile Glu Ser Arg Ile Gly Thr Ser Thr Ser
245 250 255

Phe Asp Ser Gly Ile Ala Gly Leu Ser Ser Ile Ser Gln Cys Thr Ser
260 265 270

Ser Ser Gln Leu Asp Glu Thr Ser His Arg Trp Ala Gln Pro Asp Thr
275 280 285

Ala Pro Leu Pro Val Pro Ala Asn Ile Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser
290 295 300

Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu Tyr Asp Leu Leu Glu Pro Pro
305 310 315 320

Ser Gln Gln Arg Lys Arg Gln Thr Leu Arg Leu Cys Glu Asp Gln Asn
325 330 335

Gly Asn Pro Tyr Val Lys Asp Leu Asn Trp Ile His Val Gln Asp Ala
340 345 350

Glu Glu Ala Trp Lys Leu Leu Lys Val Gly Arg Lys Asn Gln Ser Phe
355 360 365

Ala Ser Thr His Leu Asn Gln Asn Ser Ser Arg Ser His Ser Ile Phe
370 375 380

Ser Ile Arg Ile Leu His Leu Gln Gly Glu Gly Asp Ile Val Pro Lys
385 390 395 400

Ile Ser Glu Leu Ser Leu Cys Asp Leu Ala Gly Ser Glu Arg Cys Lys
405 410 415

Asp Gln Lys Ser Gly Glu Arg Leu Lys Glu Ala Gly Asn Ile Asn Thr
420 425 430

Ser Leu His Thr Leu Gly Arg Cys Ile Ala Ala Leu Arg Gln Asn Gln
435 440 445

Gln Asn Arg Ser Lys Gln Asn Leu Val Pro Phe Arg Asp Ser Lys Leu
450 455 460

Thr Arg Val Phe Gln Gly Phe Phe Thr Gly Arg Gly Arg Ser Cys Met
465 470 475 480

Ile Val Asn Val Asn Pro Cys Ala Ser Thr Tyr Asp Glu Thr Leu His
485 490 495

Val Ala Lys Phe Ser Ala Ile Ala Ser Gln Leu Val His Ala Pro Pro
500 505 510

Met Gln Leu Gly Phe Pro Ser Leu His Ser Phe Ile Lys Glu His Ser
515 520 525

Leu Gln Val Ser Pro Ser Leu Glu Lys Gly Ala Lys Ala Asp Thr Gly
530 535 540

Leu Asp Asp Asp Ile Glu Asn Glu Ala Asp Ile Ser Met Tyr Gly Lys
545 550 555 560

Glu Glu Leu Leu Gln Val Val Glu Ala Met Lys Thr Leu Leu Leu Lys
565 570 575

Glu Arg Gln Glu Lys Leu Gln Leu Glu Met His Leu Arg Asp Glu Ile
580 585 590

Cys Asn Glu Met Val Glu Gln Met Gln Gln Arg Glu Gln Trp Cys Ser

595	600	605
Glu His Leu Asp Thr Gln Lys Glu Leu Leu Glu Glu Met Tyr Glu Glu 610 615 620		
Lys Leu Asn Ile Leu Lys Glu Ser Leu Thr Ser Phe Tyr Gln Glu Glu 625 630 635 640		
Ile Gln Glu Arg Asp Glu Lys Ile Glu Glu Leu Glu Ala Leu Leu Gln 645 650 655		
Glu Ala Arg Gln Gln Ser Val Ala His Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu 660 665 670		
Ala Leu Arg Arg Ser Gln Arg Leu Ala Ala Ser Ala Ser Thr Gln Gln 675 680 685		
Leu Gln Glu Val Lys Ala Lys Leu Gln Gln Cys Lys Ala Glu Leu Asn 690 695 700		
Ser Thr Thr Glu Glu Leu His Lys Tyr Gln Lys Met Leu Glu Pro Pro 705 710 715 720		
Pro Ser Ala Lys Pro Phe Thr Ile Asp Val Asp Lys Lys Leu Glu Glu 725 730 735		
Gly Gln Lys Asn Ile Arg Leu Leu Arg Thr Glu Leu Gln Lys Leu Gly 740 745 750		
Glu Ser Leu Gln Ser Ala Glu Arg Ala Cys Cys His Ser Thr Gly Ala 755 760 765		
Gly Lys Leu Arg Gln Ala Leu Thr Thr Cys Asp Asp Ile Leu Ile Lys 770 775 780		
Gln Asp Gln Thr Leu Ala Glu Leu Gln Asn Asn Met Val Leu Val Lys 785 790 795 800		
Leu Asp Leu Arg Lys Lys Ala Ala Cys Ile Ala Glu Gln Tyr His Thr 805 810 815		
Val Leu Lys Leu Gln Gly Gln Val Ser Ala Lys Lys Arg Leu Gly Thr 820 825 830		
Asn Gln Glu Asn Gln Gln Pro Asn Gln Gln Pro Pro Gly Lys Lys Pro 835 840 845		
Phe Leu Arg Asn Leu Leu Pro Arg Thr Pro Thr Cys Gln Ser Ser Thr 850 855 860		

Asp Cys Ser Pro Tyr Ala Arg Ile Leu Arg Ser Arg Arg Ser Pro Leu
865 870 875 880

Leu Lys Ser Gly Pro Phe Gly Lys Lys Tyr
885 890

<210> 13
<211> 2150
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (105)..(2033)

<400> 13
ctcgagccac gaaggccccg ctgtcctgtc tagcagatac ttgcacgggt tacagaaatt 60
cggtccctgg gtcgtgtcag gaaactggaa aaaaggtcat aagc atg aag cgc agt 116
Met Lys Arg Ser
1
tca gtt tcc agc ggt ggt gct ggc cgc ctc tcc atg cag gag tta aga 164
Ser Val Ser Ser Gly Gly Ala Gly Arg Leu Ser Met Gln Glu Leu Arg
5 10 15 20
tcc cag gat gta aat aaa caa ggc ctc tat acc cct caa acc aaa gag 212
Ser Gln Asp Val Asn Lys Gln Gly Leu Tyr Thr Pro Gln Thr Lys Glu
25 30 35
aaa cca acc ttt gga aag ttg agt ata aac aaa ccg aca tct gaa aga 260
Lys Pro Thr Phe Gly Lys Leu Ser Ile Asn Lys Pro Thr Ser Glu Arg
40 45 50
aaa gtc tcg cta ttt ggc aaa aga act agt gga cat gga tcc cgg aat 308
Lys Val Ser Leu Phe Gly Lys Arg Thr Ser Gly His Gly Ser Arg Asn
55 60 65
agt caa ctt ggt ata ttt tcc agt tct gag aaa atc aag gac ccg aga 356
Ser Gln Leu Gly Ile Phe Ser Ser Ser Glu Lys Ile Lys Asp Pro Arg
70 75 80
cca ctt aat gac aaa gca ttc att cag cag tgt att cga caa ctc tgt 404
Pro Leu Asn Asp Lys Ala Phe Ile Gln Gln Cys Ile Arg Gln Leu Cys
85 90 95 100
gag ttt ctt aca gaa aat ggt tat gca cat aat gtg tcc atg aaa tct 452
Glu Phe Leu Thr Glu Asn Gly Tyr Ala His Asn Val Ser Met Lys Ser
105 110 115
cta caa gct ccc tct gtt aaa gac ttc ctg aag atc ttc aca ttt ctt 500
Leu Gln Ala Pro Ser Val Lys Asp Phe Leu Lys Ile Phe Thr Phe Leu
120 125 130
tat ggc ttc ctg tgc ccc tca tac gaa ctt cct gac aca aag ttt gaa 548
Tyr Gly Phe Leu Cys Pro Ser Tyr Glu Leu Pro Asp Thr Lys Phe Glu
135 140 145
gaa gag gtt cca aga atc ttt aaa gac ctt ggg tat cct ttt gca cta 596
Glu Glu Val Pro Arg Ile Phe Lys Asp Leu Gly Tyr Pro Phe Ala Leu

150	155	160	
tcc aaa agc tcc atg tac	aca gtg ggg gct cct cat	aca tgg cct cac	644
Ser Lys Ser Ser Met Tyr	Thr Val Gly Ala Pro His	Thr Trp Pro His	
165	170	175	180
att gtg gca gcc tta gtt	tgg cta ata gac tgc atc	aag ata cat act	692
Ile Val Ala Ala Leu Val	Trp Leu Ile Asp Cys	Ile Lys Ile His Thr	
	185	190	195
gcc atg aaa gaa agc tca cct	tta ttt gat gat ggg	cag cct tgg gga	740
Ala Met Lys Thr Glu Ser	Ser Pro Leu Phe Asp	Asp Gly Gln Pro Trp	
	200	205	210
gaa gaa act gaa gat gga	att atg cat aat aag	ttg ttt ttg gac tac	788
Glu Glu Thr Glu Asp Gly	Ile Met His Asn Lys	Leu Phe Leu Asp Tyr	
	215	220	225
acc ata aaa tgc tat gag	agt ttt atg agt ggt	gcc gac agc ttt gat	836
Thr Ile Lys Cys Tyr Glu	Ser Phe Met Ser Gly	Ala Asp Ser Phe Asp	
	230	235	240
gag atg aat gca gag ctg	cag tca aaa ctg aag	gat tta ttt aat gtg	884
Glu Met Asn Ala Glu Leu	Gln Ser Lys Leu Lys	Asp Leu Phe Asn Val	
	245	250	255
gat gct ttt aag ctg gaa	tca tta gaa gca aaa	aac aga gca ttg aat	932
Asp Ala Phe Lys Leu Glu	Ser Leu Glu Ala Lys	Asn Arg Ala Leu Asn	
	260	265	270
gaa cag att gca aga ttg	gaa caa gaa aga gaa	aaa gaa ccg aat cgt	980
Glu Gln Ile Ala Arg Leu	Glu Gln Glu Arg Glu	Lys Glu Pro Asn Arg	
	280	285	290
cta gag tgc ttg aga aaa	ctg aag gct tcc tta	caa gga gat gtt caa	1028
Leu Glu Ser Leu Arg Lys	Leu Lys Ala Ser Leu	Gln Gly Asp Val Gln	
	295	300	305
aag tat cag gca tac atg	agc aat ttg gag tct	cat tca gcc att ctt	1076
Lys Tyr Gln Ala Tyr Met	Ser Asn Leu Glu Ser	His Ser Ala Ile Leu	
	310	315	320
gac cag aaa tta aat ggt	ctc aat gag gaa att	gct aga gta gaa cta	1124
Asp Gln Lys Leu Asn Gly	Leu Asn Glu Glu Ile	Ala Arg Val Glu Leu	
	325	330	335
gaa tgt gaa aca ata aaa	cag gag aac act cga	cta cag aat atc att	1172
Glu Cys Glu Thr Ile Lys	Gln Glu Asn Thr Arg	Leu Gln Asn Ile Ile	
	340	345	350
gac aac cag aag tac tca	gtt gca gac att gag	cga ata aat cat gaa	1220
Asp Asn Gln Lys Tyr Ser	Val Ala Asp Ile Glu	Arg Ile Asn His Glu	
	355	360	365
aga aat gaa ttg cag cag	act att aat aaa tta	acc aag gac ctg gaa	1268
Arg Asn Glu Leu Gln Gln	Thr Ile Asn Lys Leu	Thr Lys Asp Leu Glu	
	370	375	380
gct gaa caa cag aag ttg	tgg aat gag gag tta	aaa tat gcc aga ggc	1316
Ala Glu Gln Gln Lys Leu	Trp Asn Glu Glu Leu	Lys Tyr Ala Arg Gly	
	385	390	395
aaa gaa gcg att gaa aca	caa tta gca gag tat	cac aaa ttg gct aga	1364
Lys Glu Ala Ile Glu Thr	Gln Leu Ala Glu Tyr	His Lys Leu Ala Arg	
	400	405	410

aaa tta aaa ctt att cct aaa ggt gct gag aat tcc aaa ggt tat gac Lys Leu Lys Leu Ile Pro Lys Gly Ala Glu Asn Ser Lys Gly Tyr Asp 425 430 435	1412
ttt gaa att aag ttt aat ccc gag gct ggt gcc aac tgc ctt gtc aaa Phe Glu Ile Lys Phe Asn Pro Glu Ala Gly Ala Asn Cys Leu Val Lys 440 445 450	1460
tac agg gct caa gtt tat gta cct ctt aag gaa ctc ctg aat gaa act Tyr Arg Ala Gln Val Tyr Val Pro Leu Lys Glu Leu Leu Asn Glu Thr 455 460 465	1508
gaa gaa gaa att aat aaa gcc cta aat aaa aaa atg ggt ttg gag gat Glu Glu Glu Ile Asn Lys Ala Leu Asn Lys Lys Met Gly Leu Glu Asp 470 475 480	1556
act tta gaa caa ttg aat gca atg ata aca gaa agc aag aga agt gtg Thr Leu Glu Gln Leu Asn Ala Met Ile Thr Glu Ser Lys Arg Ser Val 485 490 495 500	1604
aga act ctg aaa gaa gaa gtt caa aag ctg gat gat ctt tac caa caa Arg Thr Leu Lys Glu Glu Val Gln Lys Leu Asp Asp Leu Tyr Gln Gln 505 510 515	1652
aaa att aag gaa gca gag gaa gag gat gaa aaa tgt gcc agt gag ctt Lys Ile Lys Glu Ala Glu Glu Glu Asp Glu Lys Cys Ala Ser Glu Leu 520 525 530	1700
gag tcc ttg gag aaa cac aag cac ctg cta gaa agt act gtt aac cag Glu Ser Leu Glu Lys His Lys His Leu Leu Glu Ser Thr Val Asn Gln 535 540 545	1748
ggg ctc agt gaa gct atg aat gaa tta gat gct gtt cag cgg gaa tac Gly Leu Ser Glu Ala Met Asn Glu Leu Asp Ala Val Gln Arg Glu Tyr 550 555 560	1796
caa cta gtt gtg caa acc acg act gaa gaa aga cga aaa gtg gga aat Gln Leu Val Val Gln Thr Thr Thr Glu Glu Arg Arg Lys Val Gly Asn 565 570 575 580	1844
aac ttg caa cgt ctg tta gag atg gtt gct aca cat gtt ggg tct gta Asn Leu Gln Arg Leu Leu Glu Met Val Ala Thr His Val Gly Ser Val 585 590 595	1892
gag aaa cat ctt gag gag cag att gct aaa gtt gat aga gaa tat gaa Glu Lys His Leu Glu Glu Gln Ile Ala Lys Val Asp Arg Glu Tyr Glu 600 605 610	1940
gaa tgc atg tca gaa gat ctc tcg gaa aat att aaa gag att aga gat Glu Cys Met Ser Glu Asp Leu Ser Glu Asn Ile Lys Glu Ile Arg Asp 615 620 625	1988
aag tat gag aag aaa gct act cta att aag tct tct gaa gaa tga Lys Tyr Glu Lys Lys Ala Thr Leu Ile Lys Ser Ser Glu Glu 630 635 640	2033
agataaaatg ttgatcatgt atatatatcc atagtgaata aaattgtctc agtaaaaaaa	2093
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa	2150

<210> 14
 <211> 642
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 14

Met Lys Arg Ser Ser Val Ser Ser Gly Gly Ala Gly Arg Leu Ser Met
1 5 10 15

Gln Glu Leu Arg Ser Gln Asp Val Asn Lys Gln Gly Leu Tyr Thr Pro
20 25 30

Gln Thr Lys Glu Lys Pro Thr Phe Gly Lys Leu Ser Ile Asn Lys Pro
35 40 45

Thr Ser Glu Arg Lys Val Ser Leu Phe Gly Lys Arg Thr Ser Gly His
50 55 60

Gly Ser Arg Asn Ser Gln Leu Gly Ile Phe Ser Ser Ser Glu Lys Ile
65 70 75 80

Lys Asp Pro Arg Pro Leu Asn Asp Lys Ala Phe Ile Gln Gln Cys Ile
85 90 95

Arg Gln Leu Cys Glu Phe Leu Thr Glu Asn Gly Tyr Ala His Asn Val
100 105 110

Ser Met Lys Ser Leu Gln Ala Pro Ser Val Lys Asp Phe Leu Lys Ile
115 120 125

Phe Thr Phe Leu Tyr Gly Phe Leu Cys Pro Ser Tyr Glu Leu Pro Asp
130 135 140

Thr Lys Phe Glu Glu Glu Val Pro Arg Ile Phe Lys Asp Leu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Phe Ala Leu Ser Lys Ser Ser Met Tyr Thr Val Gly Ala Pro His
165 170 175

Thr Trp Pro His Ile Val Ala Ala Leu Val Trp Leu Ile Asp Cys Ile
180 185 190

Lys Ile His Thr Ala Met Lys Glu Ser Ser Pro Leu Phe Asp Asp Gly
195 200 205

Gln Pro Trp Gly Glu Glu Thr Glu Asp Gly Ile Met His Asn Lys Leu
210 215 220

Phe Leu Asp Tyr Thr Ile Lys Cys Tyr Glu Ser Phe Met Ser Gly Ala
225 230 235 240

Asp Ser Phe Asp Glu Met Asn Ala Glu Leu Gln Ser Lys Leu Lys Asp

245					250					255					
Leu	Phe	Asn	Val	Asp	Ala	Phe	Lys	Leu	Glu	Ser	Leu	Glu	Ala	Lys	Asn
			260					265					270		
Arg	Ala	Leu	Asn	Glu	Gln	Ile	Ala	Arg	Leu	Glu	Gln	Glu	Arg	Glu	Lys
			275				280					285			
Glu	Pro	Asn	Arg	Leu	Glu	Ser	Leu	Arg	Lys	Leu	Lys	Ala	Ser	Leu	Gln
			290				295					300			
Gly	Asp	Val	Gln	Lys	Tyr	Gln	Ala	Tyr	Met	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	His
305					310					315					320
Ser	Ala	Ile	Leu	Asp	Gln	Lys	Leu	Asn	Gly	Leu	Asn	Glu	Glu	Ile	Ala
				325					330					335	
Arg	Val	Glu	Leu	Glu	Cys	Glu	Thr	Ile	Lys	Gln	Glu	Asn	Thr	Arg	Leu
				340				345					350		
Gln	Asn	Ile	Ile	Asp	Asn	Gln	Lys	Tyr	Ser	Val	Ala	Asp	Ile	Glu	Arg
				355			360					365			
Ile	Asn	His	Glu	Arg	Asn	Glu	Leu	Gln	Gln	Thr	Ile	Asn	Lys	Leu	Thr
						375					380				
Lys	Asp	Leu	Glu	Ala	Glu	Gln	Gln	Lys	Leu	Trp	Asn	Glu	Glu	Leu	Lys
385						390					395				400
Tyr	Ala	Arg	Gly	Lys	Glu	Ala	Ile	Glu	Thr	Gln	Leu	Ala	Glu	Tyr	His
				405					410					415	
Lys	Leu	Ala	Arg	Lys	Leu	Lys	Leu	Ile	Pro	Lys	Gly	Ala	Glu	Asn	Ser
				420				425					430		
Lys	Gly	Tyr	Asp	Phe	Glu	Ile	Lys	Phe	Asn	Pro	Glu	Ala	Gly	Ala	Asn
				435			440					445			
Cys	Leu	Val	Lys	Tyr	Arg	Ala	Gln	Val	Tyr	Val	Pro	Leu	Lys	Glu	Leu
						455					460				
Leu	Asn	Glu	Thr	Glu	Glu	Glu	Ile	Asn	Lys	Ala	Leu	Asn	Lys	Lys	Met
465						470					475				480
Gly	Leu	Glu	Asp	Thr	Leu	Glu	Gln	Leu	Asn	Ala	Met	Ile	Thr	Glu	Ser
				485					490					495	
Lys	Arg	Ser	Val	Arg	Thr	Leu	Lys	Glu	Glu	Val	Gln	Lys	Leu	Asp	Asp
				500				505					510		

Leu Tyr Gln Gln Lys Ile Lys Glu Ala Glu Glu Glu Asp Glu Lys Cys
515 520 525

Ala Ser Glu Leu Glu Ser Leu Glu Lys His Lys His Leu Leu Glu Ser
530 535 540

Thr Val Asn Gln Gly Leu Ser Glu Ala Met Asn Glu Leu Asp Ala Val
545 550 555 560

Gln Arg Glu Tyr Gln Leu Val Val Gln Thr Thr Thr Glu Glu Arg Arg
565 570 575

Lys Val Gly Asn Asn Leu Gln Arg Leu Leu Glu Met Val Ala Thr His
580 585 590

Val Gly Ser Val Glu Lys His Leu Glu Glu Gln Ile Ala Lys Val Asp
595 600 605

Arg Glu Tyr Glu Glu Cys Met Ser Glu Asp Leu Ser Glu Asn Ile Lys
610 615 620

Glu Ile Arg Asp Lys Tyr Glu Lys Lys Ala Thr Leu Ile Lys Ser Ser
625 630 635 640

Glu Glu

<210> 15
<211> 2984
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
10 <222> (75)..(2648)

<400> 15
ggaaattcaa acgtgtttgc ggaaaggagt ttgggttcca tcttttcatt tccccagcgc 60
agctttctgt agaa atg gaa tcc gag gat tta agt ggc aga gaa ttg aca 110
Met Glu Ser Glu Asp Leu Ser Gly Arg Glu Leu Thr
1 5 10
att gat tcc ata atg aac aaa gtg aga gac att aaa aat aag ttt aaa 158
Ile Asp Ser Ile Met Asn Lys Val Arg Asp Ile Lys Asn Lys Phe Lys
15 20 25
aat gaa gac ctt act gat gaa cta agc ttg aat aaa att tct gct gat 206
Asn Glu Asp Leu Thr Asp Glu Leu Ser Leu Asn Lys Ile Ser Ala Asp
30 35 40
act aca gat aac tcg gga act gtt aac caa att atg atg atg gca aac 254
Thr Thr Asp Asn Ser Gly Thr Val Asn Gln Ile Met Met Met Ala Asn

45	50	55	60	
aac cca gag gac tgg ttg agt ttg ttg ctc aaa cta gag aaa aac agt Asn Pro Glu Asp Trp Leu Ser Leu Leu Leu Lys Leu Glu Lys Asn Ser	65	70	75	302
gtt ccg cta agt gat gct ctt tta aat aaa ttg att ggt cgt tac agt Val Pro Leu Ser Asp Ala Leu Leu Asn Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser	80	85	90	350
caa gca att gaa gcg ctt ccc cca gat aaa tat ggc caa aat gag agt Gln Ala Ile Glu Ala Leu Pro Pro Asp Lys Tyr Gly Gln Asn Glu Ser	95	100	105	398
ttt gct aga att caa gtg aga ttt gct gaa tta aaa gct att caa gag Phe Ala Arg Ile Gln Val Arg Phe Ala Glu Leu Lys Ala Ile Gln Glu	110	115	120	446
cca gat gat gca cgt gac tac ttt caa atg gcc aga gca aac tgc aag Pro Asp Asp Ala Arg Asp Tyr Phe Gln Met Ala Arg Ala Asn Cys Lys	125	130	135	494
aaa ttt gct ttt gtt cat ata tct ttt gca caa ttt gaa ctg tca caa Lys Phe Ala Phe Val His Ile Ser Phe Ala Gln Phe Glu Leu Ser Gln	145	150	155	542
ggg aat gtc aaa aaa agt aaa caa ctt ctt caa aaa gct gta gaa cgt Gly Asn Val Lys Lys Ser Lys Gln Leu Leu Gln Lys Ala Val Glu Arg	160	165	170	590
gga gca gta cca cta gaa atg ctg gaa att gcc ctg cgg aat tta aac Gly Ala Val Pro Leu Glu Met Leu Glu Ile Ala Leu Arg Asn Leu Asn	175	180	185	638
ctc caa aaa aag cag ctg ctt tca gag gag gaa aag aag aat tta tca Leu Gln Lys Lys Gln Leu Leu Ser Glu Glu Glu Lys Lys Asn Leu Ser	190	195	200	686
gca tct acg gta tta act gcc caa gaa tca ttt tcc ggt tca ctt ggg Ala Ser Thr Val Leu Thr Ala Gln Glu Ser Phe Ser Gly Ser Leu Gly	205	210	215	734
cat tta cag aat agg aac aac agt tgt gat tcc aga gga cag act act His Leu Gln Asn Arg Asn Asn Ser Cys Asp Ser Arg Gly Gln Thr Thr	225	230	235	782
aaa gcc agg ttt tta tat gga gag aac atg cca cca caa gat gca gaa Lys Ala Arg Phe Leu Tyr Gly Glu Asn Met Pro Pro Gln Asp Ala Glu	240	245	250	830
ata ggt tac cgg aat tca ttg aga caa act aac aaa act aaa cag tca Ile Gly Tyr Arg Asn Ser Leu Arg Gln Thr Asn Lys Thr Lys Gln Ser	255	260	265	878
tgc cca ttt gga aga gtc cca gtt aac ctt cta aat agc cca gat tgt Cys Pro Phe Gly Arg Val Pro Val Asn Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys	270	275	280	926
gat gtg aag aca gat gat tca gtt gta cct tgt ttt atg aaa aga caa Asp Val Lys Thr Asp Asp Ser Val Val Pro Cys Phe Met Lys Arg Gln	285	290	295	974
acc tct aga tca gaa tgc cga gat ttg gtt gtg cct gga tct aaa cca Thr Ser Arg Ser Glu Cys Arg Asp Leu Val Val Pro Gly Ser Lys Pro	305	310	315	1022

agt gga aat gat tcc tgt gaa tta aga aat tta aag tct gtt caa aat	1070
Ser Gly Asn Asp Ser Cys Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Val Gln Asn	
320 325 330	
agt cat ttc aag gaa cct ctg gtg tca gat gaa aag agt tct gaa ctt	1118
Ser His Phe Lys Glu Pro Leu Val Ser Asp Glu Lys Ser Ser Glu Leu	
335 340 345	
att att act gat tca ata acc ctg aag aat aaa acg gaa tca agt ctt	1166
Ile Ile Thr Asp Ser Ile Thr Leu Lys Asn Lys Thr Glu Ser Ser Leu	
350 355 360	
cta gct aaa tta gaa gaa act aaa gag tat caa gaa cca gag gtt cca	1214
Leu Ala Lys Leu Glu Glu Thr Lys Glu Tyr Gln Glu Pro Glu Val Pro	
365 370 375 380	
gag agt aac cag aaa cag tgg caa tct aag aga aag tca gag tgt att	1262
Glu Ser Asn Gln Lys Gln Trp Gln Ser Lys Arg Lys Ser Glu Cys Ile	
385 390 395	
aac cag aat cct gct gca tct tca aat cac tgg cag att ccg gag tta	1310
Asn Gln Asn Pro Ala Ala Ser Ser Asn His Trp Gln Ile Pro Glu Leu	
400 405 410	
gcc cga aaa gtt aat aca gag cag aaa cat acc act ttt gag caa cct	1358
Ala Arg Lys Val Asn Thr Glu Gln Lys His Thr Thr Phe Glu Gln Pro	
415 420 425	
gtc ttt tca gtt tca aaa cag tca cca cca ata tca aca tct aaa tgg	1406
Val Phe Ser Val Ser Lys Gln Ser Pro Pro Ile Ser Thr Ser Lys Trp	
430 435 440	
ttt gac cca aaa tct att tgt aag aca cca agc agc aat acc ttg gat	1454
Phe Asp Pro Lys Ser Ile Cys Lys Thr Pro Ser Ser Asn Thr Leu Asp	
445 450 455 460	
gat tac atg agc tgt ttt aga act cca gtt gta aag aat gac ttt cca	1502
Asp Tyr Met Ser Cys Phe Arg Thr Pro Val Val Lys Asn Asp Phe Pro	
465 470 475	
cct gct tgt cag ttg tca aca cct tat ggc caa cct gcc tgt ttc cag	1550
Pro Ala Cys Gln Leu Ser Thr Pro Tyr Gly Gln Pro Ala Cys Phe Gln	
480 485 490	
cag caa cag cat caa ata ctt gcc act cca ctt caa aat tta cag gtt	1598
Gln Gln Gln His Gln Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu Gln Val	
495 500 505	
tta gca tct tct tca gca aat gaa tgc att tgc gtt aaa gga aga att	1646
Leu Ala Ser Ser Ser Ala Asn Glu Cys Ile Ser Val Lys Gly Arg Ile	
510 515 520	
tat tcc att tta aag cag ata gga agt gga ggt tca agc aag gta ttt	1694
Tyr Ser Ile Leu Lys Gln Ile Gly Ser Gly Gly Ser Ser Lys Val Phe	
525 530 535 540	
cag gtg tta aat gaa aag aaa cag ata tat gct ata aaa tat gtg aac	1742
Gln Val Leu Asn Glu Lys Lys Gln Ile Tyr Ala Ile Lys Tyr Val Asn	
545 550 555	
tta gaa gaa gca gat aac caa act ctt gat agt tac cgg aac gaa ata	1790
Leu Glu Glu Ala Asp Asn Gln Thr Leu Asp Ser Tyr Arg Asn Glu Ile	
560 565 570	

gct tat ttg aat aaa cta caa caa cac agt gat aag atc atc cga ctt Ala Tyr Leu Asn Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile Ile Arg Leu 575 580 585	1838
tat gat tat gaa atc acg gac cag tac atc tac atg gta atg gag tgt Tyr Asp Tyr Glu Ile Thr Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Val Met Glu Cys 590 595 600	1886
gga aat att gat ctt aat agt tgg ctt aaa aag aaa aaa tcc att gat Gly Asn Ile Asp Leu Asn Ser Trp Leu Lys Lys Lys Lys Ser Ile Asp 605 610 615 620	1934
cca tgg gaa cgc aag agt tac tgg aaa aat atg tta gag gca gtt cac Pro Trp Glu Arg Lys Ser Tyr Trp Lys Asn Met Leu Glu Ala Val His 625 630 635	1982
aca atc cat caa cat ggc att gtt cac agt gat ctt aaa cca gct aac Thr Ile His Gln His Gly Ile Val His Ser Asp Leu Lys Pro Ala Asn 640 645 650	2030
ttt ctg ata gtt gat gga atg cta aag cta att gat ttt ggg att gca Phe Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile Ala 655 660 665	2078
aac caa atg caa cca gat aca aca agt gtt gtt aaa gat tct cag gtt Asn Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val Val Lys Asp Ser Gln Val 670 675 680	2126
ggc aca gtt aat tat atg cca cca gaa gca atc aaa gat atg tct tcc Gly Thr Val Asn Tyr Met Pro Pro Glu Ala Ile Lys Asp Met Ser 685 690 695 700	2174
tcc aga gag aat ggg aaa tct aag tca aag ata agc ccc aaa agt gat Ser Arg Glu Asn Gly Lys Ser Lys Ser Lys Ile Ser Pro Lys Ser Asp 705 710 715	2222
gtt tgg tcc tta gga tgt att ttg tac tat atg act tac ggg aaa aca Val Trp Ser Leu Gly Cys Ile Leu Tyr Tyr Met Thr Tyr Gly Lys Thr 720 725 730	2270
cca ttt cag cag ata att aat cag att tct aaa tta cat gcc ata att Pro Phe Gln Gln Ile Ile Asn Gln Ile Ser Lys Leu His Ala Ile Ile 735 740 745	2318
gat cct aat cat gaa att gaa ttt ccc gat att cca gag aaa gat ctt Asp Pro Asn His Glu Ile Glu Phe Pro Asp Ile Pro Glu Lys Asp Leu 750 755 760	2366
caa gat gtg tta aag tgt tgt tta aaa agg gac cca aaa cag agg ata Gln Asp Val Leu Lys Cys Cys Leu Lys Arg Asp Pro Lys Gln Arg Ile 765 770 775 780	2414
tcc att cct gag ctc ctg gct cat ccc tat gtt caa att caa act cat Ser Ile Pro Glu Leu Leu Ala His Pro Tyr Val Gln Ile Gln Thr His 785 790 795	2462
cca gtt aac caa atg gcc aag gga acc act gaa gaa atg aaa tat gtt Pro Val Asn Gln Met Ala Lys Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val 800 805 810	2510
ctg ggc caa ctt gtt ggt ctg aat tct cct aac tcc att ttg aaa gct Leu Gly Gln Leu Val Gly Leu Asn Ser Pro Asn Ser Ile Leu Lys Ala 815 820 825	2558
gct aaa act tta tat gaa cac tat agt ggt ggt gaa agt cat aat tct	2606

Ala Lys Thr Leu Tyr Glu His Tyr Ser Gly Gly Glu Ser His Asn Ser
830 835 840

tca tcc tcc aag act ttt gaa aaa aaa agg gga aaa aaa tga 2648
Ser Ser Ser Lys Thr Phe Glu Lys Lys Arg Gly Lys Lys
845 850 855

tttgcagtta ttcgtaatgt caaataccac ctataaaata tattggactg ttatactctt 2708
gaatccctgt ggaaatctac atttgaagac aacatcactc tgaagtgtta tcagcaaaaa 2768
aaattcagta gattatcttt aaaagaaaac tgtaaaaata gcaaccactt atggtactgt 2828
atatattgta gacttggttt ctctgtttta tgctcttggt taatctactt gacatcattt 2888
tactcttgga atagtgggtg gatagcaagt atattctaaa aaactttgta aataaaagttt 2948
tgtggctaaa atgacactaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2984

<210> 16
<211> 857
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16
Met Glu Ser Glu Asp Leu Ser Gly Arg Glu Leu Thr Ile Asp Ser Ile
1 5 10 15

Met Asn Lys Val Arg Asp Ile Lys Asn Lys Phe Lys Asn Glu Asp Leu
20 25 30

Thr Asp Glu Leu Ser Leu Asn Lys Ile Ser Ala Asp Thr Thr Asp Asn
35 40 45

Ser Gly Thr Val Asn Gln Ile Met Met Met Ala Asn Asn Pro Glu Asp
50 55 60

Trp Leu Ser Leu Leu Leu Lys Leu Glu Lys Asn Ser Val Pro Leu Ser
65 70 75 80

Asp Ala Leu Leu Asn Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser Gln Ala Ile Glu
85 90 95

Ala Leu Pro Pro Asp Lys Tyr Gly Gln Asn Glu Ser Phe Ala Arg Ile
100 105 110

Gln Val Arg Phe Ala Glu Leu Lys Ala Ile Gln Glu Pro Asp Asp Ala
115 120 125

Arg Asp Tyr Phe Gln Met Ala Arg Ala Asn Cys Lys Lys Phe Ala Phe
130 135 140

Val His Ile Ser Phe Ala Gln Phe Glu Leu Ser Gln Gly Asn Val Lys
145 150 155 160

Lys Ser Lys Gln Leu Leu Gln Lys Ala Val Glu Arg Gly Ala Val Pro
 165 170 175
 Leu Glu Met Leu Glu Ile Ala Leu Arg Asn Leu Asn Leu Gln Lys Lys
 180 185 190
 Gln Leu Leu Ser Glu Glu Glu Lys Lys Asn Leu Ser Ala Ser Thr Val
 195 200 205
 Leu Thr Ala Gln Glu Ser Phe Ser Gly Ser Leu Gly His Leu Gln Asn
 210 215 220
 Arg Asn Asn Ser Cys Asp Ser Arg Gly Gln Thr Thr Lys Ala Arg Phe
 225 230 235 240
 Leu Tyr Gly Glu Asn Met Pro Pro Gln Asp Ala Glu Ile Gly Tyr Arg
 245 250 255
 Asn Ser Leu Arg Gln Thr Asn Lys Thr Lys Gln Ser Cys Pro Phe Gly
 260 265 270
 Arg Val Pro Val Asn Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys Asp Val Lys Thr
 275 280 285
 Asp Asp Ser Val Val Pro Cys Phe Met Lys Arg Gln Thr Ser Arg Ser
 290 295 300
 Glu Cys Arg Asp Leu Val Val Pro Gly Ser Lys Pro Ser Gly Asn Asp
 305 310 315 320
 Ser Cys Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Val Gln Asn Ser His Phe Lys
 325 330 335
 Glu Pro Leu Val Ser Asp Glu Lys Ser Ser Glu Leu Ile Ile Thr Asp
 340 345 350
 Ser Ile Thr Leu Lys Asn Lys Thr Glu Ser Ser Leu Leu Ala Lys Leu
 355 360 365
 Glu Glu Thr Lys Glu Tyr Gln Glu Pro Glu Val Pro Glu Ser Asn Gln
 370 375 380
 Lys Gln Trp Gln Ser Lys Arg Lys Ser Glu Cys Ile Asn Gln Asn Pro
 385 390 395 400
 Ala Ala Ser Ser Asn His Trp Gln Ile Pro Glu Leu Ala Arg Lys Val
 405 410 415

Asn Thr Glu Gln Lys His Thr Thr Phe Glu Gln Pro Val Phe Ser Val
 420 425 430
 Ser Lys Gln Ser Pro Pro Ile Ser Thr Ser Lys Trp Phe Asp Pro Lys
 435 440 445
 Ser Ile Cys Lys Thr Pro Ser Ser Asn Thr Leu Asp Asp Tyr Met Ser
 450 455 460
 Cys Phe Arg Thr Pro Val Val Lys Asn Asp Phe Pro Pro Ala Cys Gln
 465 470 475 480
 Leu Ser Thr Pro Tyr Gly Gln Pro Ala Cys Phe Gln Gln Gln Gln His
 485 490 495
 Gln Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu Gln Val Leu Ala Ser Ser
 500 505 510
 Ser Ala Asn Glu Cys Ile Ser Val Lys Gly Arg Ile Tyr Ser Ile Leu
 515 520 525
 Lys Gln Ile Gly Ser Gly Gly Ser Ser Lys Val Phe Gln Val Leu Asn
 530 535 540
 Glu Lys Lys Gln Ile Tyr Ala Ile Lys Tyr Val Asn Leu Glu Glu Ala
 545 550 555 560
 Asp Asn Gln Thr Leu Asp Ser Tyr Arg Asn Glu Ile Ala Tyr Leu Asn
 565 570 575
 Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile Ile Arg Leu Tyr Asp Tyr Glu
 580 585 590
 Ile Thr Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Val Met Glu Cys Gly Asn Ile Asp
 595 600 605
 Leu Asn Ser Trp Leu Lys Lys Lys Lys Ser Ile Asp Pro Trp Glu Arg
 610 615 620
 Lys Ser Tyr Trp Lys Asn Met Leu Glu Ala Val His Thr Ile His Gln
 625 630 635 640
 His Gly Ile Val His Ser Asp Leu Lys Pro Ala Asn Phe Leu Ile Val
 645 650 655
 Asp Gly Met Leu Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile Ala Asn Gln Met Gln
 660 665 670

Pro Asp Thr Thr Ser Val Val Lys Asp Ser Gln Val Gly Thr Val Asn
675 680 685

Tyr Met Pro Pro Glu Ala Ile Lys Asp Met Ser Ser Ser Arg Glu Asn
690 695 700

Gly Lys Ser Lys Ser Lys Ile Ser Pro Lys Ser Asp Val Trp Ser Leu
705 710 715 720

Gly Cys Ile Leu Tyr Tyr Met Thr Tyr Gly Lys Thr Pro Phe Gln Gln
725 730 735

Ile Ile Asn Gln Ile Ser Lys Leu His Ala Ile Ile Asp Pro Asn His
740 745 750

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

Lys Cys Cys Leu Lys Arg Asp Pro Lys Gln Arg Ile Ser Ile Pro Glu
770 775 780

Leu Leu Ala His Pro Tyr Val Gln Ile Gln Thr His Pro Val Asn Gln
785 790 795 800

Met Ala Lys Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val Leu Gly Gln Leu
805 810 815

Val Gly Leu Asn Ser Pro Asn Ser Ile Leu Lys Ala Ala Lys Thr Leu
820 825 830

Tyr Glu His Tyr Ser Gly Gly Glu Ser His Asn Ser Ser Ser Ser Lys
835 840 845

Thr Phe Glu Lys Lys Arg Gly Lys Lys
850 855

<210> 17

<211> 1735

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10 <222> (242)..(913)

<400> 17

gttatcagag gtgagcccggt gctcttcagc ggagaagatc ccctacctgg ccgccggcca 60

ctttctgtgg gccgtgggggt cctcaaggag acggcccttg ggctcagggg ctgcgtttcc 120

acacgcgcct ttcccagggc tcccgcgcc gttcctgcct ggccgcgggc cgctccaaca 180

gcagcacaag gcgggactca gaaccggcgt tcaggggccgc cagcggccgc gaggccctga 240

g atg agg ctg caa aga ccc cga cag gcc ccg gcg ggt ggg agg cgc gcg 289
Met Arg Leu Gln Arg Pro Arg Gln Ala Pro Ala Gly Gly Arg Arg Ala
1 5 10 15

ccc cgg ggc ggg cgg ggc tcc ccc tac cgg cca gac ccg ggg aga ggc 337
Pro Arg Gly Gly Arg Gly Ser Pro Tyr Arg Pro Asp Pro Gly Arg Gly
20 25 30

gcg cgg agg ctg cga agg ttc cag aag ggc ggg gag ggg gcg ccg cgc 385
Ala Arg Arg Leu Arg Arg Phe Gln Lys Gly Gly Glu Gly Ala Pro Arg
35 40 45

gct gac cct ccc tgg gca ccg ctg ggg acg atg gcg ctg ctg gcc ttg 433
Ala Asp Pro Pro Trp Ala Pro Leu Gly Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu
50 55 60

ctg ctg gtc gtg gcc cta ccg cgg gtg tgg aca gac gcc aac ctg act 481
Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr
65 70 75 80

gcg aga caa cga gat cca gag gac tcc cag cga acg gac gag ggt gac 529
Ala Arg Gln Arg Asp Pro Glu Asp Ser Gln Arg Thr Asp Glu Gly Asp
85 90 95

aat aga gtg tgg tgt cat gtt tgt gag aga gaa aac act ttc gag tgc 577
Asn Arg Val Trp Cys His Val Cys Glu Arg Glu Asn Thr Phe Glu Cys
100 105 110

cag aac cca agg agg tgc aaa tgg aca gag cca tac tgc gtt ata gcg 625
Gln Asn Pro Arg Arg Cys Lys Trp Thr Glu Pro Tyr Cys Val Ile Ala
115 120 125

gcc gtg aaa ata ttt cca cgt ttt ttc atg gtt gcg aag cag tgc tcc 673
Ala Val Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val Ala Lys Gln Cys Ser
130 135 140

gct ggt tgt gca gcg atg gag aga ccc aag cca gag gag aag cgg ttt 721
Ala Gly Cys Ala Ala Met Glu Arg Pro Lys Pro Glu Glu Lys Arg Phe
145 150 155 160

ctc ctg gaa gag ccc atg ccc ttc ttt tac ctc aag tgt tgt aaa att 769
Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu Lys Cys Cys Lys Ile
165 170 175

cgc tac tgc aat tta gag ggg cca cct atc aac tca tca gtg ttc aaa 817
Arg Tyr Cys Asn Leu Glu Gly Pro Pro Ile Asn Ser Ser Val Phe Lys
180 185 190

gaa tat gct ggg agc atg ggt gag agc tgt ggt ggg ctg tgg ctg gcc 865
Glu Tyr Ala Gly Ser Met Gly Glu Ser Cys Gly Gly Leu Trp Leu Ala
195 200 205

atc ctc ctg ctg ctg gcc tcc att gca gcc ggc ctc agc ctg tct tga 913
Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu Ser Leu Ser
210 215 220

gccacgggac tgccacagac tgagccttcc ggagcatgga ctgcgtccag accgttgcca 973

cctgttgcat taaacttggt ttctgttgat tacctcttgg tttgacttcc cagggtcttg 1033

ggatgggaga gtggggatca ggtgcagttg gctcttaacc ctcaagggtt cttaactca 1093

cattcagagg aagtcagat ctctgagta gtgattttgg tgacaagttt ttctcttga 1153

```

aatcaaacct tgtaactcat ttattgctga tggccactct tttccttgac tcccctctgc 1213
ctctgagggc ttcagtattg atggggaggg aggcctaagt accactcatg gagagtatgt 1273
gctgagatgc ttccgacctt tcaggtgacg caggaacact gggggagtct gaatgattgg 1333
ggtgaagaca tccctggagt gaaggactcc tcagcatggg gggcagtggg gcacacgtta 1393
gggctgcccc cattccagtg gtggaggcgc tgtggatggc tgcttttcct caacctttcc 1453
taccagattc caggaggcag aagataacta attgtgttga agaaacttag acttcaccca 1513
ccagctggca caggtgcaca gattcataaa ttcccacacg tgtgtgttca acatctgaaa 1573
cttaggccaa gtagagagca tcagggtaaa tggcgttcat ttctctgtta agatgcagcc 1633
atccatgggg agctgagaaa tcagactcaa agttccacca aaaacaaata caaggggact 1693
tcaaaagttc acgaaaaaat tgaattaaaa gataaaaatt aa 1735

```

<210> 18

<211> 223

5 <213> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

```

Met Arg Leu Gln Arg Pro Arg Gln Ala Pro Ala Gly Gly Arg Arg Ala
1           5           10           15

Pro Arg Gly Gly Arg Gly Ser Pro Tyr Arg Pro Asp Pro Gly Arg Gly
          20           25           30

Ala Arg Arg Leu Arg Arg Phe Gln Lys Gly Gly Glu Gly Ala Pro Arg
          35           40           45

Ala Asp Pro Pro Trp Ala Pro Leu Gly Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu
          50           55           60

Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr
65           70           75           80

Ala Arg Gln Arg Asp Pro Glu Asp Ser Gln Arg Thr Asp Glu Gly Asp
          85           90           95

Asn Arg Val Trp Cys His Val Cys Glu Arg Glu Asn Thr Phe Glu Cys
          100          105          110

Gln Asn Pro Arg Arg Cys Lys Trp Thr Glu Pro Tyr Cys Val Ile Ala
          115          120          125

Ala Val Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val Ala Lys Gln Cys Ser
          130          135          140

```


Ala Gly Cys Ala Ala Met Glu Arg Pro Lys Pro Glu Glu Lys Arg Phe
145 150 155 160

Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu Lys Cys Cys Lys Ile
165 170 175

Arg Tyr Cys Asn Leu Glu Gly Pro Pro Ile Asn Ser Ser Val Phe Lys
180 185 190

Glu Tyr Ala Gly Ser Met Gly Glu Ser Cys Gly Gly Leu Trp Leu Ala
195 200 205

Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu Ser Leu Ser
210 215 220

- 5 <210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
- <400> 19
Ile Tyr Glu Val Met Val Leu Ala Met
1 5
- 15 <210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
- <400> 20
Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu
1 5
- 25 <210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
- <400> 21
Val Phe Arg Glu Ala Glu Val Thr Leu
1 5
- 35 <210> 22
<211> 9
<212> PRT
- 40 <213> Secuencia artificial
- <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 22
 Leu Tyr Val Glu Val Thr Asn Glu Ala
 1 5

5 <210> 23
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 23
 Lys Tyr Glu Ala His Val Pro Glu Asn
 1 5

15 <210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada<400> 24
 Lys Tyr Glu Leu Phe Gly His Ala Val
 1 5

25 <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 25
 Arg Ser Leu Lys Glu Arg Asn Pro Leu
 1 5

35 <210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 26
 Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu
 1 5

45 <210> 27
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 27
 Lys Gly Gly Phe Ile Leu Pro Val Leu
 1 5

55

<210> 28
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 28
 Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser
 1 5
 10
 <210> 29
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 29
 Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe
 1 5
 20
 <210> 30
 <211> 10
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 30
 Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe
 1 5 10
 30
 <210> 31
 <211> 10
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 31
 Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser Ile
 1 5 10
 40
 <210> 32
 <211> 10
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 32
 Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu
 1 5 10
 50
 <210> 33
 <211> 10
 <212> PRT
 55

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 33
 Asp Phe Glu Ala Lys Asn Gln His Thr Leu
 1 5 10

10 <210> 34
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 34
 Lys Tyr Glu Ala His Val Pro Glu Asn Ala
 1 5 10

20 <210> 35
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 35
 Lys Tyr Glu Leu Phe Gly His Ala Val Ser
 1 5 10

30 <210> 36
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 36
 Arg Asn Asn Ile Tyr Glu Val Met Val Leu
 1 5 10

40 <210> 37
 <211> 10
 <212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

50 <400> 37
 Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu Leu
 1 5 10

55 <210> 38
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 38
Arg Ile Leu Arg Asp Pro Ala Gly Trp Leu

5 1 5 10

<210> 39
 <211> 10
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

15 <400> 39
Cys Asn Glr Ser Pro Val Arg Gln Val Leu
 1 5 10

<210> 40
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

25 <400> 40
Val Tyr Ile Glu Ile Lys Phe Thr Leu
 1 5

<210> 41
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

35 <400> 41
Arg Tyr Ser Val Ala Leu Ala Trp Leu
 1 5

<210> 42
 <211> 9
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 42
Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu
 1 5

50 <210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 43

His Tyr Thr Pro Gln Gln Asn Gly Leu
1 5

<210> 44
<211> 9
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

10 <400> 44
Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu
1 5

<210> 45
15 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 45
Gly Tyr Gly Asp Phe Ser Glu Pro Leu
1 5

25 <210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 46
Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Met Leu
1 5

35 <210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 47
Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly Lys Ile
1 5

45 <210> 48
<211> 9
<212> PRT
50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 48
Lys Tyr Asn Pro Asn Pro Asp Glu Ser
1 5

<210> 49
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 49
 Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu
 1 5
 10
 <210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 50
 Lys Tyr Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val
 1 5
 20
 <210> 51
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 51
 Lys Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu
 1 5
 30
 <210> 52
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 52
 Arg Tyr Lys Asp Asn Phe Thr Ala Ala
 1 5
 40
 <210> 53
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 53
 Lys Ala Ile Glu Glu Gly Tyr Arg Leu
 1 5
 50
 <210> 54
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 54
 Lys Tyr Ser Lys Ala Lys Gln Glu Ala
 1 5

<210> 55
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

15 <400> 55
 Ala Phe Gln Asp Val Gly Ala Cys Ile
 1 5

<210> 56
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 56
 Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu
 1 5

30 <210> 57
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 57
 Arg Pro Pro Ser Ala Pro Leu Asn Leu
 1 5

40 <210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 58
 Lys Cys Pro Leu Thr Val Arg Asn Leu
 1 5

50 <210> 59
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 59
 Ser Tyr Asn Val Val Cys Lys Lys Cys
 1 5

5 <210> 60
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 60
 Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu Leu
 1 5 10

15 <210> 61
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 61
 Met Tyr Cys Gly Ala Asp Gly Glu Trp Leu
 1 5 10

25 <210> 62
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 62
 Gly Tyr Thr Asp Lys Gln Arg Arg Asp Phe
 1 5 10

35 <210> 63
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 63
 Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe
 1 5 10

50 <210> 64
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 64
 Lys Phe Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Leu
 1 5 10

	<210> 65	
	<211> 10	
	<212> PRT	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada	
10	<400> 65	
	Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met	
	1 5 10	
	<210> 66	
	<211> 10	
15	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada	
20	<400> 66	
	Ile Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu	
	1 5 10	
	<210> 67	
25	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> SYGIVMWEVM	
	<400> 67	
	Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met	
	1 5 10	
35	<210> 68	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada	
	<400> 68	
	Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu	
	1 5 10	
45	<210> 69	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada	
	<400> 69	
	Lys Tyr Asn Pro Asn Pro Asp Gln Ser Val	
55	1 5 10	
	<210> 70	
	<211> 10	
	<212> PRT	

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 70
Asn Phe Thr Ala Ala Gly Tyr Thr Thr Leu
1 5 10

10 <210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 71
Gln Phe Asp His Pro Asn Ile Ile His Leu
1 5 10

20 <210> 72
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 72
Ala Phe Leu Arg Lys Asn Asp Gly Arg Phe
1 5 10

30 <210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 73
Lys Gln Glu Ala Asp Glu Glu Lys His Leu
1 5 10

40 <210> 74
<211> 10
<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

50 <400> 74
Arg Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr Leu
1 5 10

55 <210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 75
 Arg Val Tyr Ile Glu Ile Lys Phe Thr Leu
 1 5 10

5 <210> 76
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 76
 Ser Tyr Val Phe His Val Arg Ala Arg Thr
 1 5 10

15 <210> 77
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 77
 Glu Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu
 1 5 10

25 <210> 78
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

35 <400> 78
 Arg Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu
 1 5 10

40 <210> 79
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 79
 Glu Tyr Met Glu Asn Gly Ser Leu Asp Ala
 1 5 10

50 <210> 80
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 80
 Thr Tyr Pro Pro Phe Val Asn Phe Phe
 1 5

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

10 <400> 81
Leu Tyr Cys Thr Ser Met Met Asn Leu
1 5

<210> 82
<211> 9
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

20 <400> 82
Leu Tyr Val Val Lys Gln Glu Trp Phe
1 5

<210> 83
25 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 83
Asn Tyr val Asr Ile Leu Ala Thr Ile
1 5

35 <210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 84
Ile Tyr Thr Ala Asp Pro Glu Ser Phe
1 5

45 <210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 85
Leu Tyr Lys Ala Asp Cys Arg Val Ile
1 5

55 <210> 86
<211> 9
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 86
Ser Phe Gln Met Thr Ser Asp Glu Leu
1 5

10 <210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 87
Ile Phe Leu Lys Tyr Ser Lys Asp Leu
1 5

20 <210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 88
Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr Leu
1 5

30 <210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 89
Asp Phe Asn Ser Lys Val Thr His Leu
1 5

40 <210> 90
<211> 9
<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

50 <400> 90
Lys Gln Glu Glu Leu Ile Lys Ala Leu
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 91
 Arg Gly Glu Gln Val Thr Leu Phe Leu
 1 5

5 <210> 92
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 92
 Arg Leu Pro Ser Val Ala Leu Leu Leu
 1 5

15 <210> 93
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 93
 Lys Pro Glu Cys Gly Arg Gln Ser Leu
 1 5

25 <210> 94
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 94
 Ile Phe Gly Ser Ile Pro Asp Ile Phe
 1 5

35 <210> 95
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 95
 Arg Val Ile Gly Pro Pro Val Val Leu
 1 5

<210> 96
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 96
 Lys Tyr Ser Lys Asp Leu Val Lys Thr
 1 5

<210> 97
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 10 <400> 97
 Asp Phe Tyr Ala Ala Val Asp Asp Phe
 1 5

 <210> 98
 <211> 10
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 20
 <400> 98
 Leu Tyr Glu Lys Ala Asn Thr Pro Glu Leu
 1 5 10

 <210> 99
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 99
 Asn Tyr Val Asn Ile Leu Ala Thr Ile Ile
 1 5 10

 35 <210> 100
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 100
 Ser Tyr Val Glu Glu Glu Met Pro Gln Ile
 1 5 10

 45 <210> 101
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 101
 Asp Phe Gln Asp Ser Val Phe Asn Asp Leu
 1 5 10
 55

 <210> 102
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 102
 Ser Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr Leu
 1 5 10

10 <210> 103
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 103
 Ser Phe Ser Lys Thr Pro Lys Arg Ala Leu
 1 5 10

20 <210> 104
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 104
 Lys Tyr Leu Pro Leu Gly Asp Glu Arg Cys
 1 5 10

30 <210> 105
 <211> 10
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

40 <400> 105
 Glu Phe Glu Gly Leu Asp Ser Pro Glu Phe
 1 5 10

<210> 106
 <211> 10
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

50 <400> 106
 Lys Val Pro Pro Phe Gln Asp Cys Ile Leu
 1 5 10

<210> 107
 55 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 107
Arg Pro Pro Thr Glu Gln Ala Asn Val Leu
1 5 10

<210> 108

$\langle 211 \rangle$ 10

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

15 <400> 108
Lys Tyr Ser Lys Asp Leu Val Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 109

20 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

25 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

```
<400> 109
Val Val Glu Glu Asn Ile Val Lys Asp Leu
1          5          10
```

30 $\langle 210 \rangle$ 110

$\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 $\langle 220 \rangle$

<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

```
<400> 110
  Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu
  1             5
```

40 $\langle 210 \rangle$ 111

 $\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<400> 111
Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu

50 1
<210> 112

 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 112
 Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu
 1 5 10

5 <210> 113
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 113
 Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu
 1 5 10

15 <210> 114
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 114
 Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu
 1 5

25 <210> 115
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

35 <400> 115
 Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val
 1 5

40 <210> 116
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 116
 Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val
 1 5

50 <210> 117
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 117

Val Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val
 1 5

<210> 118
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

10 <400> 118
 Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 1 5

15 <210> 119
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 119
 Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu
 1 5

25 <210> 120
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 120
 Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu
 1 5

35 <210> 121
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 121
 Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 1 5 10

45 <210> 122
 <211> 10
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 122
 Val Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val
 1 5 10

<210> 123

<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 123
Gly Leu Leu Glu Ser Pro Ser Pro Gly Thr
1 5 10

10

<210>	124
<211>	10
<212>	PRT
<213>	Secuencia artificial

15 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

```
<400> 124
Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr
 1             5             10
```

20	1	3
	<210>	125
	<211>	10
	<212>	PRT
25	<213>	Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

30 <400> 125
Val Leu Asn. Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val
1 5 10

35 <210> 126
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

40
 <400> 126
 Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val Met
 : 5 10

45 <210> 127
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 127
Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu
1 5 10

55 <210> 128
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 128
 Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val
 1 5 10

<210> 129
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

15 <400> 129
 Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile
 1 5

<210> 130
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

25 <400> 130
 Leu Phe Glu Arg Gly Glu Arg Arg Leu
 1 5

<210> 131
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

35 <400> 131
 Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu
 1 5

<210> 132
 <211> 9
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 132
 Glu Tyr Asn Ile Val Lys Arg Asp Val
 1 5

<210> 133
 <211> 10
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

60 <400> 133

Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val Leu
 1 5 10

<210> 134
 <211> 10
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

10 <400> 134
 Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu
 1 5 10

15 <210> 135
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 135
 Arg Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu
 1 5 10

25 <210> 136
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> DFLEAVKRHI

<400> 136
 Asp Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg His Ile
 1 5 10

35 <210> 137
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 137
 Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu
 1 5 10

45 <210> 138
 <211> 10
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 138
 Arg Pro Phe Val Val Val Gln Ala Arg Leu
 1 5 10

<210> 139

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 139
 Ala Tyr Leu Ala Gly Val Pro Gly Ser Ala
 1 5 10

10 <210> 140
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 140
 Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu
 - 5

20 <210> 141
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

30 <400> 141
 Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu
 - 5

35 <210> 142
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 142
 Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu
 1 5

45 <210> 143
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 143
 Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu
 1 5

55 <210> 144
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 144
 Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu
 1 5

<210> 145
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

15 <400> 145
 Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu
 1 5

<210> 146
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 146
 Arg Leu Gly Asp Ser Arg His Arg Ile
 1 5

30 <210> 147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 147
 Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu
 1 5

40 <210> 148
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 148
 Glu Leu Ala Val Val Pro Val Phe Val
 1 5

50 <210> 149
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 149
 Arg Leu Ile Gly Trp Asn Asp Trp Ile
 1 5

5 <210> 150
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 150
 Arg Val Ser Glu Ile Ile Ser Phe Ala
 1 5

15 <210> 151
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 151
 Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu
 1 5

25 <210> 152
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 152
 Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu
 1 5

35 <210> 153
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 153
 Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln Glu Leu
 1 5

50 <210> 154
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 154
 Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val
 1 5 10

<210> 155
 <211> 10
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 10 <400> 155
 Asn Leu Cys Cys Arg Gln Gln Phe Phe Ile
 1 5 10

 <210> 156
 <211> 10
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 20
 <400> 156
 Ala Leu Phe Glu Arg Gly Glu Arg Arg Leu
 1 5 10

 <210> 157
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 157
 Met Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile
 1 5 10

 35 <210> 158
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 158
 Cys Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu
 1 5 10

 45 <210> 159
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 159
 Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu Leu
 1 5 10
 55

 <210> 160
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 160
 Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu
 1 5 10

 10 <210> 161
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 161
 Arg Leu Ile Gly Trp Asn Asp Trp Ile Ile
 1 5 10

 20 <210> 162
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 162
 Gln Glu Leu Ala Val Val Pro Val Phe Val
 1 5 10

 30 <210> 163
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 40 <400> 163
 Phe Ile Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu
 1 5 10

 <210> 164
 <211> 10
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 50 <400> 164
 Arg Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu
 1 5 10

 55 <210> 165
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 165
 Gly Leu Asn Pro Gly Thr Val Asn Ser Cys
 1 5 10
 5

 <210> 166
 <211> 10
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 15
 <400> 166
 Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile
 1 5 10

 <210> 167
 <211> 10
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 25
 <400> 167
 Arg Val Asp Gly Asp Phe Leu Glu Ala Val
 1 5 10

 <210> 168
 30 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 168
 Ile Tyr Asn Glu Leu Leu Tyr Asp Leu
 1 5

 40 <210> 169
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> MYEEKLNIL

 <400> 169
 Met Tyr Glu Glu Lys Leu Asn Ile Leu
 1 5
 50
 <210> 170
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 170

```

Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro Leu Leu
1      5

<210> 171
<211> 9
5 <212> PRT
   <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
10

<400> 171
   Lys Phe Ser Ala Ile Ala Ser Gln Leu
   1      5

<210> 172
<211> 9
15 <212> PRT
   <213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 172
   Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu
   -      5

25 <210> 173
<211> 9
   <212> PRT
   <213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 173
   Ile Phe Asn Ser Leu Gln Gly Gln Leu
   1      5

35 <210> 174
<211> 9
   <212> PRT
   <213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 174
   Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu
   -      5
45

<210> 175
<211> 9
   <212> PRT
50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 175
   Met Phe Glu Ser Thr Ala Ala Asp Leu
   -      5

```

<210> 176
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 176
 Ser Phe Asp Ser Gly Ile Ala Gly Leu
 1 5
 10
 <210> 177
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 20 <400> 177
 Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser Phe Phe
 1 5
 <210> 178
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 30 <400> 178
 Ile Phe Ser Ile Arg Ile Leu His Leu
 1 5
 <210> 179
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 40 <400> 179
 Lys Ile Glu Glu Leu Glu Ala Leu Leu
 1 5
 45 <210> 180
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 180
 Lys Leu Asn Ile Leu Lys Glu Ser Leu
 1 5
 55 <210> 181
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 181
 Lys Leu Gln Gln Cys Lys Ala Glu Leu
 1 5

<210> 182
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

15 <400> 182
 Phe Thr Ile Asp Val Asp Lys Lys Leu
 1 5

<210> 183
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 183
 Gln Leu Gln Glu Val Lys Ala Lys Leu
 1 5

30 <210> 184
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 184
 Ile Tyr Asn Glu Leu Leu Tyr Asp Leu Leu
 1 5 10

40 <210> 185
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 185
 Arg Ser Leu Ala Leu Ile Phe Asn Ser Leu
 1 5 10

50 <210> 186
 <211> 10
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 186
 Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu
 : 5 10

5 <210> 187
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 187
 Arg Leu Leu Arg Thr Glu Leu Gln Lys Leu
 1 5 10

15 <210> 188
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 188
 Lys Asn Ile Arg Leu Leu Arg Thr Glu Leu
 1 5 10

25 <210> 189
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 189
 Arg Gln Glu Glu Met Lys Lys Leu Ser Leu
 1 5 10

35 <210> 190
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 190
 Arg Val Arg Pro Leu Leu Pro Ser Glu Leu
 1 5 10

45 <210> 191
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 191
 Arg Ile Leu Arg Ser Arg Arg Ser Pro Leu
 1 5 10

<210> 192
 <211> 10
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 10 <400> 192
 Arg Ile Glu Asn Val Glu Thr Leu Val Leu
 1 5 10

 <210> 193
 <211> 10
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 20
 <400> 193
 Lys Asn Gln Ser Phe Ala Ser Thr His Leu
 1 5 10

 <210> 194
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 194
 Lys Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro Leu Leu
 1 5 10

 35 <210> 195
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 195
 Asp Ser Met Glu Lys Val Lys Val Tyr Leu
 1 5 10
 45
 <210> 196
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 196
 Lys Tyr Gln Ala Tyr Met Ser Asn Leu
 1 5
 55
 <210> 197
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 197
 Val Tyr Val Pro Leu Lys Glu Leu Leu
 1 5

 10 <210> 198
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 198
 Glu Tyr His Lys Leu Ala Arg Lys Leu
 1 5

 20 <210> 199
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 199
 Ser Tyr Glu Leu Pro Asp Thr Lys Phe
 1 5
 30

 <210> 200
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 40 <400> 200
 Lys Tyr Glu Lys Lys Ala Thr Leu Ile
 1 5

 <210> 201
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 50
 <400> 201
 Lys Tyr Ala Arg Gly Lys Glu Ala Ile
 1 5

 <210> 202
 55 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 202
Asp Phe Leu Lys Ile Phe Thr Phe Leu
 1 5

5 <210> 203
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 203
Gly Phe Leu Cys Pro Ser Tyr Glu Leu
 1 5

15 <210> 204
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

25 <400> 204
Leu Phe Asn Val Asp Ala Phe Lys Leu
 1 5

30 <210> 205
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 205
Ser Phe Asp Glu Met Asn Ala Glu Leu
 1 5

40 <210> 206
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 206
Ile Phe Thr Phe Leu Tyr Gly Phe Leu
 1 5

50 <210> 207
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 207

Lys Phe Glu Glu Glu Val Pro Arg Ile
 1 5
 <210> 208
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 10 <400> 208
 Arg Ile Asn His Glu Arg Asn Glu Leu
 1 5
 <210> 209
 15 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 209
 Ser Phe Met Ser Gly Ala Asp Ser Phe
 1 5
 25 <210> 210
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 210
 Ile Phe Lys Asp Leu Gly Tyr Pro Phe
 1 5
 35 <210> 211
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 211
 Glu Tyr Gln Leu Val Val Gln Thr Thr
 45 1 5
 <210> 212
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 55 <400> 212
 Lys Ala Leu Asn Lys Lys Met Gly Leu
 1 5

<210> 213
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 213
 Glu Val Pro Arg Ile Phe Lys Asp Leu
 1 5
 10
 <210> 214
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 20 <400> 214
 Lys Tyr Arg Ala Gln Val Tyr Val Pro Leu
 1 5 10
 <210> 215
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 30 <400> 215
 Glu Tyr Glu Glu Cys Met Ser Glu Asp Leu
 1 5 10
 <210> 216
 <211> 10
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 216
 Lys Tyr Ser Val Ala Asp Ile Glu Arg Ile
 1 5 10
 45 <210> 217
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 217
 Asp Tyr Thr Ile Lys Cys Tyr Glu Ser Phe
 1 5 10
 55 <210> 218
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 218
 Lys Phe Glu Glu Glu Val Pro Arg Ile Phe
 1 5 10

<210> 219
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

15 <400> 219
 Ala Phe Ile Gln Gln Cys Ile Arg Gln Leu
 1 5 10

<210> 220
 <211> 10
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

25 <400> 220
 Arg Ser Gln Asp Val Asn Lys Gln Gly Leu
 1 5 10

<210> 221
 <211> 10
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

35 <400> 221
 Arg Thr Leu Lys Glu Glu Val Gln Lys Leu
 1 5 10

<210> 222
 <211> 10
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 222
 Arg Gly Lys Glu Ala Ile Glu Thr Gln Leu
 1 5 10

<210> 223
 <211> 10
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55

<400> 223
 Arg Ala Leu Asn Glu Gln Ile Ala Arg Leu
 1 5 10

5 <210> 224
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 224
 Glu Tyr Gln Leu Val Val Gln Thr Thr Thr
 1 5 10

15 <210> 225
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 225
 Glu Thr Glu Glu Glu Ile Asn Lys Ala Leu
 1 5 10

25 <210> 226
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

35 <400> 226
 Leu Leu Glu Ser Thr Val Asn Gln Gly Leu
 1 5 10

<210> 227
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 227
 Tyr Met Ser Cys Phe Arg Thr Pro Val
 1 5

<210> 228
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 228

Lys Gln Ile Tyr Ala Ile Lys Tyr Val
 1 5

<210> 229
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

10 <400> 229
 Asn Met Leu Glu Ala Val His Thr Ile
 1 5

15 <210> 230
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 230
 Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys Asp Val
 1 5

25 <210> 231
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 231
 Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu
 1 5

35 <210> 232
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 232
 Tyr Val Leu Gly Gln Leu Val Gly Leu
 1 5

45 <210> 233
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 233
 Ser Leu Gly Cys Ile Leu Tyr Tyr Met
 1 5

<210> 234

<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 234
Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val
1 5

10

<210>	235
<211>	9
<212>	PRT
<213>	Secuencia artificial

15 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 235
Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val
1 5

20	1	5
	<210>	236
	<211>	9
	<212>	PRT
25	<213>	Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

30 <400> 236
 Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu
 1 5

35 <210> 237
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 237
Ser Leu Leu Ala Lys Leu Glu Glu Thr
1 5

45 <210> 238
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 238
Leu Phe Glu Arg Gly Glu Arg Arg Leu
1 5

55 <210> 239
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 239
 Leu Leu Ala His Pro Tyr Val Gln Ile
 1 5
 5

 <210> 240
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 15 <400> 240
 Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser Gln Ala
 1 5

 <210> 241
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 25
 <400> 241
 Asn Leu Asn Leu Gln Lys Lys Gln Leu
 1 5

 <210> 242
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 242
 Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val Val
 1 5

 40 <210> 243
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 243
 Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile
 1 5
 50
 <210> 244
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 244
Phe Ala Phe Val His Ile Ser Phe Ala
1 5

5 <210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 245
Cys Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Val
1 5

15 <210> 246
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 246
Ser Ile Leu Lys Ala Ala Lys Thr Leu
1 5

25 <210> 247
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 247
Leu Leu Leu Lys Leu Glu Lys Asn Ser Val
1 5 10

35 <210> 248
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 248
Asn Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys Asp Val
1 5 10

50 <210> 249
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 249
Phe Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu
1 5 10

<210> 250
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 250
 Thr Thr Phe Glu Gln Pro Val Phe Ser Val
 1 5 10
 10
 <210> 251
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 20 <400> 251
 Val Leu Asn Glu Lys Lys Gln Ile Tyr Ala
 1 5 10
 <210> 252
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 30 <400> 252
 Gly Met Leu Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile
 1 5 10
 <210> 253
 <211> 10
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 253
 Leu Leu Ser Glu Glu Glu Lys Lys Asn Leu
 1 5 10
 45 <210> 254
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 254
 Tyr Met Ser Cys Phe Arg Thr Pro Val Val
 1 5 10
 55 <210> 255
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 255
 Met Met Ala Asn Asn Pro Glu Asp Trp Leu
 1 5 10

<210> 256
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

15 <400> 256
 Met Val Met Glu Cys Gly Asn Ile Asp Leu
 1 5 10

<210> 257
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

25 <400> 257
 Tyr Met Pro Pro Glu Ala Ile Lys Asp Met
 1 5 10

<210> 258
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

35 <400> 258
 Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser Gln Ala Ile
 1 5 10

40 <210> 259
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

50 <400> 259
 Asn Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val
 1 5 10

<210> 260
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

60 <400> 260

Gln Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu
1 5 10

<210> 261
<211> 10
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

10 <400> 261
Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu Ile
1 5 10

<210> 262
15 <211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 262
Asn Leu Asn Leu Gln Lys Lys Gln Leu Leu
1 5 10

25 <210> 263
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 263
Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val Val
1 5 10

35 <210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 264
Lys Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val
1 5 10

45 <210> 265
<211> 10
<212> PRT
50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 265
Leu Thr Ile Asp Ser Ile Met Asn Lys Val
1 5 10

<210> 266
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 266
 Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile Ile
 10 - 5 10
 <210> 267
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 20 <400> 267
 Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val
 1 5
 <210> 268
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 30 <400> 268
 Gly Leu Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu
 1 5
 <210> 269
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 269
 Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val
 1 5
 45 <210> 270
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 270
 Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val
 1 5
 55 <210> 271
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 271
 Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu Leu Ala
 1 5

<210> 272
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

15 <400> 272
 Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu
 1 5

<210> 273
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 273
 Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala
 1 5

30 <210> 274
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 274
 Phe Met Val Ala Lys Gln Cys Ser Ala
 1 5

40 <210> 275
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 275
 Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5

50 <210> 276
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 276
 Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Val
 1 5

5 <210> 277
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 277
 Ala Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile
 1 5

15 <210> 278
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 278
 Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr Asp Ala
 1 5

25 <210> 279
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 279
 Ser Met Gly Glu Ser Cys Gly Gly Leu
 1 5

35 <210> 280
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 280
 Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala
 1 5

50 <210> 281
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 281
 Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr
 1 5

<210> 282
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 10 <400> 282
 Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr
 1 5

 <210> 283
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 20
 <400> 283
 Phe Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe
 1 5

 <210> 284
 25 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 284
 Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala Leu
 1 5

 35 <210> 285
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 285
 Gly Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu
 1 5

 45 <210> 286
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 286
 Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val
 55 1 5 10

 <210> 287
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 287
Gly Leu Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu Leu
- 5 10

10 <210> 288
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 288
Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu
1 5 10

20 <210> 289
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 289
Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val
1 5 10

30 <210> 290
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 290
Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala Leu
1 5 10

40 <210> 291
<211> 10
<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

50 <400> 291
Phe Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe
1 5 10

55 <210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

60

<400> 292
 Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala
 1 5 10

5 <210> 293
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 293
 Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val Ala
 1 5 10

15 <210> 294
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 294
 Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala
 1 5 10

25 <210> 295
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 295
 Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr
 1 5 10

35 <210> 296
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 296
 Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val
 1 5 10

50 <210> 297
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 297
 Arg Leu Gln Arg Pro Arg Gln Ala Pro Ala
 1 5 10

<210> 298
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 298
 Cys Gln Asn Pro Arg Arg Cys Lys Trp Thr
 10 - 5 10
 <210> 299
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 20 <400> 299
 Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr Ala
 1 5 10
 <210> 300
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 30 <400> 300
 Trp Ala Pro Leu Gly Thr Met Ala Leu Leu
 1 5 10
 <210> 301
 35 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 301
 Thr Glu Pro Tyr Cys Val Ile Ala Ala Val
 1 5 10
 45 <210> 302
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 302
 Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu
 1 5 10
 55 <210> 303
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada”

5 <400> 303
 Leu Glu Gly Pro Pro Ile Asn Ser Ser Val
 - 5 10

<210> 304
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

15 <400> 304
 Tyr Leu Lys Cys Cys Lys Ile Arg Tyr Cys
 1 5 10

<210> 305
 20 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 305
 Val Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val
 1 5 10

30 <210> 306
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 306
 Lys Ile Phe Pro Ser Lys Arg Ile Leu
 1 5

40 <210> 307
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 307
 Arg Gly Ser Val Leu Glu Gly Val Leu
 1 5

50 <210> 308
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

60 <400> 308

Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu
 1 5

<210> 309
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

10 <400> 309
 Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu
 1 5

15 <210> 310
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 310
 Thr Ala Val Ala Val Val Glu Ile Leu
 1 5

25 <210> 311
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 311
 Asn Glr Ser Pro Val Arg Gln Val Leu
 1 5

35 <210> 312
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 312
 Lys Glr Asp Thr Tyr Asp Val His Leu
 1 5

45 <210> 313
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 313
 Asp Tyr Glu Gly Ser Gly Ser Asp Ala
 1 5

<210> 314

<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 314
Gly Trp Leu Leu Leu Asn Lys Pro Leu
1 5

10

<210> 315
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 315
Ile Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu
1 5

20	1	5
	<210>	316
	<211>	9
	<212>	PRT
25	<213>	Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

30 <400> 316
Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu Leu
1 5

35 <210> 317
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

```
<400> 317
Val Val Leu Ser Leu Lys Lys Phe Leu
1          5
```

45 <210> 318
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 318
Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu
1 5

55 <210> 319
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 319
 Val Thr Asn Glu Ala Pro Phe Val Leu
 1 5
 5

 <210> 320
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 15 <400> 320
 Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu
 1 5

 <210> 321
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 25
 <400> 321
 Asp Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu
 1 5

 <210> 322
 30 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 322
 Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu Leu
 1 5

 40 <210> 323
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 323
 Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu
 1 5
 50
 <210> 324
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 324

Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu
 1 5

<210> 325
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

10 <400> 325
 Asn Asn Ile Tyr Glu Val Met Val Leu
 1 5

<210> 326
 15 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 326
 Leu Leu Leu Leu Gln Val Cys Trp Leu
 1 5

25 <210> 327
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 327
 Gly Cys Pro Gly Gln Glu Pro Ala Leu
 1 5

35 <210> 328
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 328
 Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Gln Ala Thr
 1 5

45 <210> 329
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 329
 Glu Thr Val Gln Glu Arg Arg Ser Leu
 1 5

<210> 330

<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 330
Ser Tyr Arg Ile Leu Arg Asp Pro Ala
1 5

10

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 331
Gly Gln Val Thr Ala Val Gly Thr Leu
1 5

25 <210> 332
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

30 <400> 332
Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu
 1 5

35 <210> 333
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 333
Gly Ile Leu Thr Thr Arg Lys Gly Leu
1 5

45 <210> 334
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 334
His Pro Glu Ser Asn Gln Gly Ile Leu
1 5

55 <210> 335
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>

<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 335

Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu
1 5

5 <210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 336

Glu Gly Asp Thr Val Val Leu Ser Leu
1 5

15 <210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada"

25 <400> 337

Thr Ile Ser Val Ile Ser Ser Gly Leu
1 5

<210> 338
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

35 <400> 338

Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu
1 5

<210> 339
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 339

Glu Trp Gly Ser Arg Phe Lys Lys Leu
1 5

50 <210> 340
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 340

Lys Val Val Glu Val Gln Glu Gly Ile
 1 5

5 <210> 341
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 341
 Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu Ser
 1 5

15 <210> 342
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 342
 Phe Tyr Ser Ile Thr Gly Pro Gly Ala
 1 5

25 <210> 343
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 343
 Ile Tyr Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala
 1 5

35 <210> 344
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 344
 Phe Ile Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu
 1 5 10

45 <210> 345
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 345
 Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu
 1 5 10

<210> 346
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 346
 Gly Thr Ile Ser Val Ile Ser Ser Gly Leu
 1 5 10
 10
 <210> 347
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 347
 Asp Tyr Glu Gly Ser Gly Ser Asp Ala Ala
 1 5 10
 20
 <210> 348
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 348
 Thr Val Val Leu Ser Leu Lys Lys Phe Leu
 1 5 10
 30
 <210> 349
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 349
 Phe Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu
 1 5 10
 40
 <210> 350
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 350
 Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu
 1 5 10
 50
 <210> 351
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 351
Ser Gln Glu Pro Lys Asp Pro His Asp Leu
1 5 10

10 <210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 352
Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu
1 5 10

20 <210> 353
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada"

<400> 353
Gly Ala Glu Gln Glu Pro Gly Gln Ala Leu
1 5 10

30 <210> 354
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 354
Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu
1 5 10

40 <210> 355
<211> 10
<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

50 <400> 355
Val Asn Glu Glu Gly Asp Thr Val Val Leu
1 5 10

<210> 356
<211> 10
<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 356
 Asn Ala Val Gly His Glu Val Gln Arg Leu
 1 5 10

5 <210> 357
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 357
 Thr Asn Glu Ala Pro Phe Val Leu Lys Leu
 1 5 10

15 <210> 358
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 358
 Glu Asn Gln Lys Ile Ser Tyr Arg Ile Leu
 1 5 10

25 <210> 359
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

35 <400> 359
 Ser Leu Leu Leu Leu Gln Val Cys Trp Leu
 1 5 10

40 <210> 360
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 360
 Gly Leu Glu Ala Arg Pro Glu Val Val Leu
 1 5 10

50 <210> 361
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 361

Glu Val Gln Arg Leu Thr Val Thr Asp Leu
 : 5 10

<210> 362
 <211> 10
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

10 <400> 362
 Gly Leu Pro Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu
 : 5 10

15 <210> 363
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 363
 Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu
 : 5 10

25 <210> 364
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 364
 Gln Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu
 1 5 10

35 <210> 365
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 365
 Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu Leu
 1 5 10

45 <210> 366
 <211> 10
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 366
 Ser Gly Gln Val Thr Ala Val Gly Thr Leu
 1 5 10

55 <210> 367
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 367
 Gln Gly Ile Leu Thr Thr Arg Lys Gly Leu
 1 5 10

10 <210> 368
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 368
 Ser Pro Pro Thr Thr Gly Thr Gly Thr Leu
 1 5 10

20 <210> 369
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 369
 Asn Ser Pro Ala Trp Arg Ala Thr Tyr Leu
 1 5 10

30 <210> 370
 <211> 10
 <212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

40 <400> 370
 Gly Pro Phe Pro Gln Arg Leu Asn Gln Leu
 1 5 10

<210> 371
 <211> 10

45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

50 <400> 371
 Glu Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu
 1 5 10

<210> 372

55 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 60 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 372
 Thr Thr Ala Val Ala Val Val Glu Ile Leu
 1 5 10

5 <210> 373
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 373
 Ile Tyr Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr
 1 5 10

15 <210> 374
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 374
 Asp Tyr Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser
 1 5 10

25 <210> 375
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

35 <400> 375
 Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe Gly Ile
 1 5

<210> 376
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 376
 Gly Leu Asn Pro Leu Thr Ser Tyr Val
 1 5

50 <210> 377
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 377
 Cys Leu Phe Gly Ile Cys Asp Ala Val
 1 5

<210> 378
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 378
 Gln Met His Gly Arg Met Val Pro Val
 1 5
 10
 <210> 379
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 379
 Lys Leu Asn Thr Glu Ile Arg Asp Val
 1 5
 20
 <210> 380
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 380
 Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu
 1 5
 30
 <210> 381
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 381
 Lys Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu
 1 5
 40
 <210> 382
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 382
 Val Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe Val
 1 5
 50
 <210> 383
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 60

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 383
 Val Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 384
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 384
 Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr Leu
 1 5

<210> 385
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 385
 Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val
 1 5

<210> 386
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 386
 Thr Thr Leu Glu Ala Val Val His Val
 1 5

<210> 387
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 387
 Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu
 1 5

<210> 388
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 388

Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr
 1 5

<210> 389
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

10 <400> 389
 Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu
 1 5

15 <210> 390
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 390
 Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 1 5

25 <210> 391
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 391
 Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 1 5 10

35 <210> 392
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 392
 Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu
 1 5 10

45 <210> 393
 <211> 10
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

55 <400> 393
 Leu Ala Asn Thr Glu Pro Thr Lys Gly Leu
 1 5 10

<210> 394
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 394
 Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu
 1 5 10

 10 <210> 395
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 395
 Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val
 1 5

 20 <210> 396
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 396
 Ile Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu
 1 5
 30
 <210> 397
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 40 <400> 397
 Arg Ser Gly Trp His Thr Phe Pro Leu
 1 5

 <210> 398
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 50
 <400> 398
 Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu
 1 5

 <210> 399
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 399
 Ala Tyr Leu Ala Gly Val Pro Gly Ser
 1 5
 5
 <210> 400
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 400
 Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu
 1 5
 15
 <210> 401
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 25
 <400> 401
 Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu
 1 5
 <210> 402
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 35
 <400> 402
 Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln Glu Leu
 1 5
 <210> 403
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 45
 <400> 403
 Asn Ser Cys Cys Ile Pro Thr Lys Leu
 1 5
 50
 <210> 404
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 404
 Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys Pro Ala
 1 5

<210> 405
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 10 <400> 405
 Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu
 1 5

 <210> 406
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 20
 <400> 406
 Val Asn Gln Tyr Arg Met Arg Gly Leu
 1 5

 <210> 407
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 407
 Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu Ile
 1 5

 35 <210> 408
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 408
 Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu
 1 5
 45
 <210> 409
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

 <400> 409
 Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu
 1 5
 55

 <210> 410
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada”
 5
 <400> 410
 Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu
 1 5
 <210> 411
 10 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 411
 Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser
 1 5
 20 <210> 412
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 412
 Gln Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu
 1 5 10
 30 <210> 413
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 413
 Asp Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln Glu Leu
 1 5 10
 40 <210> 414
 <211> 10
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 50 <400> 414
 Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu
 1 5 10
 <210> 415
 <211> 10
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 60

<400> 415
 Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile Val
 1 5 10

5 <210> 416
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada"

<400> 416
 Phe Pro Leu Thr Glu Ala Ile Gln Ala Leu
 1 5 10

15 <210> 417
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 417
 Arg Thr Asn Leu Cys Cys Arg Gln Gln Phe
 1 5 10

25 <210> 418
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 418
 Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu
 1 5 10

35 <210> 419
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

45 <400> 419
 Val Asn Ser Cys Cys Ile Pro Thr Lys Leu
 1 5 10

50 <210> 420
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 420
 Cys Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu
 1 5 10

<210> 421
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 421
 Val Val Asn Gln Tyr Arg Met Arg Gly Leu
 1 5 10
 10
 <210> 422
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 20 <400> 422
 Asp Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu
 1 5 10
 <210> 423
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 30 <400> 423
 Gly Leu Glu Cys Asp Gly Arg Thr Asn Leu
 1 5 10
 <210> 424
 <211> 10
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 424
 Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys Pro Ala Tyr
 1 5 10
 45 <210> 425
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada
 <400> 425
 Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu
 1 5 10
 55 <210> 426
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

5 <400> 426
 Trp Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu
 1 5 10

<210> 427
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

15 <400> 427
 Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg His Ile Leu
 1 5 10

<210> 428
 20 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 428
 Tyr Cys Glu Gly Ser Cys Pro Ala Tyr Leu
 1 5 10

30 <210> 429
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 429
 Ala Val Lys Arg His Ile Leu Ser Arg Leu
 1 5 10

40 <210> 430
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 430
 Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu
 1 5 10

50 <210> 431
 <211> 10
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada"

60 <400> 431

Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser
 1 5 10

<210> 432
 <211> 10
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

10 <400> 432
 Leu Tyr Phe Phe Ile Ser Asn Glu Gly Asn
 1 5 10

15 <210> 433
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 433
 Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys
 1 5 10

25 <210> 434
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Una secuencia peptídica artificialmente sintetizada

<400> 434
 Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala
 1 5

35

REIVINDICACIONES

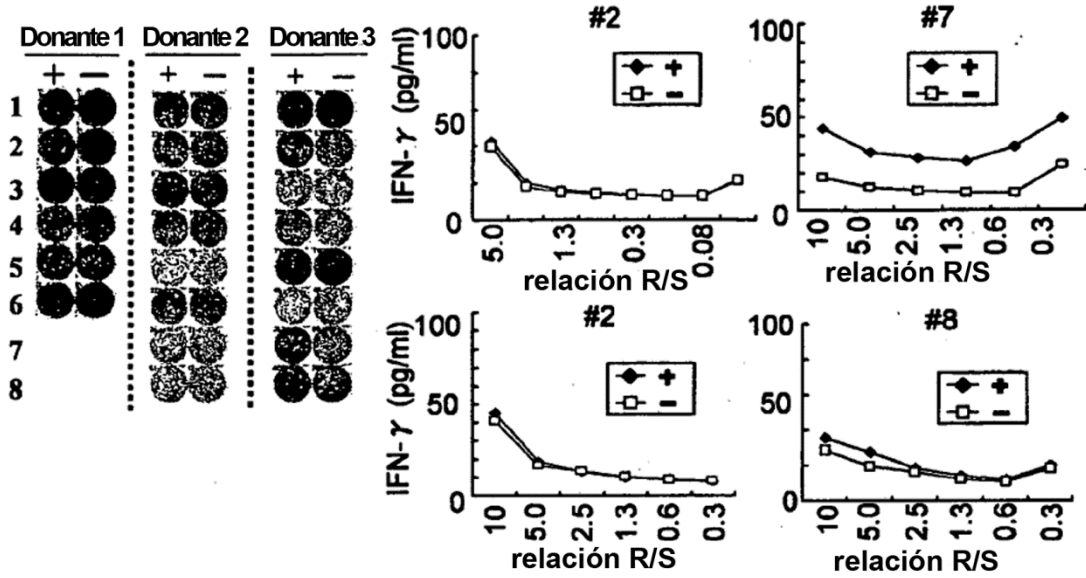
1. Una composición farmacéutica para su uso en tratar o prevenir cáncer, dicha composición comprende al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv), o un polinucleótido que codifica el péptido:
 - (i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;
 - (ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;
 - (iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y
 - (iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.
2. Un exosoma que presenta en su superficie un complejo que comprende un péptido de seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv) y un antígeno HLA-A2,
 - (i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;
 - (ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;
 - (iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y
 - (iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.
3. El exosoma de la reivindicación 2, en donde el antígeno HLA-A2 es HLA-A0201.
4. Un método *in vitro* de inducir una célula presentadora de antígeno que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, dicho método comprende el paso de:
 - (a) poner en contacto una célula presentadora de antígeno con un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv), o
 - (b) transferir un gen que comprende un polinucleótido que codifica un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv) a una célula presentadora de antígeno,
 - (i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;
 - (ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;
 - (iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y
 - (iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.
5. Un método *in vitro* de inducir una célula T citotóxica poniendo en contacto una célula T con un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv):
 - (i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;
 - (ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;
 - (iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y
 - (iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.
6. Un método *in vitro* de inducir una célula T citotóxica, que comprende los pasos de:

- (a) poner en contacto una célula presentadora de antígeno con un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv), y
 - (b) mezclar la célula presentadora de antígeno del paso (a) con una célula T CD8⁺ y cocultivar;
 - (i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;
 - (ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;
 - (iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y
 - (iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.
7. Una célula T citotóxica aislada, que se induce por el método de la reivindicación 5 o 6 o que se transduce con los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de las subunidades de TCR que se unen a un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv) en el contexto de HLA-A2:
 - (i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;
 - (ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;
 - (iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina; y
 - (iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.
8. Una célula presentadora de antígeno, que comprende un complejo formado entre un antígeno HLA-A2 y un péptido seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv) o inducida por el método de la reivindicación 4;
 - (i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;
 - (ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;
 - (iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina;
 - (iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.
9. Un péptido seleccionado del grupo que consiste en el siguiente (i) a (iv), o un polinucleótido que codifica dicho péptido para su uso en tratar o prevenir cáncer;
 - (i) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288;
 - (ii) un péptido de menos de 15 aminoácidos que tiene inducibilidad de células T citotóxicas, en donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288, en la que 1 o 2 aminoácidos se sustituyen, en donde dicho péptido induce una célula T citotóxica específica para una célula positiva para HLA-A2 que expresa URLC10;
 - (iii) el péptido de (ii), en donde el segundo aminoácido desde el extremo N de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con metionina;
 - (iv) el péptido de (ii) o (iii), en donde el aminoácido C-terminal de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 se sustituye con valina.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, o el péptido o polinucleótido de la reivindicación 9, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, LMC, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumor de tejidos blandos y tumor testicular.

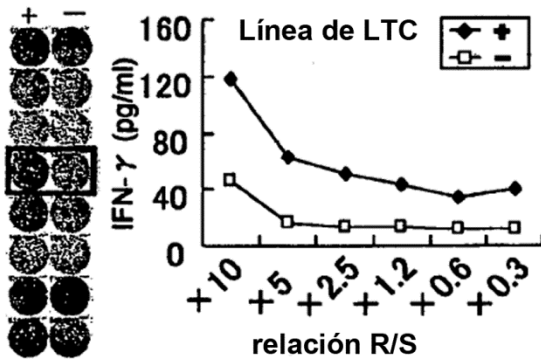
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 10, el exosoma de la reivindicación 2 o 3, el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, la célula T citotóxica de la reivindicación 7, la célula presentadora de antígeno de la reivindicación 8, el péptido o polinucleótido de la reivindicación 9 o 10, en donde el péptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288.

[Fig. 1-1]

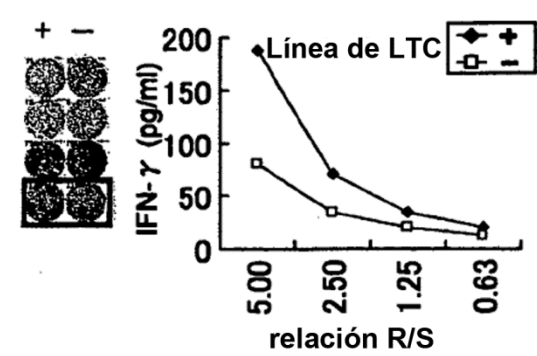
a CDH3-A24-10-248



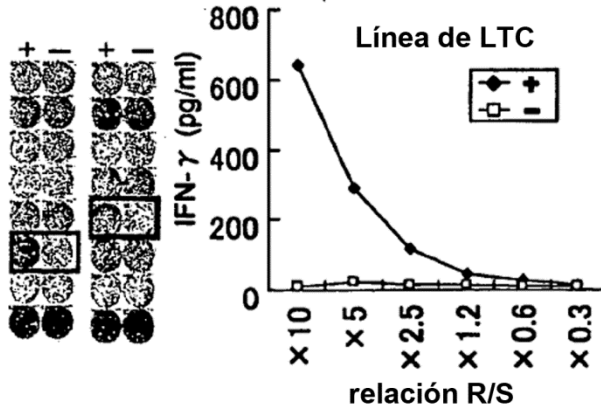
b CDH3-A24-10-332



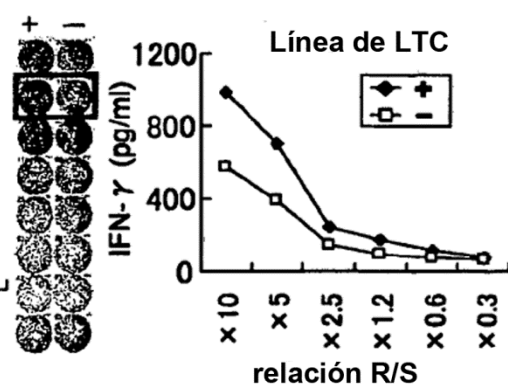
c CDH3-A24-10-470



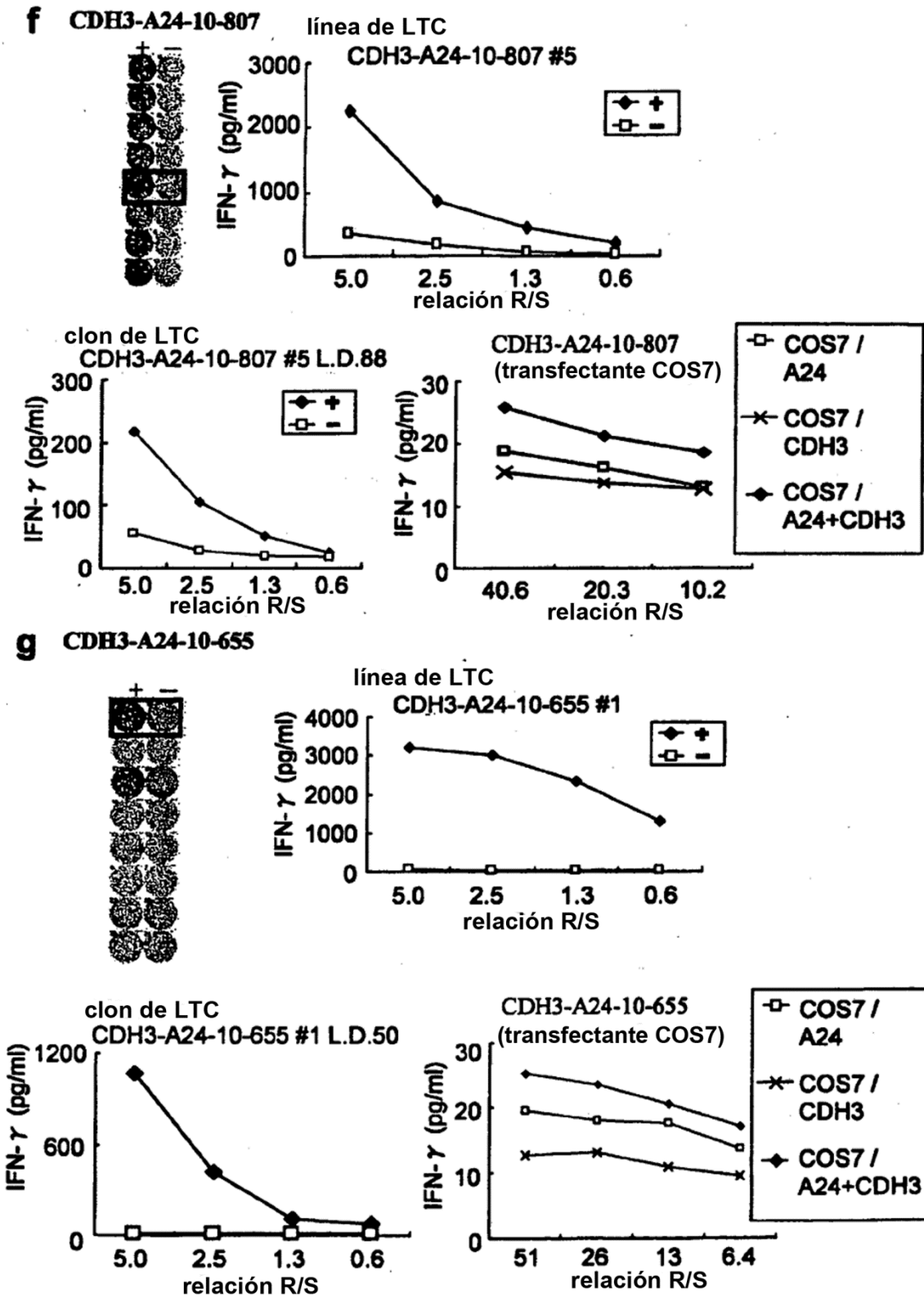
d CDH3-A24-9-513



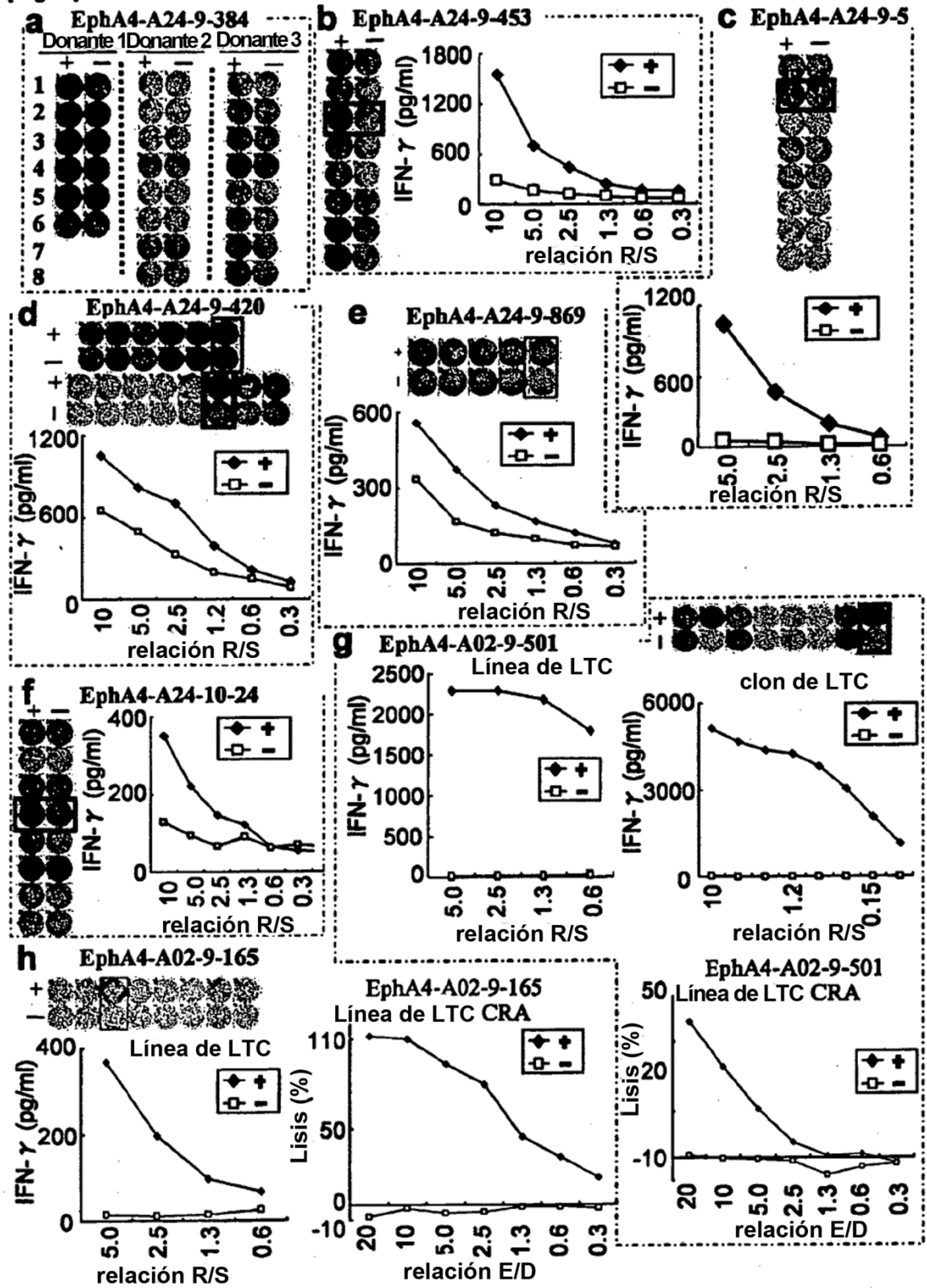
e CDH3-A24-9-406



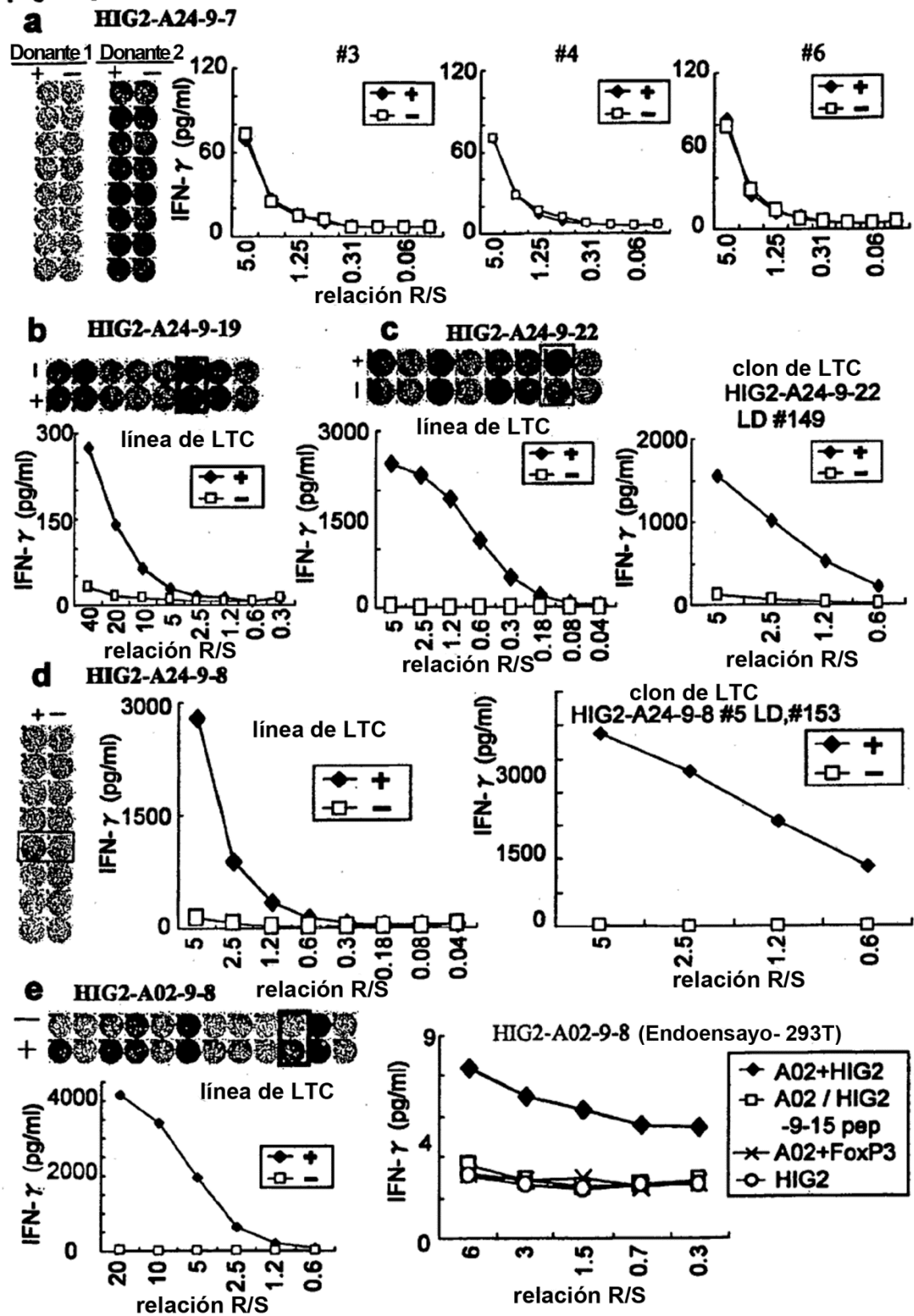
[Fig. 1-2]



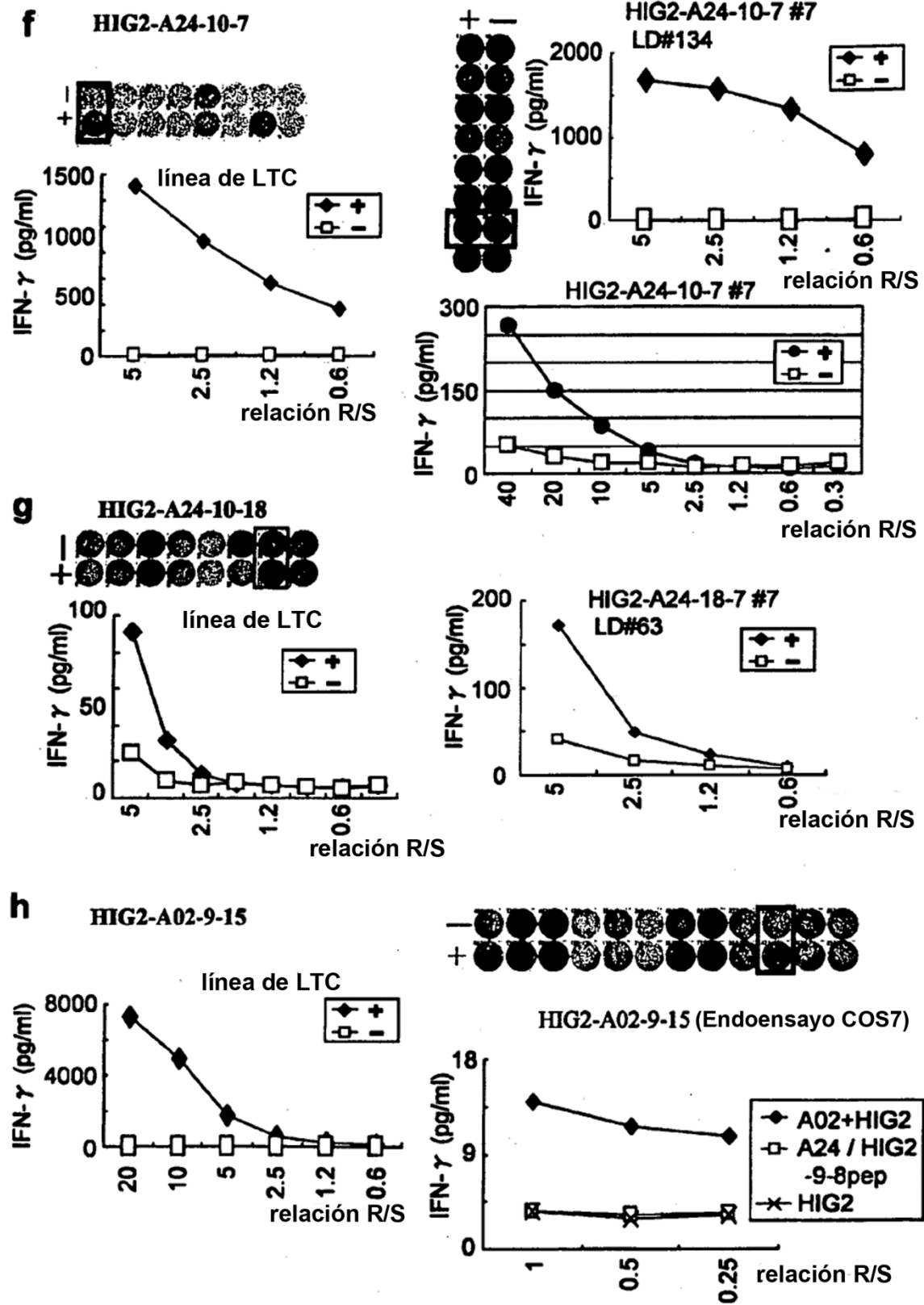
[Fig. 2]



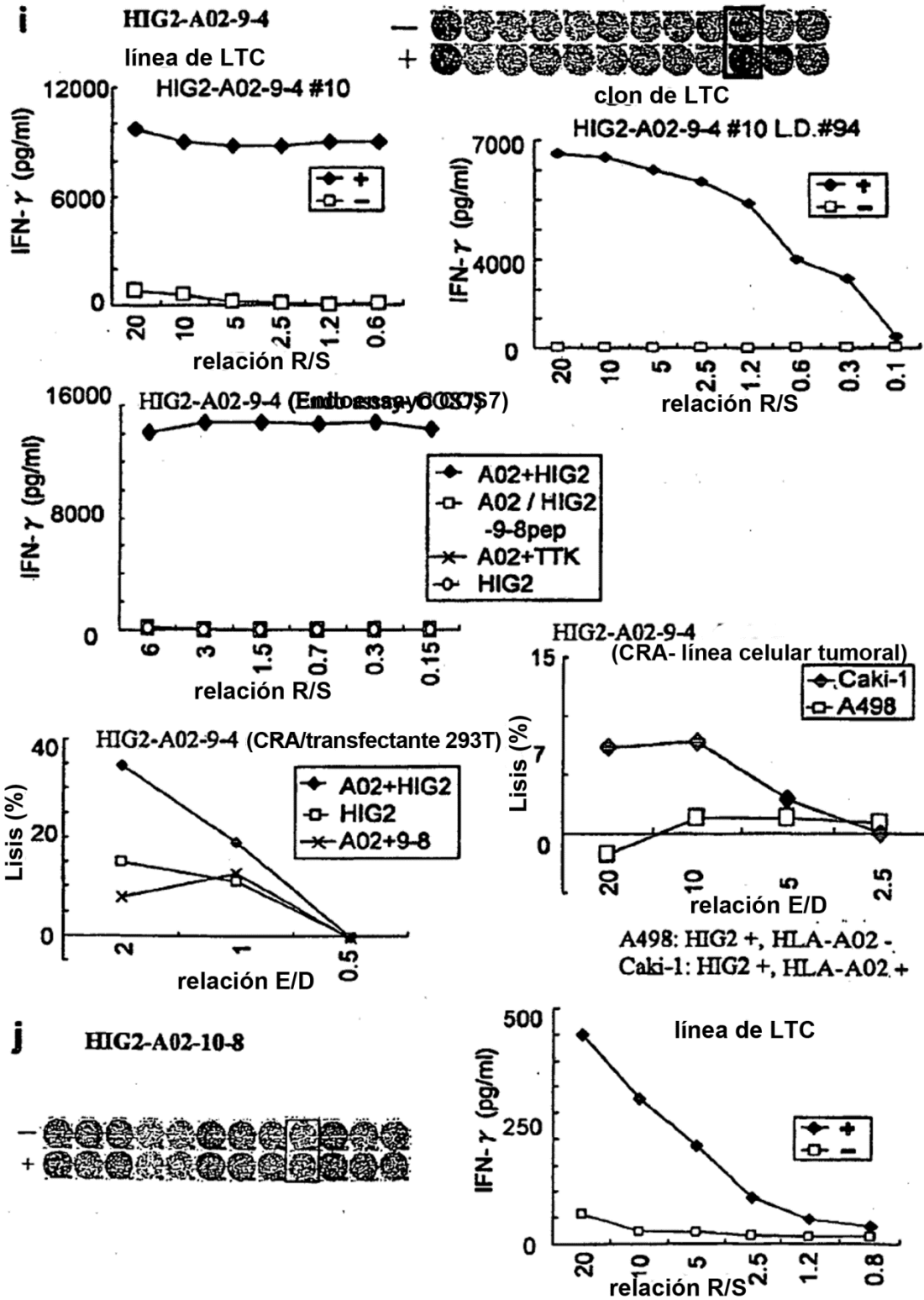
[Fig. 4-1]



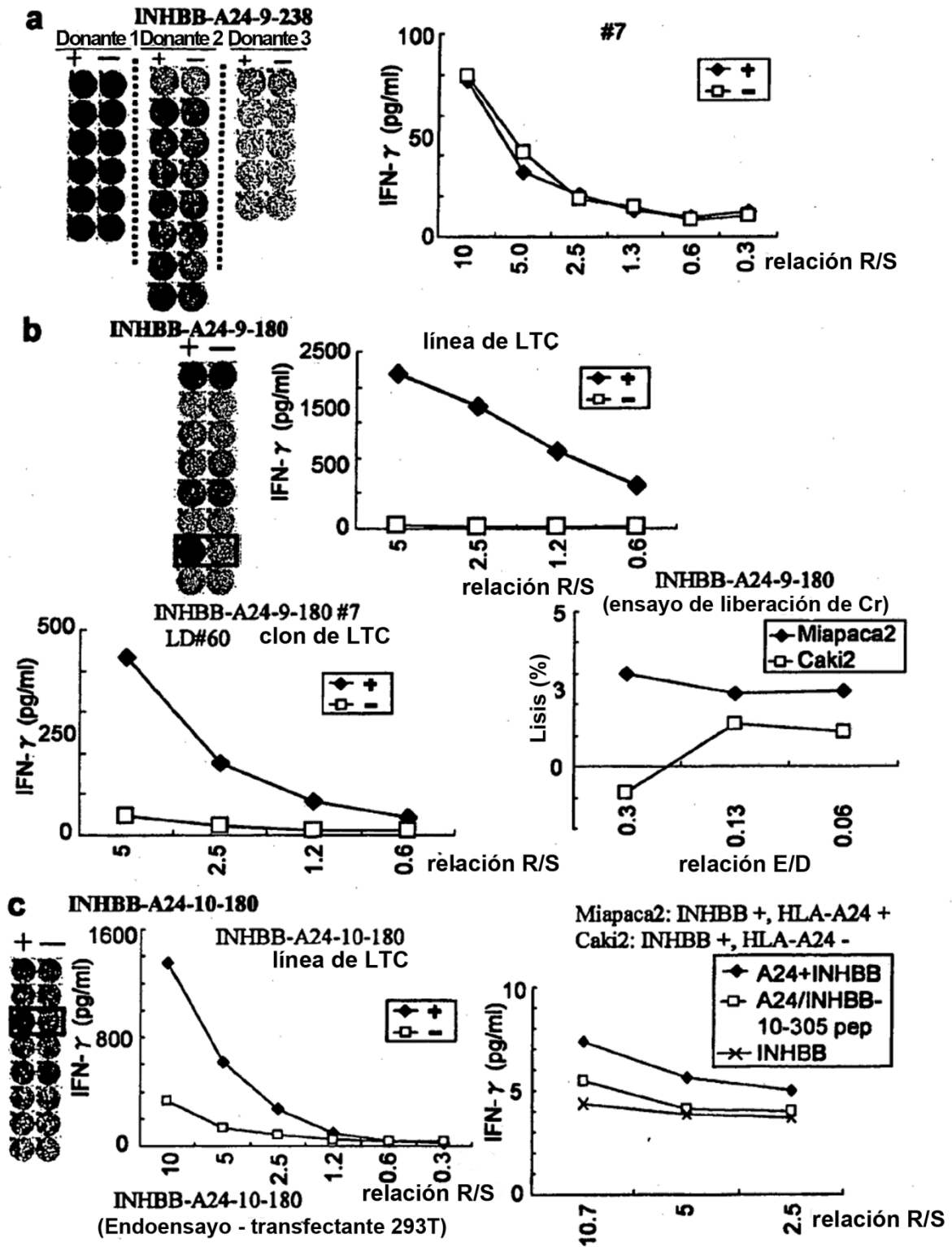
[Fig. 4-2]



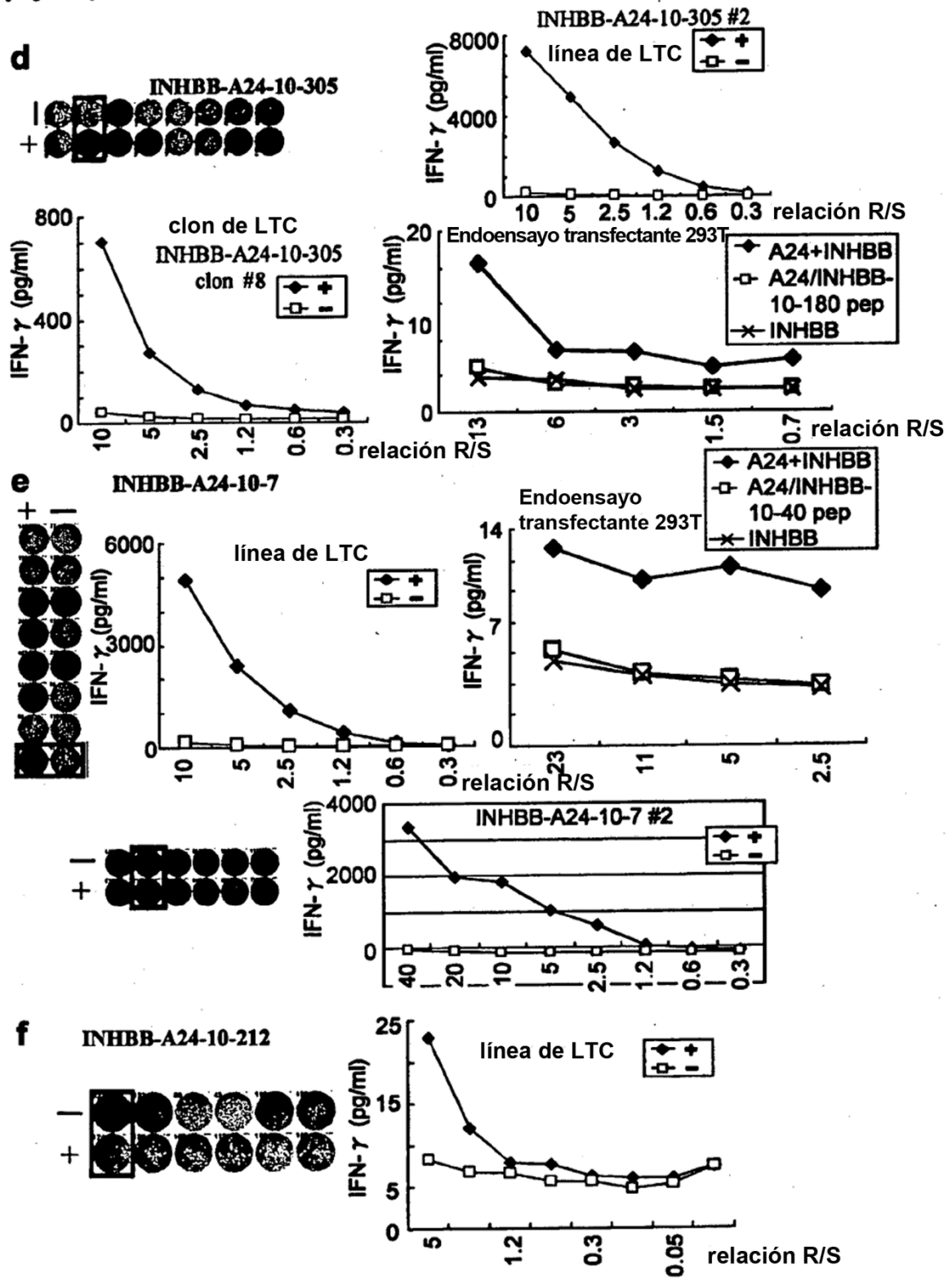
[Fig. 4-3]



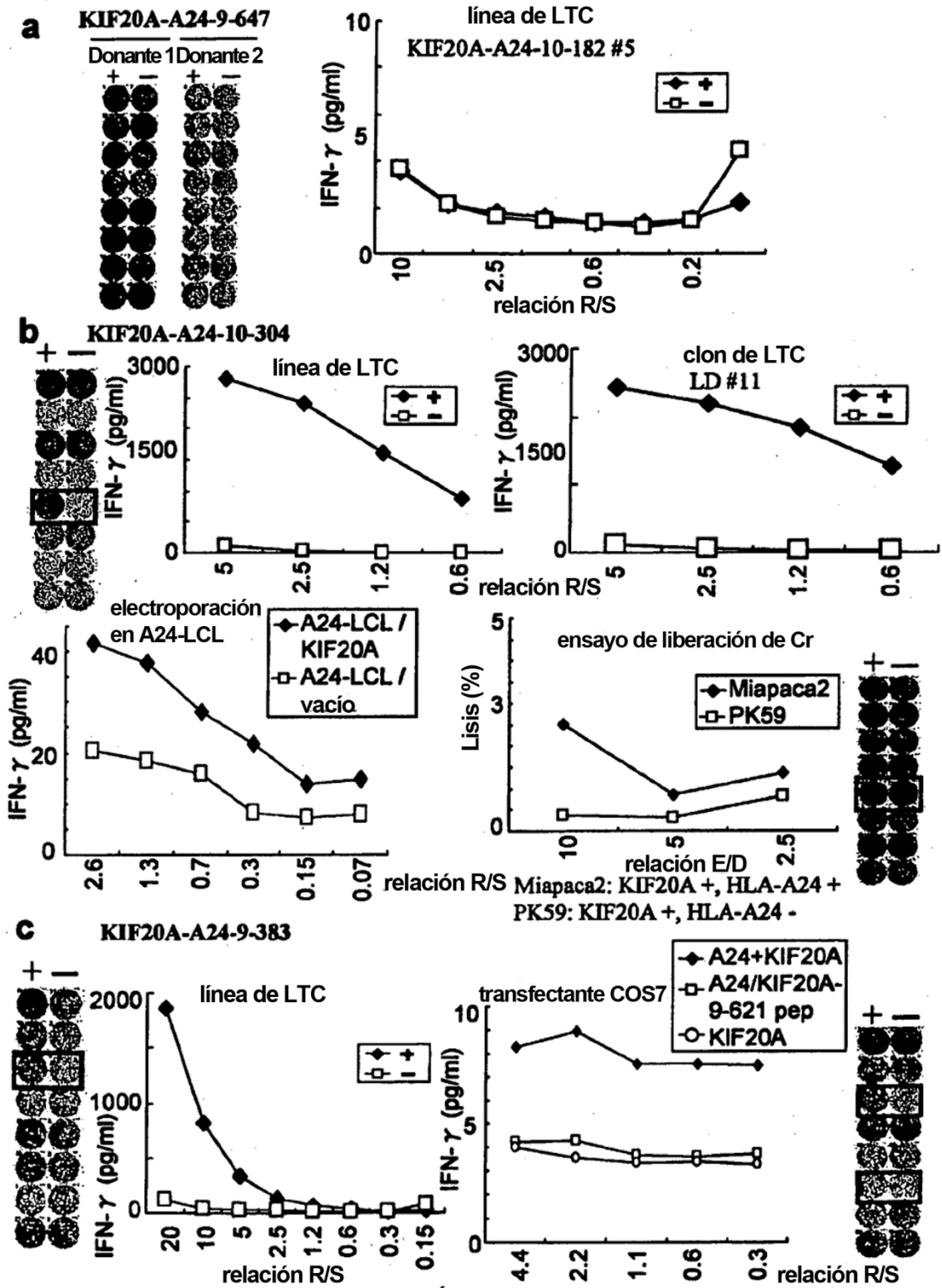
[Fig. 5-1]



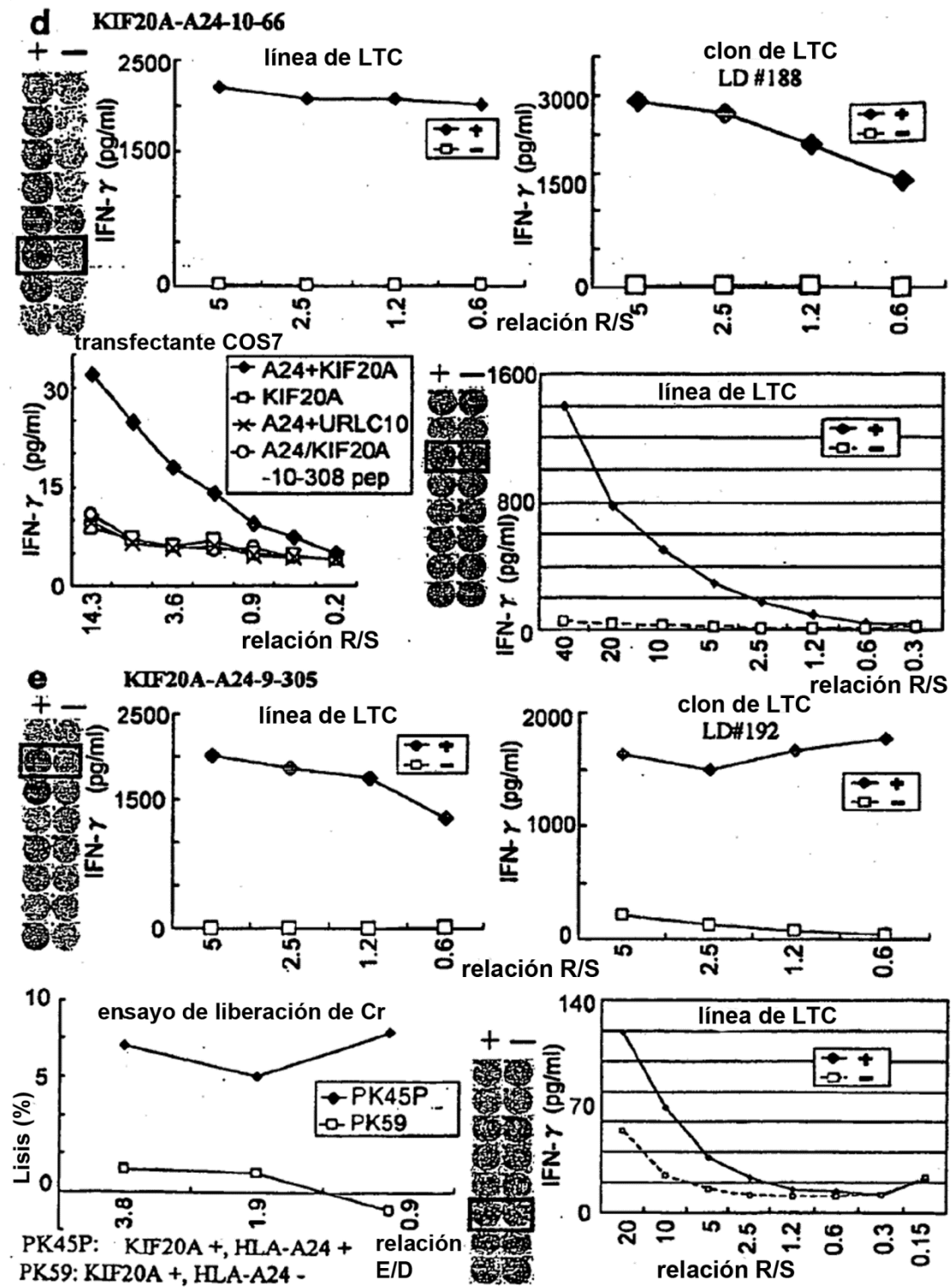
[Fig. 5-2]



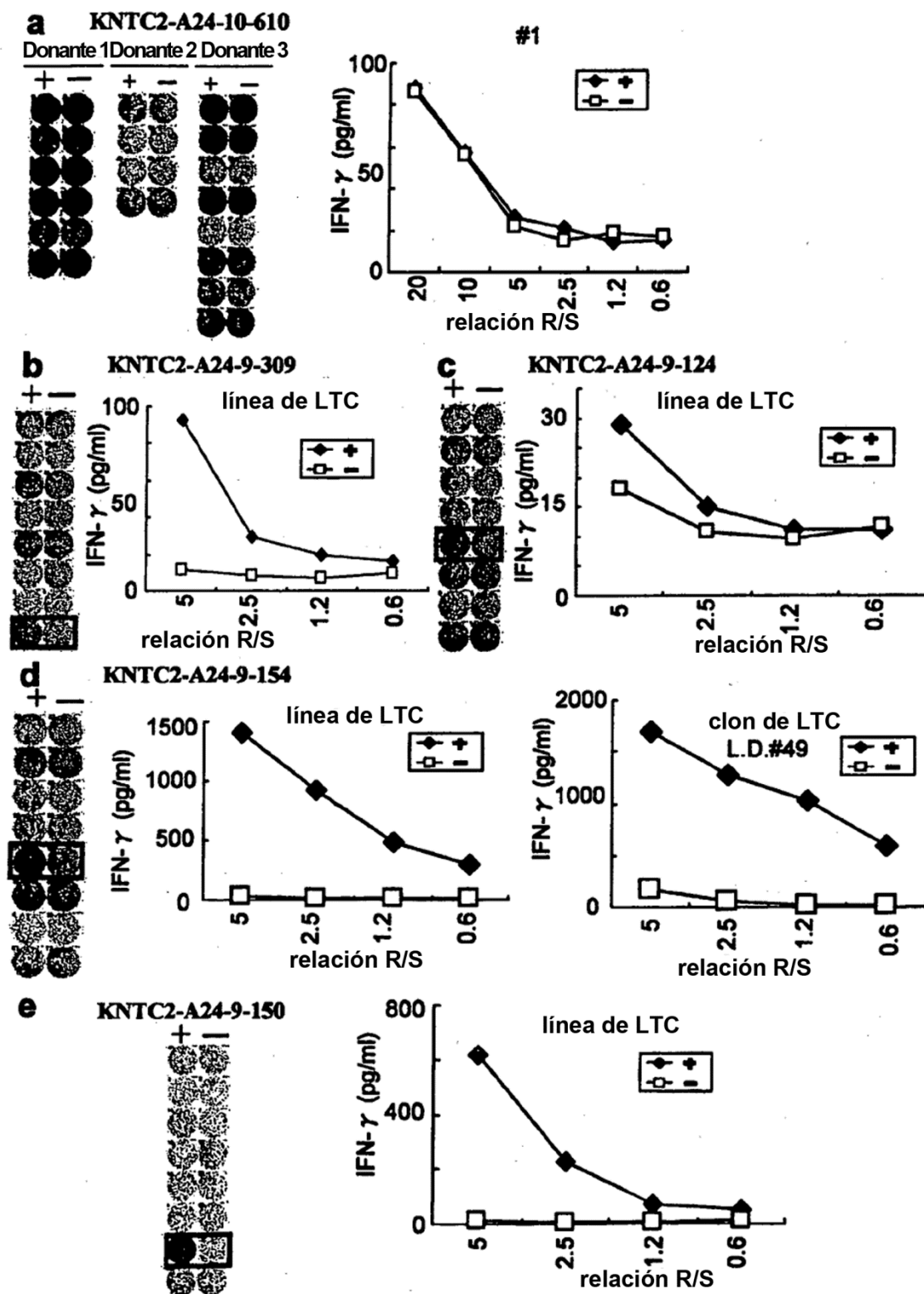
[Fig. 6-1]



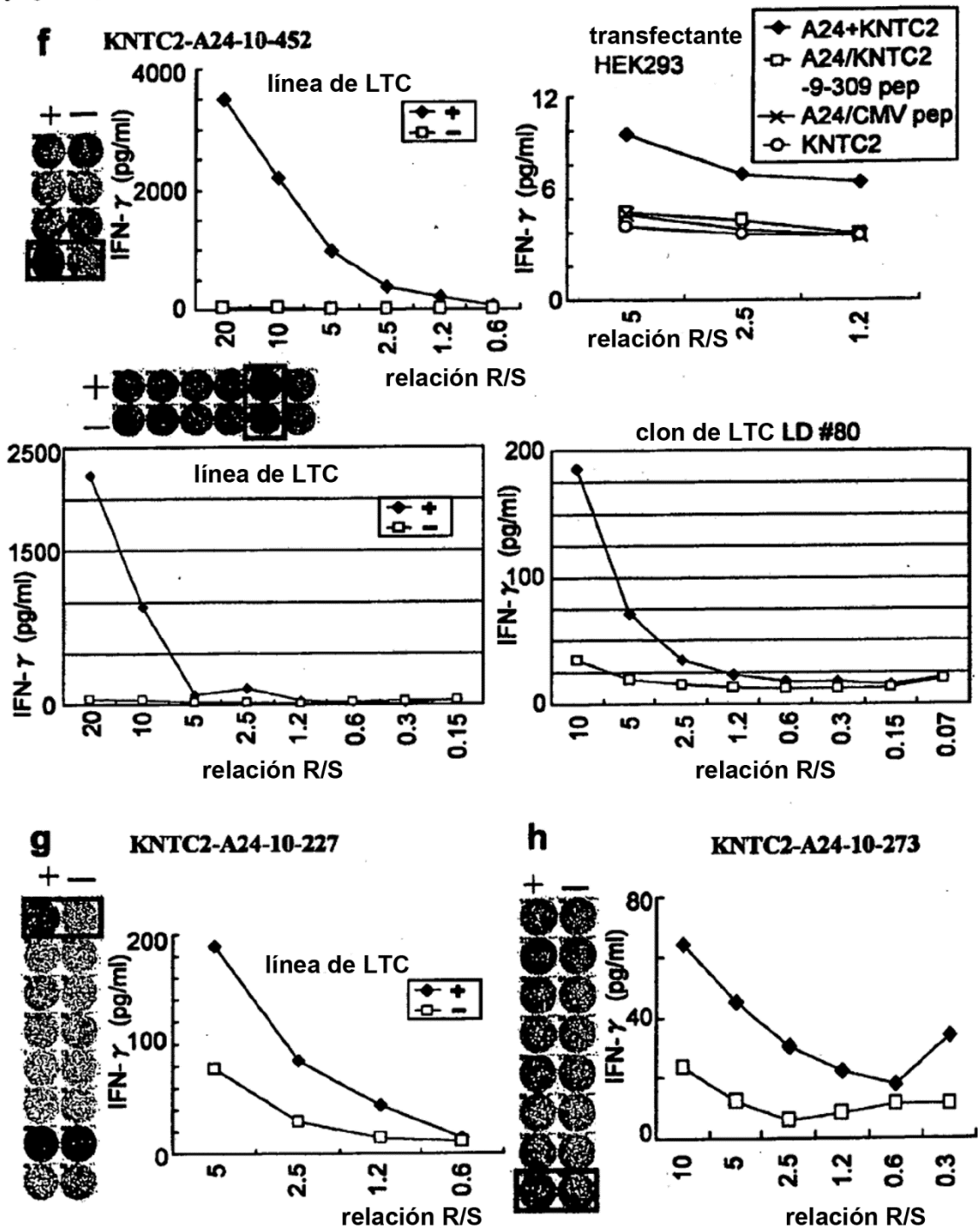
[Fig. 6-2]



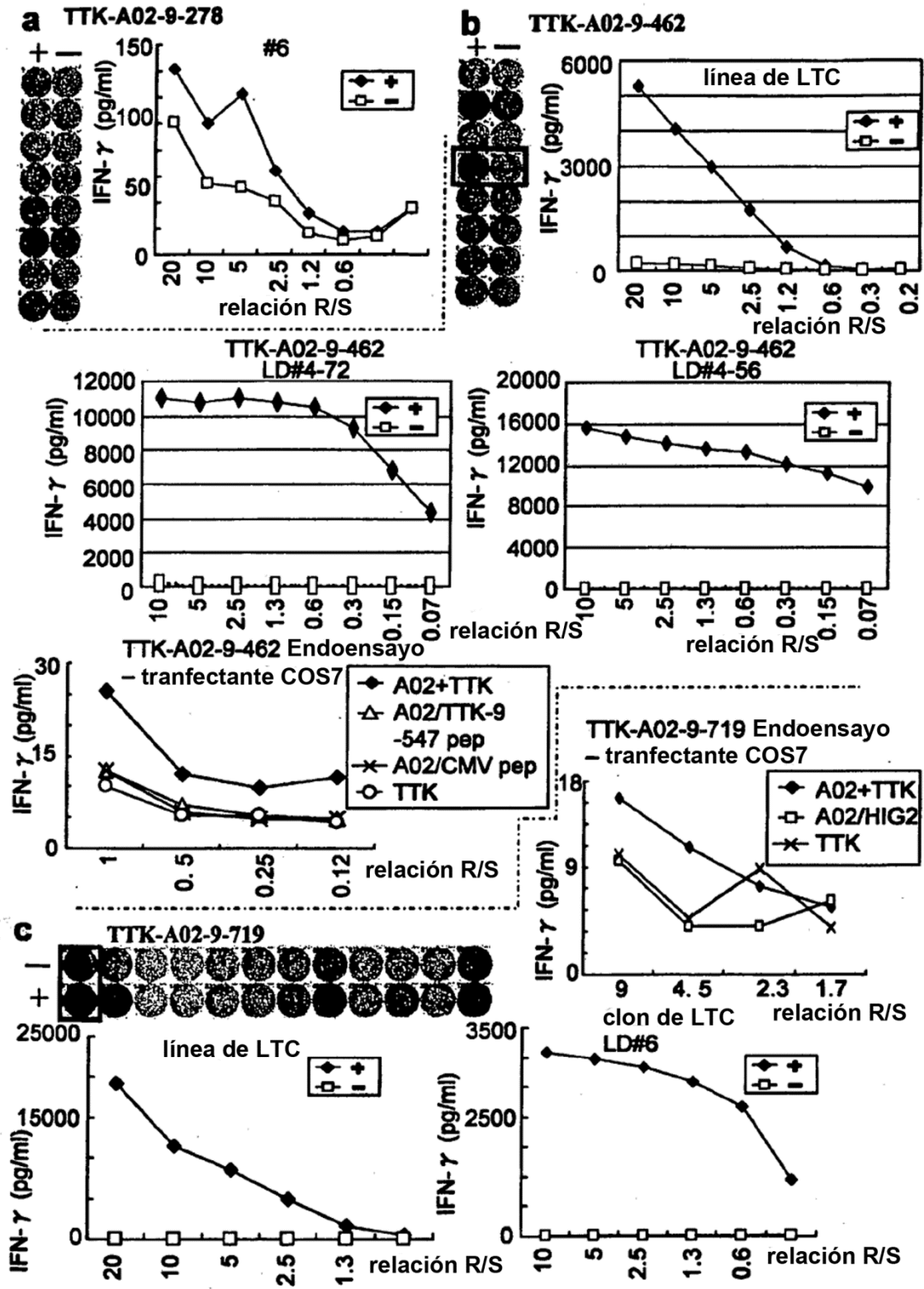
[Fig. 7-1]



[Fig. 7-2]



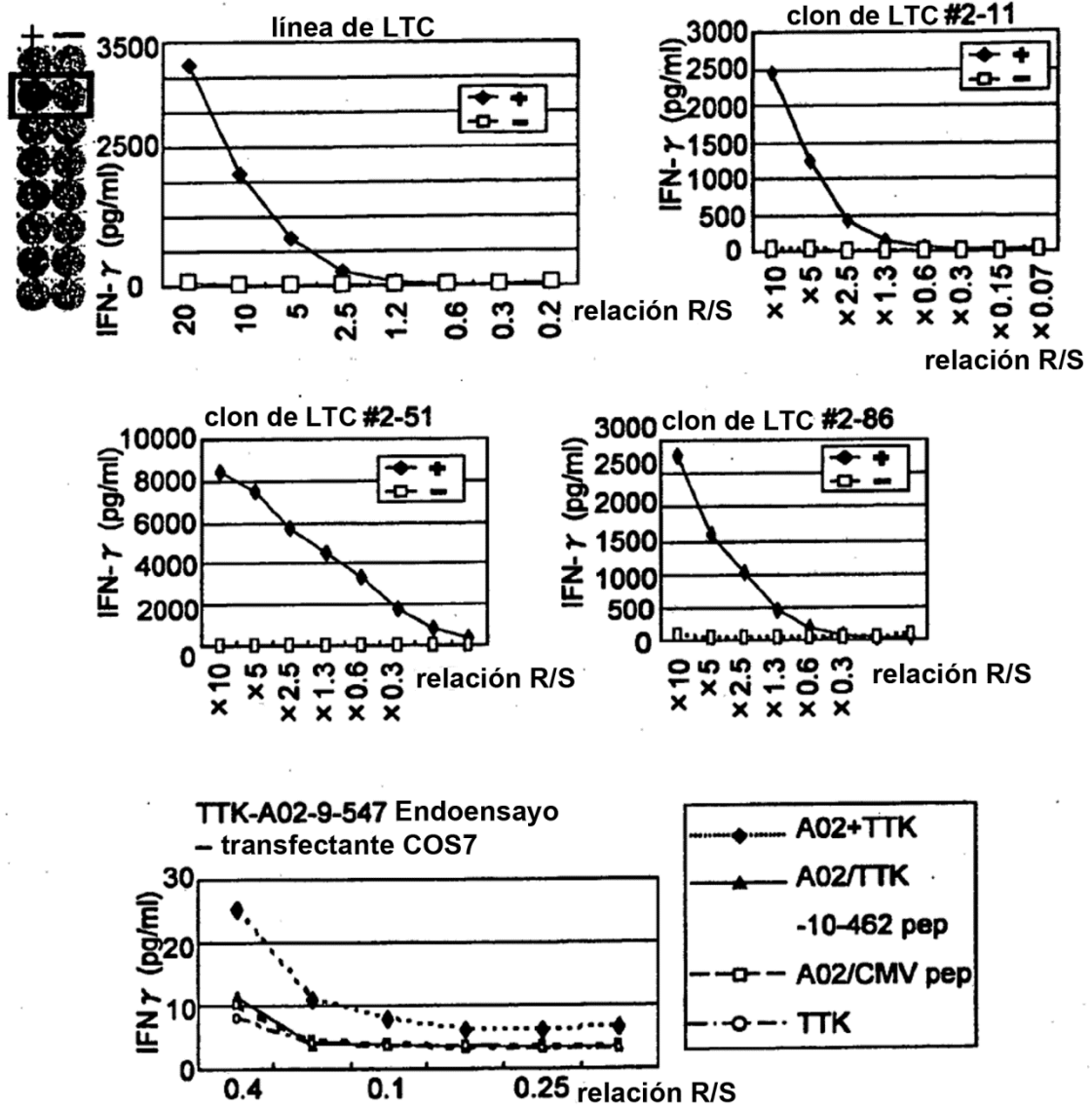
[Fig. 8-1]



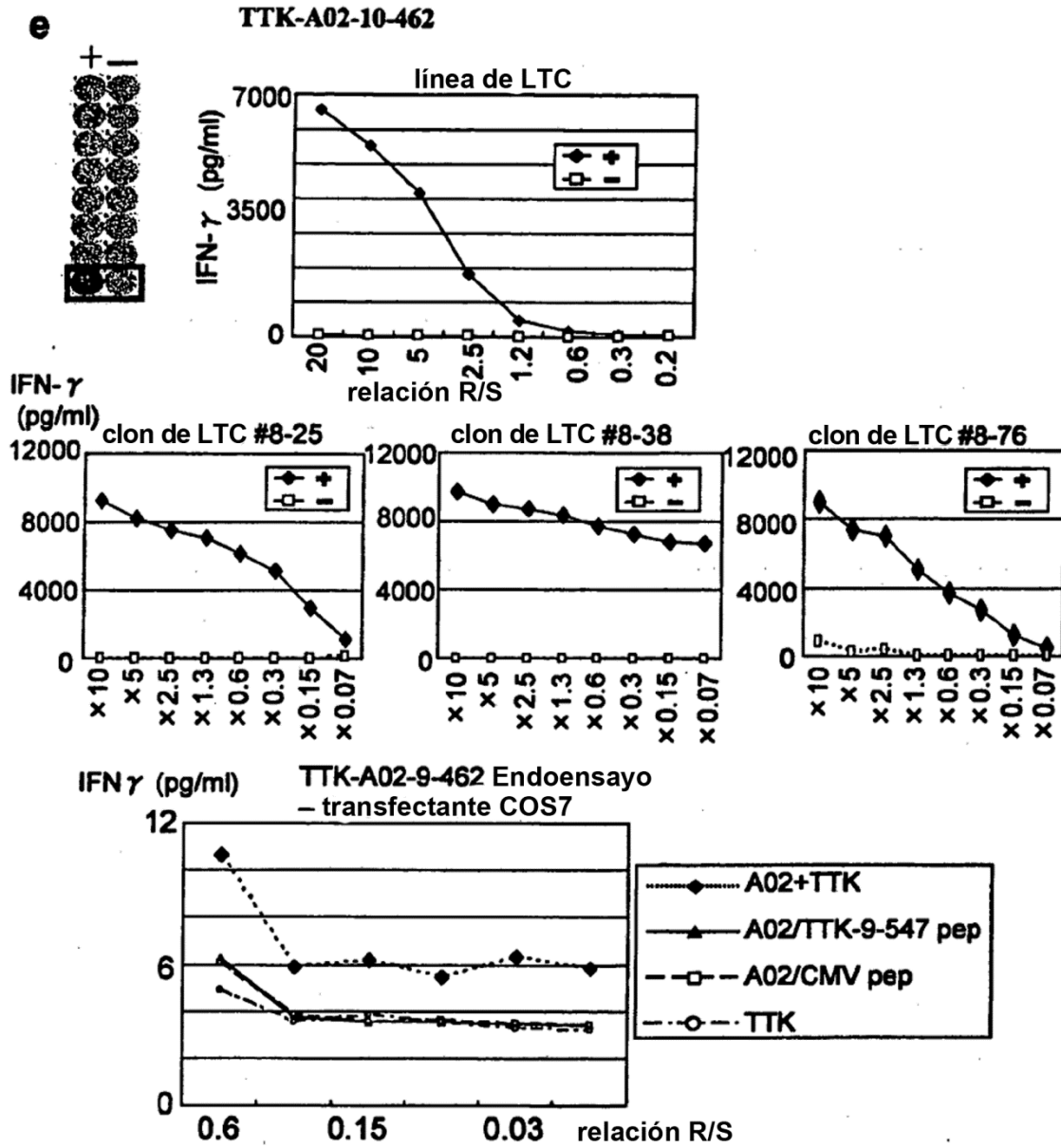
[Fig. 8-2]

d

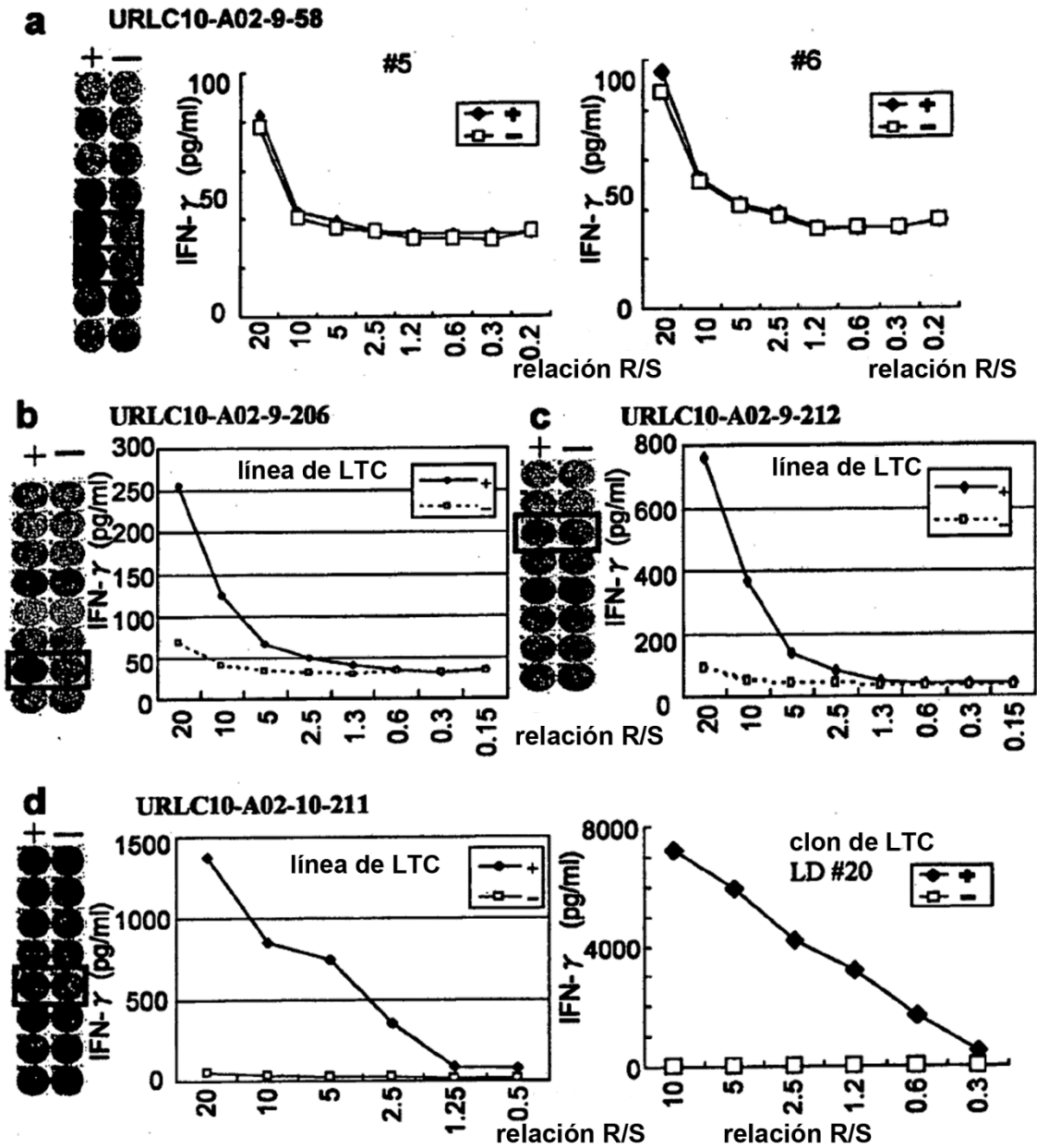
TTK-A02-9-547



[Fig. 8-3]



[Fig. 9-1]



[Fig. 9-2]

Continuación de d

La línea de LTC estimulada por URLC10-A02-10-211 reconoció células diana que expresan URLC10 endógenamente con HLA-A02

