

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0156643

(43) 공개일자 2024년10월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 14/47 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) G01N 33/569 (2017.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 14/4748 (2013.01)
A61K 39/0011 (2023.05)

(21) 출원번호 10-2024-7034375(분할)

(22) 출원일자(국제) 2018년03월02일

심사청구일자 2024년10월15일

(62) 원출원 특허 10-2019-7029093

원출원일자(국제) 2018년03월02일

심사청구일자 2021년03월02일

(85) 번역문제출일자 2024년10월15일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/055230

(87) 국제공개번호 WO 2018/158455

국제공개일자 2018년09월07일

(30) 우선권주장

17159243.9 2017년03월03일

유럽특허청(EPO)(EP)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

트레오스 바이오 리미티드

영국 런던 더블유1더블유 6엑스비 뉴 카벤디쉬 스트리트 79 더 할리 빌딩

(72) 발명자

리스지에위츠, 줄리야나

헝가리 발라톤알마디 8220 스포로시 윗 13

몰나르, 레벤테

헝가리 2363 펠소파코니 코슈스 라호스 유. 20

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

공병욱

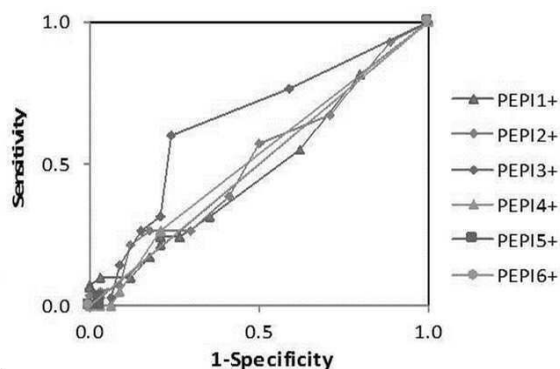
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 펩타이드 백신

(57) 요약

본 발명은 암, 특히 유방암, 난소암 및 결장직장암(colorectal cancer)의 예방 또는 치료에 사용되는 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 및 억제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 펩타이드를 포함하는 억제학적 조성물의 투여를 통해 대상에서 세포독성 T 세포 반응을 유도하거나 또는 암을 치료하는 방법 및 치료를 위해 대상을 확인하는 동반 진단 방법에 관한 것이다. 펩타이드는 높은 비율의 환자에서 면역원성인 T 세포 에피토프를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
G01N 33/56977 (2013.01)
G01N 33/574 (2013.01)
A61K 2039/572 (2013.01)
A61K 2039/585 (2013.01)
A61K 2039/812 (2018.08)
A61K 2039/82 (2018.08)
A61K 2039/892 (2018.08)
G01N 2800/52 (2021.08)

(72) 발명자

토케, 에니코

헝가리 2363 펠소파코니 코슈스 라호스 유. 20

토스, 조세프

헝가리 제르 9012 우콧 유. 72

로링츠, 오소라

헝가리 부다페스트 1047 프츠트/13 아틸라 유. 27

치즈조부스키, 줄트

헝가리 부다페스트 1119 4/9 비크사디 유. 12/에이

소모기, 에스터

헝가리 발라톤알마디 8220 보르가즈다 유. 3

판타, 카탈린

헝가리 1085 부다페스트 올로이 웃 16/비 2. 이엠.
9/비

메게시, 모니카

헝가리 메조케레스테스 3441 탄시스 미할리 유. 63

(30) 우선권주장

17159242.1 2017년03월03일
유럽특허청(EPO)(EP)
1703809.2 2017년03월09일 영국(GB)

명세서

청구범위

청구항 1

다음과 같은 항원의 최대(up to) 50개의 연속 아미노산(consecutive amino acid) 단편(fragment)을 포함하는 폴리펩타이드:

(a) TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBXO39, SURVIVIN, LEMD1, MAGE-A8, MAGE-A6 및 MAGE-A3에서 선택되는 결장직장암(colorectal cancer)관련 항원으로, 상기 단편은 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을 포함함;

(b) PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN, 및 AKAP-3에서 선택되는 난소암(ovarian cancer) 관련 항원으로, 상기 단편은 서열 번호 272 내지 301 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을 포함함; 및/또는

(c) PIWIL-2, AKAP-4, EpCAM, BORIS, HIWI, SPAG9, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOXF-2, PRAME, NY-SAR-35, MAGE-A9, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, HOM-TES-85 및 NY-ESO-1에서 선택되는 유방암(breast cancer) 관련 항원으로, 상기 단편은 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을 포함함;

선택적으로(Optionally) 상기 단편은 유방암, 난소암 또는 결장직장암(colorectal cancer) 연관 항원 서열의 일부가 아닌 추가 아미노산(additional amino acids)에 의해 N 및/또는 C 말단(terminus) 측면(flanked)에 위치한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 폴리펩타이드는 다음에 해당하는 것인, 폴리펩타이드:

a. TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBXO39, SURVIVIN, MAGE-A8, MAGE-A6, MAGE-A3 및 LEMD1에서 선택되는 결장직장암(colorectal cancer) 관련 항원의 단편인 폴리펩타이드로서, 상기 단편은 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 폴리펩타이드; 또는

b. TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBXO39, SURVIVIN, MAGE-A8, MAGE-A6, MAGE-A3 및 LEMD1에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 결장직장암(colorectal cancer) 관련 항원의 둘 또는 그 이상의 단편을 포함하거나 이로 이루어지는 폴리펩타이드로서, 각각의 단편은 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함함, 선택적으로 상기 단편은 폴리펩타이드에서 오버랩하거나(overlap) 또는 끝에서 끝까지(end to end) 배열되는 것인, 폴리펩타이드; 또는

c. PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN 및 AKAP-3에서 선택되는 난소암 관련 항원의 단편인 폴리펩타이드로서, 상기 단편은 서열번호 272 내지 301 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 폴리펩타이드; 또는

d. PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN 및 AKAP-3에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 난소암 관련 항원의 둘 또는 그 이상의 단편을 포함하거나 이로 이루어지는 폴리펩타이드로서, 각각의 단편은 서열번호 272 내지 301 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함하며, 선택적으로 상기 단편은 폴리펩타이드에서 오버랩하거나 또는 끝에서 끝까지 배열되는 것인, 폴리펩타이드; 또는

e. SPAG9, AKAP-4, BORIS, NY-SAR-35, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, PRAME, MAGE-A9, HOM-TES-85, PIWIL-2, EpCAM, HIWI, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOXF-2에서 선택되는 유방암 관련 항원의 단편인 폴리펩타이드로서, 상기 단편은 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을

포함하는 것인, 폴리펩타이드; 또는

f. SPAG9, AKAP-4, BORIS, NY-SAR-35, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, PRAME, MAGE-A9, HOM-TES-8, PIWIL-2, EpCAM, HIWI, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOXF-2에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 유방암 관련 항원의 둘 또는 그 이상의 단편을 포함하거나 이로 이루어지는 폴리펩타이드로서, 각각의 단편은 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함하며, 선택적으로 상기 단편은 폴리펩타이드에서 오버랩하거나 또는 끝에서 끝까지 배열되는 것인, 폴리펩타이드.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 폴리펩타이드는 적어도 두개의 상이한 암 관련 항원의 단편을 포함하거나 이로 이루어지는 것으로, 상기 암 관련 항원은 다음으로부터 선택되는 것인, 폴리펩타이드:

(a) TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBXO39, SURVIVIN, MAGE-A8, MAGE-A6, MAGE-A3 및 LEMD1;

(b) PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN 및 AKAP-3; 및/또는

(c) SPAG9, AKAP-4, BORIS, NY-SAR-35, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, PRAME, MAGE-A9, HOM-TES-8, PIWIL-2, EpCAM, HIWI, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOXF-2;

각각의 단편은 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250; 서열번호 272 내지 301; 및/또는 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함한다.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폴리펩타이드는 서열번호 41 내지 80, 251 내지 271, 302 내지 331 및 196 내지 233에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 것인, 폴리펩타이드.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폴리펩타이드는 서열번호 81 내지 142, 332 내지 346 및 435 내지 449 중 어느 하나의 서열의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 것인, 폴리펩타이드.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 둘 또는 그 이상의 폴리펩타이드의 패널(panel):

(a) 각각의 폴리펩타이드는 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함함; 또는

(b) 각각의 폴리펩타이드는 서열번호 272 내지 301에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함함; 또는

(c) 각각의 펩타이드는 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함함; 또는 (c) 각각의 펩타이드는 서열번호 1 내지 40, 234 내지 250, 272 내지 301 및 172 내지 194에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함함.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 폴리펩타이드의 패널은 서열번호 130, 121, 131, 124, 134, 126의 아미노산 서열을 갖는 6개의 펩타이드를 포함하는 것인, 폴리펩타이드의 패널.

청구항 8

제 1 항 내지 제 5 항에 중 어느 한 항에 따른 하나 또는 그 이상의 폴리펩타이드, 또는 제 6 항 또는 제 7 항에 따른 폴리펩타이드 패널, 또는 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250; 서열번호 272 내지 301; 및/또는 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194에서 선택되는 적어도 2개의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 유효 성분(active ingredient)으로 갖는(having) 약제학적 조성물(pharmaceutical composition) 또는 키트.

청구항 9

면역요법(immunotherapy)을 제공하거나 대상(subject)에 세포독성 T 세포 반응을 유도하는 백신 접종(vaccination) 방법으로, 제 8 항에 따른 약제학적 조성물을 대상에 투여하는 단계(administering)를 포함하는 백신 접종(vaccination) 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 방법은 암을 치료(treating)하는 방법인 것으로, 선택적으로 상기 암은 결장직장암(colorectal cancer), 난소암 또는 유방암인 것인, 백신 접종 방법.

청구항 11

제 8 항에 따른 약제학적 조성물의 투여에 의해 세포독성 T 세포 반응을 가질 가능성이 있는 인간 대상을 확인하는(identifying) 방법으로, 다음과 같은 단계를 포함하는 것인, 방법:

- (i) 약제학적 조성물의 유효 성분 폴리펩타이드가 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope) 인 서열을 포함하는 것으로 결정하는 단계; 및
- (ii) 약제학적 조성물의 투여에 의해 세포 독성 T 세포 반응을 가질 가능성이 있는 대상을 확인하는 단계.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 방법은 다음과 같은 각 항원에 대한 모집단 발현 데이터(population expression data)를 사용하는 단계를 더 포함하는 것으로

(a) TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBXO39, SURVIVIN, LEMD1, MAGE-A8, MAGE-A6, MAGE-A3, PIWIL-4, WT1, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, PRAME, HIWI, PLU-1, TSGA10, ODF-4, RHOXF-2, NY-SAR-35, MAGE-A9, NY-BR-1, MAGE-A11, HOM-TES-85, NY-ESO-1 및 AKAP-3에서 선택되는 항원; 및

(b) 다음과 같은 아미노산 서열을 포함하는 항원

- i. 약제학적 조성물의 유효 성분 펩타이드의 단편; 및
- ii. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope);

대상의 암세포에 의해 발현하는 하나 또는 그 이상의 폴리펩타이드 항원을 표적으로 하는 세포독성 T 세포 반응

을 가질 가능성도(likelihood)를 결정하기 위한 것인, 방법.

청구항 13

제 10 항에 따른 치료 방법에 대한 임상 반응(clinical response)을 가질 것인 대상을 확인하는 방법으로 상기 방법은 다음과 같은 단계를 포함하는 것인, 방법:

(i) 다음에 해당하는 각각 둘 또는 그 이상의 상이한 아미노산 서열을 포함하는 약제학적 조성물의 유효 성분 폴리펩타이드를 결정하는 단계

a. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope); 및

b. 대상의 암세포에 의해 발현되는 암 관련 항원의 단편으로, 선택적으로 상기 암 관련 항원은 대상으로부터 획득한 시료에 존재하는 암 관련 항원의 단편; 및

(ii) 치료 방법에 대한 임상 반응을 가질 가능성이 있는 대상을 확인하는 단계.

청구항 14

제 10 항에 따른 치료 방법에 대한 임상 반응을 가질 특정 인간 대상의 가능성도(likelihood)를 결정하는 방법으로, 하나 또는 그 이상의 하기 요인이 높은(higher) 임상 반응의 가능성도에 해당하는 것인, 방법:

(a) 더 많은 수의 아미노산 서열의 유효 성분 폴리펩타이드에서의 존재 및/또는 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope)인 상이한 아미노산 서열;

(b) 더 많은 수의 표적 폴리펩타이드 항원으로, 상기 항원들은 다음 둘 모두에 해당하는 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것

A. 유효 성분 폴리펩타이드에 포함되는 아미노산 서열; 및

B. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope);

선택적으로 상기 표적 폴리펩타이드 항원은 대상에서 발현됨, 더 선택적으로 상기 표적 폴리펩타이드 항원은 대상으로부터 획득한 하나 또는 그 이상의 시료(sample)에 있음;

(c) 대상이 표적 폴리펩타이드 항원을 발현할 높은 확률(probability), 선택적으로 표적 폴리펩타이드 항원의 임계수(threshold number) 및/또는 선택적으로 다음 둘 모두에 해당하는 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것으로 결정된 표적 폴리펩타이드 항원

A. 유효 성분 폴리펩타이드에 포함되는 아미노산 서열; 및

B. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope);

및/또는

(d) 대상이 발현할 것으로 예측되는 더 많은 수의 표적 폴리펩타이드 항원, 선택적으로 대상이 임계 확률(threshold probability)로 발현하는 더 많은 수의 표적 폴리펩타이드 항원, 및/또는 선택적으로 다음 둘 모두에 해당하는 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것으로 결정된 표적 폴리펩타이드 항원

A. 유효 성분 폴리펩타이드에 포함되는 아미노산 서열; 및

B. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope).

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 방법은 다음과 같은 단계를 포함하는 것인, 방법:

(i) 다음 둘 모두에 해당하는 아미노산 서열을 포함하는 유효 성분 폴리펩타이드에 의해 표적화 되는 폴리펩타

이드 항원을 확인하는 단계

A. 유효 성분 폴리펩타이드에 포함되는 아미노산 서열; 및

B. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope).

(ii) 대상이 단계 (i)의 적어도 두개의 상이한 아미노산 서열을 함께 포함하는, 단계 (i)에서 확인된 하나 또는 그 이상의 항원을 발현하는 확률을 결정하기 위해 단계 (i)에서 확인한 각 항원에 대한 모집단 발현 데이터(population expression data)를 사용하는 단계; 및

(iii) 약제학적 조성물, 키트 또는 폴리펩타이드 패널의 투여에 의해 대상이 가질 것인 임상 반응의 가능성을 결정하는 단계로서, 단계 (ii)에서 결정된 높은 확률은 보다 가능성 있는 임상 반응에 해당하는 것인, 단계.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 적어도 두개의 상이한 아미노산 서열은 유효 성분 폴리펩타이드에 의해 표적화 되는 두개의 상이한 폴리펩타이드 항원의 아미노산 서열에 포함되는 것인, 방법.

청구항 17

제 13 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 대상을 위한 치료방법으로 약제학 조성물의 투여를 권고하는 단계(recommending) 또는 선택하는 단계를 더 포함하고, 및 선택적으로 약제학적 조성물의 투여에 의해 대상을 치료하는 단계를 더 포함하는 것인, 방법.

청구항 18

제 10 항에 있어서,

상기 대상은 임상 반응을 가질 가능성이 있는 것으로 확인되는 대상 또는 제 13 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의한 치료에 대해 임상 반응을 가질 임계 최소 가능성도(threshold minimum likelihood) 이상 가질 것으로 확인되는 대상인 것인, 치료 방법.

청구항 19

제 9 항, 제 10 항, 제 17 항 및 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료는 화학요법(chemotherapy), 표적 요법(targeted therapy) 또는 체크포인트 억제제(checkpoint inhibitor)와 조합하여 투여되는 것인, 방법.

청구항 20

제 10 항에 따른 치료 방법에 대해 임상 반응을 가지지 않을 것인 인간 대상을 확인하는 방법으로, 상기 방법은 다음과 같은 단계를 포함하는 것인, 방법:

(i) 약제학적 조성물의 유효 성분 펩타이드가 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope)인 각각 둘 또는 그 이상의 상이한 아미노산 서열을 포함하지 않는 것을 결정하는 단계; 및

(iii) 치료방법에 대한 임상 반응을 가지지 않을 가능성이 있는 대상을 확인하는 단계.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암, 특히 대부분의 유방암(breast cancer), 난소암(ovarian cancer) 및 결장직장암(colorectal cancer)의 예방 또는 치료에 사용되는 폴리펩타이드 및 백신에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 암에 대해 효과적인 예방 또는 치료효과를 가지는 약이 존재하지 않기 때문에, 전세계에서 암으로 수 백만명의 사람이 사망한다. 기존 면역 반응(existing immune responses)을 재활성화하는 현재의 체크포인트 억제제 면역 요법들은(checkpoint inhibitor immunotherapies) 일부 암 환자 (fraction of cancer patients)에서 임상적 이점(clinical benefit)을 제공할 수 있다. 새로운 면역반응을 유도하는 현재의 암 백신은 면역원성(immunogenic)으로 좋지 않고 대부분의 환자에게 도움이 되지 못한다.

[0004] 최근 63,220의 고유한 종양(unique tumors)을 분석한 결과, 광범위한 환자 간 종양 유전자 이질성(genomic heterogeneity) 때문에 암 환자 백신은 각 환자 별로 특이적으로 생성되어야 한다. (Hartmaier et al. *Genome Medicine* 2017 9:16). 최신기술(state of art)을 사용하더라도, 대규모 집단에 대해 HLA 특이적 암 백신을 조정하는 것은 현재는 할 수 없다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0006] 항원제시 세포(antigen presenting cell, APC)에서, 단백질 항원은 펩타이드로 가공된다. 상기 펩타이드는 인간 백혈구 항원 분자(HLAs)에 결합하고 세포의 표면에서 펩타이드-HLA 복합체로서 T 세포에 제시된다. 각 개인들은 상이한 HLA 분자를 발현하고 상이한 HLA 분자는 상이한 펩타이드를 제시한다. 따라서, 최신 기술에 따르면, 펩타이드, 또는 거대한 폴리펩타이드의 단편이 대상에 의해 발현되는 HLA 분자에 의해 제시되는 경우, 펩타이드, 또는 거대한 폴리펩타이드의 단편은 특정 인간 대상에 대한 면역 원성으로 확인된다. 다른 말로, 최신 기술은 면역원성 펩타이드를 HLA-제한 에피토프(HLA-restricted epitopes)로 표현한다. 그러나, HLA 제한 에피토프는 오직 HLA 분자를 발현하는 일부 개인에서만 T 세포 반응을 유도한다. 한 개인에서 T 세포 반응을 활성화시키는 펩타이드는 HLA 대립 유전자의 일치(HLA allele matching)에도 불구하고 다른 개체에서는 비활성된다. 따라서, T 세포 반응을 적극적으로 활성화시키는 항원 유래 에피토프(antigen-derived epitopes)를 개인의 HLA 분자가 어떻게 제시하는지는 알려져 있지 않았다.

[0007] 본원에서 제시한 바와 같이 개인에 의해 발현되는 다수의(multiple) HLA는 T 세포 반응을 촉발(trigger)하기 위해 동일한 펩타이드를 제시해야 할 필요가 있다. 특정 개인에 대해 면역원성인 폴리펩타이드 항원의 단편은 그 개체가 발현하는 다수의(multiple) 클래스 I (활성 세포독성 T 세포) 또는 클래스 II (활성 도움 T 세포) HLA에 결합할 수 있는 단편이다. 예를 들어, 본 발명자는 대상의 적어도 세 개의 HLA 타입 I에 결합하는 T 세포 에피토프의 존재가 폴리펩타이드에 대한 대상의 면역 반응을 예측한다는 것을 발견하였다.

[0008] 본 발견에 기초하여, 본 발명자는 높은 비율의 개인에서 적어도 세개의 클래스 I HLA에 결합할 수 있는 특정 유방암, 난소암 및/또는 결장직장암(colorectal cancer) 연관 폴리펩타이드 항원(암 정소 항원, cancer testis antigens, CTA)으로부터 유래한 T 세포 에피토프를 확인하였다. 이러한 T 세포 에피토프 또는 T 세포 에피토프를 포함하는 항원의 단편은 이들 항원을 발현하는 종양 세포에 대한 특이적 면역 반응을 유도하고 암 치료 또는 예방에 유용하다.

[0009] 본 발명의 일 양태는 다음과 같은 항원의 최대(up to) 50개의 연속 아미노산(consecutive amino acid) 단편(fragment)을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다.

[0010] (a) TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBXO39, SURVIVIN, LEMD1, MAGE-A8, MAGE-A6 및 MAGE-A3에서 선택되는 결장직장암(colorectal cancer)관련 항원으로, 상기 단편은 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을 포함함;

- [0011] (b) PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN, 및 AKAP-3에서 선택되는 난소암(ovarian cancer) 관련 항원으로, 상기 단편은 서열 번호 272 내지 301 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을 포함함; 및/또는
- [0012] (c) PIWIL-2, AKAP-4, EpCAM, BORIS, HIWI, SPAG9, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOXF-2, PRAME, NY-SAR-35, MAGE-A9, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, HOM-TES-85 및 NY-ESO-1에서 선택되는 유방암(breast cancer) 관련 항원으로, 상기 단편은 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을 포함함.
- [0013] 본 발명의 다른 양태는 다음과 같은 것인 폴리펩타이드를 제공한다:
- [0014] (a) TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBXO39, SURVIVIN, MAGE-A8, MAGE-A6, MAGE-A3 및 LEMD1에서 선택되는 결장직장암(colorectal cancer) 관련 항원의 단편으로, 상기 단편은 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을 포함함; 또는
- [0015] (b) TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBXO39, SURVIVIN, MAGE-A8, MAGE-A6, MAGE-A3 및 LEMD1에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 결장직장암(colorectal cancer) 관련 항원의 둘 또는 그 이상의 단편을 포함하거나 이로 이루어지는 것으로, 각각의 단편은 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함함, 선택적으로 상기 단편은 폴리펩타이드에서 오버랩하거나(overlap) 또는 끝에서 끝까지(end to end) 배열됨; 또는
- [0016] (c) PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN 및 AKAP-3에서 선택되는 난소암 관련 항원의 단편으로, 상기 단편은 서열번호 272 내지 301 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을 포함함; 또는
- [0017] (d) PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN 및 AKAP-3에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 난소암 관련 항원의 둘 또는 그 이상의 단편을 포함하거나 이로 이루어지는 것으로, 각각의 단편은 서열번호 272 내지 301 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함하며, 선택적으로 상기 단편은 폴리펩타이드에서 오버랩하거나 또는 끝에서 끝까지 배열됨; 또는
- [0018] (e) SPAG9, AKAP-4, BORIS, NY-SAR-35, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, PRAME, MAGE-A9, HOM-TES-85, PIWIL-2, EpCAM, HIWI, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOXF-2에서 선택되는 유방암 관련 항원의 단편으로, 상기 단편은 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 아미노산 서열을 포함함; 또는
- [0019] (f) SPAG9, AKAP-4, BORIS, NY-SAR-35, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, PRAME, MAGE-A9, HOM-TES-8, PIWIL-2, EpCAM, HIWI, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOXF-2에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 유방암 관련 항원의 둘 또는 그 이상의 단편을 포함하거나 이로 이루어지는 것으로, 각각의 단편은 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194 중 어느 하나의 서열에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함하며, 선택적으로 상기 단편은 폴리펩타이드에서 오버랩하거나 또는 끝에서 끝까지 배열됨.
- [0020] 몇몇 특이적 경우에서, 상기 폴리펩타이드는 다음과 같은 단편을 포함하거나 이로 이루어지는 것이다.
- [0021] (a) TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBXO39, SURVIVIN, MAGE-A8, MAGE-A6, MAGE-A3 및 LEMD1;
- [0022] (b) PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN 및 AKAP-3; 및/또는
- [0023] (c) SPAG9, AKAP-4, BORIS, NY-SAR-35, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, PRAME, MAGE-A9, HOM-TES-8, PIWIL-2, EpCAM, HIWI, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOXF-2;
- [0024] 각각의 단편은 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250; 서열번호 272 내지 301; 및/또는 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함함.
- [0025] 일부 경우 상기 폴리펩타이드는 서열번호 41 내지 80, 251 내지 271, 302 내지 331 및 196 내지 233에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 것이다.
- [0026] 일부 경우 상기 폴리펩타이드는 서열번호 41 내지 80, 195 내지 233, 251 내지 271 및 302 내지 331 또는 서열번호 81 내지 142, 332 내지 346 및 435 내지 449 중 어느 하나의 서열의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 것이다.

- [0027] 본 발명의 또 다른 양태는 둘 또는 그 이상의 상술한 폴리펩타이드의 패널(panel)을 제공하며, 각각의 폴리펩타이드는 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250에서 선택되는; 또는 서열번호 272 내지 301에서 선택되는; 또는 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194에서 선택되는; 또는 서열번호 1 내지 40, 234 내지 250, 272 내지 301 및 172 내지 194에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 것이다. 일부 경우 폴리펩타이드의 패널은 서열번호 130, 121, 131, 124, 134, 126 및/또는 서열번호 435 내지 449의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하거나 이로 이루어지는 것이다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 양태는 상술한 하나 또는 그이상의 폴리펩타이드 또는 펩타이드의 패널을 유효성분으로, 또는 서열번호 21 내지 40 및 234 내지 250; 또는 서열번호 272 내지 301; 또는 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194를 유효 성분으로; 또는 서열번호 130, 121, 131, 124, 134, 126 및/또는 435 내지 449를 유효 성분을 갖는 약제학적 조성물 또는 키트를 제공한다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 양태는 면역 반응을 유도하는 방법(예를 들어, 백신 접종, 면역 요법 제공 또는 대상에 세포독성 T 세포 반응 유도)을 제공하며, 상기 방법은 상술한 약제학적 조성물, 키트 또는 폴리펩타이드 패널을 대상에 투여하는 단계를 포함하는 방법이다. 상기 방법은 유방암, 난소암 또는 결장직장암(colorectal cancer) 같은 암을 치료하는 방법 일 수 있다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 양태는 다음과 같은 것을 제공한다.
- [0031] - 면역 반응을 유도하는 방법을 위해 사용하거나 또는 암을 치료하는 방법을 위해 사용하는 상술한 약제학적 조성물, 키트 또는 폴리펩타이드 패널, 선택적으로 상기 암은 유방암, 난소암 또는 결장직장암(colorectal cancer)이다; 및
- [0032] - 면역 반응을 유도 또는 암을 치료하기 위한 의약(medication)의 제조에 있어서 상술한 펩타이드의 패널 또는 펩타이드의 용도, 선택적으로 상기 암은 유방암, 난소암 또는 결장직장암(colorectal cancer)이다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 양태는 상술한 약제학적 조성물의 투여에 의해 세포독성 T 세포 반응을 가질 가능성이 있는 인간 대상을 확인하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음과 같은 단계를 포함한다.
- [0034] (i) 약제학적 조성물의 유효 성분 폴리펩타이드가 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I과 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope) 인 서열을 포함하는 것으로 결정하는 단계; 및
- [0035] (ii) 약제학적 조성물의 투여에 의해 세포 독성 T 세포 반응을 가질 가능성이 있는 대상을 확인하는 단계.
- [0036] 본 발명의 또 다른 양태는 상술한 치료 방법에 대한 임상 반응을 가질 것인 대상을 확인하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다.
- [0037] (i) 다음과 같은 둘 또는 그 이상의 상이한 아미노산 서열을 포함하는 유효 성분 폴리펩타이드를 결정하는 단계
- [0038] a. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope); 및
- [0039] b. 대상의 암세포에 의해 발현되는 암 관련 항원의 단편으로; 및
- [0040] (ii) 치료 방법에 대한 임상 반응을 가질 가능성이 있는 대상을 확인하는 단계.
- [0041] 본 발명의 또 다른 양태는 제 10 항에 따른 치료 방법에 대한 임상 반응을 가질 특정 인간 대상의 가능성도(likelihood)를 결정하는 방법을 제공하며, 하나 또는 그 이상의 하기 요인이 높은 임상 반응의 가능성에 해당한다.
- [0042] (a) 더 많은 수의 아미노산 서열의 유효 성분 폴리펩타이드에서의 존재 및/또는 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope)인 상이한 아미노산 서열;
- [0043] (b) 더 많은 수의 표적 폴리펩타이드 항원, 상기 항원들은 다음과 같은 특징을 모두 갖는 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것
- [0044] A. 유효 성분 폴리펩타이드에 포함되는 아미노산 서열; 및
- [0045] B. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope);
- [0046] 선택적으로 상기 표적 폴리펩타이드 항원은 대상에서 발현됨, 더 선택적으로 상기 표적 폴리펩타이드 항원은 대상으로부터 획득한 하나 또는 그 이상의 시료(sample)에 있음;

- [0047] (c) 대상이 표적 폴리펩타이드 항원을 발현할 높은 확률(probability), 선택적으로 표적 폴리펩타이드 항원의 임계수(threshold number) 및/또는 선택적으로 다음과 같은 특징을 모두 갖는 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것으로 결정된 표적 폴리펩타이드 항원
- [0048] A. 유효 성분 폴리펩타이드에 포함되는 아미노산 서열; 및
- [0049] B. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope);
- [0050] 및/또는
- [0051] (d) 대상이 발현할 것으로 예측되는 더 많은 수의 표적 폴리펩타이드 항원, 선택적으로 대상이 임계 확률(threshold probability)로 발현하는 더 많은 수의 표적 폴리펩타이드 항원, 및/또는 선택적으로 다음과 같은 특징을 모두 갖는 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것으로 결정된 표적 폴리펩타이드 항원
- [0052] A. 유효 성분 폴리펩타이드에 포함되는 아미노산 서열; 및
- [0053] B. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope).
- [0054] 일부 경우 암 관련 항원은 TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBX039, SURVIVIN, LEMD1, MAGE-A8, MAGE-A6, MAGE-A3, PIWIL-4, WT1, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, PRAME, HIWI, PLU-1, TSGA10, ODF-4, RHOXF-2, NY-SAR-35, MAGE-A9, NY-BR-1, MAGE-A11, HOM-TES-85, NY-ESO-1 및 AKAP-3 일 수 있다. 일부 경우 상기 방법은 대상의 암세포에 의해 발현되는 하나 또는 그 이상의 암 관련 항원을 결정하는 단계를 포함한다. 상기 암 관련 항원은 대상으로부터 획득한 하나 또는 그 이상의 시료에 존재할 수 있다.
- [0055] 일부 경우 억제학적 조성물의 투여 또는 키트의 유효 성분 폴리펩타이드의 투여는 대상을 위한 치료방법으로 선택될 수 있다. 대상은 억제학적 조성물의 투여 또는 유효 성분 폴리펩타이드의 투여에 의해 추가로 처리(treated) 될 수 있다.
- [0056] 본 발명의 또 다른 양태는 상술한 치료 방법을 제공하며, 상기 대상은 임상 반응을 가질 가능성이 있는 것으로 확인되는 대상 또는 상술한 방법에 의한 치료에 대해 임상 반응을 가질 임계 최소 가능성도(threshold minimum likelihood) 이상 가질 것으로 확인되는 대상이다.
- [0057] 본 발명의 또 다른 양태는 상술한 치료 방법에 대해 임상 반응을 가지지 않을 것인 인간 대상을 확인하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음과 같은 단계를 포함한다.
- [0058] (i) 억제학적 조성물의 유효 성분 펩타이드가 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자와 결합할 수 있는 T 세포 에피토프(epitope)인, 둘 또는 그 이상의 상이한 아미노산 서열을 포함하지 않는 것을 결정하는 단계; 및
- [0059] (iii) 치료방법에 대한 임상 반응을 가질 가능성이 있는 대상을 확인하는 단계.
- [0060] 상술한 방법은 대상의 HLA 클래스 I 유전자형(genotype)을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0061] 본 발명은 예시를 들지만 그것에 제한되지 않고, 첨부 도면을 참조하여 보다 상세하게 설명 될 것이다. 본 발명이 주어질 때, 당업자에 의해 다수의 등가물의 수정 및 변형이 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 예시적인 실시예는 예시적으로 간주되며 제한적이지 않다. 기술된 실시예들에 대한 다양한 변경은 본 발명의 양태에서 벗어나지 않고 이루어 질 수 있다. 상기 또는 하기에 관계없이, 본원에서 인용된 모든 문헌은 그 전문이 명백히 참조로 포함된다.
- [0062] 조합이 명백히 허용되지 않거나 명백히 회피되는 것으로 언급된 것 경우는 제외하고, 본 발명은 상술한 바람직한 특징 및 양태의 조합을 포함한다. 본원 및 청구 범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an". "the"는 내용이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를들어, "펩타이드"에 대한 언급은 둘 또는 그 이상의 펩타이드를 포함한다.
- [0063] 본원에서 사용되는 섹션 제목은 편의상으로 사용되며 어떤식으로도 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

도면의 간단한 설명

[0064] 도 1

HLA 제한 PEPI 바이오 마커의 ROC 곡선

도 2

진단 정확도 결정을 위한 ≥ 1 PEPI3+ Test의 ROC 곡선

도 3

CD8+ T 세포 반응 assay에서 사용된 펩타이드 풀(peptide pools) 중에서 최신 assay를 통해 측정된 CD8+ T 세포 반응과 비교한 HLA 클래스 I PEPI3+의 분포. A: HLA 클래스 I 제한 PEPI3+s. T 세포 반응 및 PEPI3+ 펩타이드 사이의 90%의 전체 일치율(overall percent of agreement, OPA)는 백신에 의해 유도되는 개인의 T 세포 반응 세트 예측에 대한 상기 발명된 펩타이드의 유용성을 설명한다. B: 클래스 I 제한 에피토프(PEPI1+). 예측 에피토프(predicted epitopes) 및 CD8+ T 세포 반응 사이의 OPA는 28% 였다(통계적으로 유의하지 않음). 가장 어두운 회색: 진양성(True positive, TP), 펩타이드 및 T 세포 반응 모두 검출된다; 밝은 회색: 위음성(False negative, FN), 오직 T 세포 반응만 검출된다; 가장 밝은 회색: 위양성(False positive, FP), 오직 펩타이드만 검출된다; 어두운 회색: 진음성(True negative, TN): 펩타이드 및 T 세포 반응 모두 검출되지 않는다.

도 4

assay에서 사용된 펩타이드 풀(peptide pools) 중에서 최신 assay를 통해 측정된 CD4+ T 세포 반응과 비교한 HLA 클래스 II PEPIs의 분포. A: HLA 클래스 II 제한 PEPI4+s. PEPI4 및 CD4+ T 세포 반응 사이의 67% OPA ($p=0.002$). B: 클래스 II HLA 제한 에피토프. 클래스 II HLA 제한 에피토프 및 CD4+ T 세포 반응 사이의 OPA는 66%였다 (통계적으로 유의하지 않다). 가장 어두운 회색: 진양성(True positive, TP), 펩타이드 및 T 세포 반응 모두 검출된다; 밝은 회색: 위음성(False negative, FN), 오직 T 세포 반응만 검출된다; 가장 밝은 회색: 위양성(False positive, FP), 오직 펩타이드만 검출된다; 어두운 회색: 진음성(True negative, TN): 펩타이드 및 T 세포 반응 모두 검출되지 않는다.

도 5

18 VIN-3 및 5 자궁 경부암 환자의 HPV-16 LPV 백신 특이적 T 세포 반응 세트로 정의되는 다수의(multiple) HLA 결합 펩타이드. HLA 클래스 I 제한된 PEPI3 카운트(A 및 B) 및 HLA 클래스 II 제한된 PEPI3 카운트 (C 및 D)는 각 환자의 LPV 항원 유래이다. 밝은 회색: 임상 시험(clinical trial)에서 백신 접종 후 측정된 면역반응군(immune responders); 어두운 회색: 임상 시험(clinical trial)에서 백신 접종 후 측정된 면역비반응군. 결과는 ≥ 3 HLA 클래스 I 결합 펩타이드가 CD8+ T 세포 반응성(reactivity) 예측 및 ≥ 4 HLA 클래스 II 결합펩타이드가 CD4+ T 세포 반응성을 예측함을 보여준다.

도 6

2명의 환자의 HPV 백신 특이적 T 세포 반응 세트로 정의되는 다수의(multiple) HLA 클래스 I 결합 펩타이드. A: HPV 백신에서 네 개의 HPV 백신. 상자(Boxes)는 N 말단부터 C 말단까지의 아미노산 서열 길이를 나타낸다. B: 두 환자의 다수의(multiple) HLA 결합 펩타이드를 확인하는 과정: 환자의 ID에서 4자리(4-digit) 유전자형으로 분류된 환자의 HLA 서열. 환자 12-11 및 환자 14-5 HLAs(PEPI1+)에 각각 결합할 수 있는 54 및 91 에피토프의 제 1 아미노산 위치가 선으로 표시되어 있다. PEPI2는 환자의 다수의(multiple) HLA에 결합할 수 있는 PEPI1+로부터 선택되는 펩타이드를 나타낸다 (PEPI2+). PEPI3는 환자의 ≥ 3 HLA에 결합할 수 있는 펩타이드를 나타낸다 (PEPI3+). PEPI4는 환자의 ≥ 4 HLA에 결합할 수 있는 펩타이드를 나타낸다 (PEPI4+). PEPI5는 환자의 ≥ 5 HLA에 결합할 수 있는 펩타이드를 나타낸다 (PEPI5+). PEPI6는 환자의 6개의 HLA에 결합할 수 있는 펩타이드를 나타낸다 (PEPI6). C: 두명의 환자의 DNC 백신 특이적 PEPI3+ 세트는 그들의 백신 특이적 T 세포 반응을 특징으로 한다.

도 7

임상 시험에서 결정된 펩타이드 표적의 ≥ 1 PEPI3+ 스코어와 CTL 반응을 사이의 상관 관계.

도 8

≥ 1 PEPI3+ 스코어와 면역요법 백신의 임상 면역 반응률 (IRR) 사이의 상관 관계. 파선: 95 % 신뢰 구간.

도 9

≥ 2 PEPI3+ 스코어 및 면역요법 백신의 질병관리율(Disease Control Rate, DCR) 사이의 상관관계. 파선: 95 % 신뢰 구간.

도 10

펩타이드 핫스팟 분석 예: 모델 집단의 433 명의 환자에 대한 PRAME 항원 핫스팟. Y 축에는 모델 집단의 433 명의 환자가 있고, x 축에는 PRAME 항원 (CTA)의 아미노산 서열이 있다. 각 데이터 포인트는 특정 아미노산 위치에서 시작하는 1 명의 환자의 ≥ 3 HLA 클래스 I에 의해 제시되는 PEPI를 나타낸다. PRAME 항원의 가장 빈번한 2 개의 PEPI (bestEPI)는 짙은 회색으로 강조 표시된다 (펩타이드 핫스팟 = PEPI 핫스팟).

도 11

인간 유방암 조직에서 종양 특이적 항원(CTA)의 발현 빈도 데이터를 분석함으로써 계산된 CTA 발현 곡선(세포주 데이터는 포함되지 않는다).

도 12

선택된 10 개의 상이한 CTA의 발현빈도로부터 다수-항원 반응의 계산에 기초한 유방암에 대한 항원 발현 분포. A: 발현된 항원의 수에 대한 예상 값(AG50)을 계산하기 위한 비-누적 분포. 이 값은 아마도 6.14 백신 항원이 유방 종양 세포에 의해 발현 될 것임을 보여준다. B: 발현된 항원의 최소 수에 대한 누적 분포 곡선 (CTA 발현 곡선). 이것은 최소 4 개의 백신 항원이 유방암 세포에 의해 95 % 확률(AG95)로 발현될 것임을 보여준다.

도 13

PEPI를 나타내는 항원: 유방암 백신에 대한 모델 집단($n=433$) 내에서 ≥ 1 PEPI "AP"로 지칭됨) 분포를 갖는 유방암 백신 특이적 CTA 항원. A: 평균 AP 수가 $AP_{50} = 5.30$ 인 AP의 비-누적 분포. 이는 평균적으로 거의 6 개의 CTA가 모델 집단에서 PEPI를 갖는 것을 의미한다. B: 모델 집단($n=433$)에서 AP의 최소 수에 대한 누적 분포 곡선. 이것은 적어도 하나의 백신 항원이 모델 집단의 95 %에서 PEPI를 가질 것이라는 것을 보여준다($n=433$)($AP_{95}=1$).

도 14

PEPI는 유방암에 대한 CTA 발현율로 계산된 모델 집단 ($n=433$) 내에서 발현된 항원(≥ 1 PEPI가 예측 되는 종양에 의해 발현된 유방암 백신-특이적 CTA 항원, 상기 종양은, "AGP"로 지칭됨) 분포를 나타낸다. A: PEPI로 제시되는 발현된 CTA의 수의 기대 값이 $AGP_{50}=3.37$ 인 AGP의 비-누적 분포. AGP_{50} 은 선택되지 않은 환자 집단에서 유방 종양을 공격하는데 있어 개시된 유방암 백신의 유효성(Effectiveness)의 척도이다. $AGP_{50}=3.37$ 은 백신으로부터 적어도 3개의 CTA가 유방암 세포에 의해 발현되고 모델집단에서 PEPI를 제시하는 것을 의미한다. B: 모델 집단($n = 433$)에서 최소 AGP 수의 누적 분포 곡선은 적어도 하나의 백신 CTA가 집단의 92 %에서 PEPI를 나타내고 나머지 집단의 8 %에서는 AGP를 전혀 나타내지 않는다는 것을 보여준다($AGP_{95}=0$, $AGP_{92}=1$).

도 15

인간 결장직장암(colorectal cancer) 조직에서 종양 특이적 항원(CTA)의 발현 빈도 데이터를 분석함으로써 계산된 CTA 발현 곡선 (세포주 데이터는 포함되지 않는다).

도 16

선택된 7 개의 상이한 CTA의 발현 빈도로부터의 다수-항원 반응의 계산에 기초한 결장직장암(colorectal cancer)에 대한 항원 발현 분포. A: 결장직장암(colorectal cancer)에서 발현된 백신 항원의 수에 대한 기대값을 계산하기 위한 비-누적 분포(AG_{50}). 이 값은 아마도 4.96 백신 항원이 결장직장 종양 세포(colorectal tumor cells)에 의해 발현 될 것임을 보여준다. B: 발현된 항원의 최소수의 누적 분포 곡선 (CTA 발현 곡선). 이는 최소 3 개의 항원이 결장직장암(colorectal cancer) 세포에서 95 % 확률로 발현 될 것임을 보여준다 (AG_{95}).

도 17

PEPI는 결장직장암(colorectal cancer)에 대한 모델 집단($n=433$) 내에서 항원(≥ 1 PEPI가 예측되는 결장직장암(colorectal cancer) 백신 특이적 CTA 항원, AP로 지칭됨) 분포를 나타낸다. A: 평균 AP 수가 다음과 같은 AP의 비-누적 분포: $AP_{50} = 4.73$. 이는 평균 5 개의 CTA가 모델 집단에서 PEPI로 표시됨을 의미한다. B: 모델 집단($n=433$)에서 AP의 최소 수의 누적 분포 곡선. 이는 2개 또는 그 이상의 항원이 모델 집단($n=433$)의 95 %에서 PEPI로 표시 될 것임을 보여준다($AP_{95}=2$).

도 18

PEPI는 결장직장암(colorectal cancer)에 대한 CTA 발현율로 계산된 모델 집단 ($n=433$) 내에서 발현된 항원(≥ 1 PEPI가 예측 되는 종양에 의해 발현된 결장직장암(colorectal cancer) 백신-특이적 CTA 항원, 상기 종양은,

"AGP"로 지칭됨) 분포를 나타낸다. A: PEPI로 제시되는 발현된 CTA의 수의 기대 값이 $AGP50=2.54$ 인 AGP의 비-누적 분포. AGP50은 선택되지 않은 환자 집단에서 결장직장 종양(colorectal tumor)을 공격하는데 있어 개시된 결장직장암(colorectal cancer) 백신의 유효성의 척도이다. $AGP50=2.54$ 는 백신으로부터 적어도 2-3개의 CTA가 결장직장 종양 세포(colorectal tumor cell)에 의해 발현되고 모델집단에서 PEPI를 제시하는 것을 의미한다. B: 모델 집단($n=433$)에서 최소 AGP 수의 누적 분포 곡선은 적어도 하나의 백신 CTA가 발현될 것이고 또한 집단의 93 %에서 PEPI가 제시됨을 보여준다($Agp93=1$).

도 19

30-mer 펩타이드에서 오버래핑된 HLA 클래스 I- 및 HLA 클래스 -II 결합 에피토프에서 아미노산의 예시적인 위치를 보여주는 개략도.

도 20

일반 집단에서 PolyPEPI1018 CRC 백신의 항원성. 대상에서 PolyPEPI1018의 항원 성은 AP 카운트에 의해 결정되며, 이는 대상에서 T 세포 반응을 유도하는 백신 항원의 수를 나타낸다. PolyPEPI1018의 AP 카운트를 PEPI 테스트를 사용한 모델 집단에서 433 명의 대상 각각에서 결정되었으며, 그 후 AP50 카운트는 모델 집단에서 계산되었다. 모델 집단에서 PolyPEPI1018의 AP50은 4.73이다. 일반 집단에서 PolyPEPI1018의 면역 원성 항원(즉, PEPI가 1 이상인 항원)의 평균 수는 4.73이다. 약어: AP = ≥ 1 PEPI를 가진 항원. 왼쪽 패널: 누적 분포 곡선. 오른쪽 패널: 구별되는 분포 곡선.

도 21

일반 집단에서 PolyPEPI1018 CRC 백신의 유효성. 백신에서의 PEPI가 종양세포에 의해 제시된다면 백신 유도 T 세포는 종양 세포를 인식하고 사멸시킬 수 있다. AGP (PEPI를 갖는 발현 된 항원)의 수는 개인에서 백신 유효성의 지표이며, PolyPEPI1018의 효능 및 항원성 둘 모두에 의존한다. PolyPEPI1018에서 면역원성 CTA의 평균 수(즉, AP [≥ 1 PEPI를 갖는 발현된 항원])는 모델 집단에서 2.54이다. 모델 집단에서 PolyPEPI1018이 대상 (즉, mAGP)에서 다수의(multiple) 항원에 대한 T 세포 반응을 유도 할 가능성은 77 %이다.

도 22

XYZ 환자의 종양 세포에서 백신 항원 발현 확률. 백신 요법에서 12 개의 표적 항원 중 5 개가 환자의 종양에서 발현 될 확률은 95 % 이상이다. 결과적으로, 12 개의 펩타이드 백신은 함께 95 % 확률 (AGP95)로 5 개 이상의 난소 암 항원에 대한 면역 반응을 유도 할 수 있다. 각각의 펩타이드가 XYZ 환자에서 면역 반응을 유도 할 가능성은 84 %이다. AGP50은 평균 (기대 값) = 7.9 (XYZ 환자의 종양을 공격하는 백신의 유효성의 지표)이다.

도 23

개인화된 (PIT) 백신으로 치료한 환자 XYZ의 MRI 결과. 말기에서, 무겁게(heavily) 전 처리된 난소암 환자는 PIT 백신 치료후에 예상치 못한 객관적인 반응(objective response)을 보였다. 이들 MRI 결과는 화학 요법과 함께 PIT 백신을 조합하는 것이 종양 부담을 유의미하게 줄이는 것을 시사한다. 환자는 이제 PIT 백신 치료를 계속한다.

도 24

ABC 환자의 종양 세포에서 백신 항원 발현 확률. 백신에서 13 개의 표적 항원 중 4 개가 환자의 종양에서 발현 될 확률은 95 % 이상이다. 결과적으로, 12 개의 펩타이드 백신은 함께 95 % 확률 (AGP95)로 4 개 이상의 유방 암 항원에 대한 면역 반응을 유도 할 수 있다. 각각의 펩타이드가 ABC 환자에서 면역 반응을 유도 할 가능성은 84 %이다. AGP50은 불연속 확률 분포의 평균(기대 값) = 6.45 이다 (ABC 환자의 종양을 공격하는 백신의 유효성의 지표).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0065] 서열 번호 1 내지 20은 표 17에 기재된 9 mer T 세포 에피토프를 제시한다.
- [0066] 서열 번호 21 내지 40은 표 21에 기재된 9 mer T 세포 에피토프를 제시한다.
- [0067] 서열 번호 41 내지 60은 표 17에 기재된 15 mer T 세포 에피토프를 제시한다.
- [0068] 서열 번호 61 내지 80은 표 21에 기재된 15 mer T 세포 에피토프를 제시한다.

- [0069] 서열 번호 71 내지 111은 표 18에 기재된 유방암 백신 펩타이드를 제시한다.
- [0070] 서열 번호 112 내지 142은 표 22에 기재된 결장직장암(colorectal cancer) 백신 펩타이드를 제시한다.
- [0071] 서열 번호 143 내지 158은 항원과 관련된 유방암, 결장직장암(colorectal cancer) 및/또는 난소암을 제시한다.
- [0072] 서열 번호 159 내지 171은 표 10에 기재된 추가 펩타이드 서열을 제시한다.
- [0073] 서열 번호 172 내지 194는 표 17에 기재된 9 mer T 세포 에피토프를 추가로 제시한다.
- [0074] 서열 번호 195 내지 233은 표 17에 기재된 15 mer T 세포 에피토프를 추가로 제시한다.
- [0075] 서열 번호 234 내지 250은 표 21에 기재된 9 mer T 세포 에피토프를 추가로 제시한다.
- [0076] 서열 번호 251 내지 271은 표 21에 기재된 15 mer T 세포 에피토프를 추가로 제시한다.
- [0077] 서열 번호 272 내지 301은 표 25에 기재된 9 mer T 세포 에피토프를 제시한다.
- [0078] 서열 번호 302 내지 331은 표 25에 기재된 15 mer T 세포 에피토프를 제시한다.
- [0079] 서열 번호 332 내지 346은 표 26에 제시된 난소 암 백신 펩타이드를 제시한다.
- [0080] 서열 번호 347 내지 361은 항원과 관련된 유방암, 결장직장암(colorectal cancer) 및/또는 난소암을 제시한다.
- [0081] 서열 번호 362 내지 374는 표 40에 기재된 환자 XYZ를 위해 설계된 개인화된 백신 펩타이드를 제시한다.
- [0082] 서열 번호 375 내지 386은 표 43에 기재된 환자 ABC를 위해 설계된 개인화된 백신 펩타이드를 제시한다.
- [0083] 서열 번호 387 내지 434는 표 34에 기재된 9 mer T 세포 에피토프를 추가로 제시한다.
- [0084] 서열 번호 435 내지 449는 표 18에 기재된 유방 암 백신 펩타이드를 추가로 제시한다.
- [0085] **HLA 유전자형(HLA Genotypes)**
- [0086] HLA는 인간 게놈(genome)의 가장 다형성인 유전자(polymorphic genes)에 의해 암호화됩니다. 각 개인은 3개의 HLA 클래스 I 분자(HLA-A*, HLA-B*, HLA-C*) 및 4개의 HLA 클래스 II 분자(HLA-DP*, HLA-DQ*, HLA-DRB1*, HLA-DRB3*/4*/5*)에 대해 모계 및 부계 대립 유전자를 가지고 있다. 실질적으로, 각 개인은 동일한 단백질 항원으로 부터 상이한 에피토프를 나타내는 6개의 HLA 클래스 I 및 8개의 HLA 클래스 II 분자의 상이한 조합을 나타낸다. HLA 분자의 기능은 T 세포 반응을 조절하는 것이다. 그러나 최근까지도 사람의 HLA가 T 세포 활성화를 어떻게 조절하는지는 알려져 있지 않았다.
- [0087] HLA 분자의 아미노산 서열을 나타내는데 사용되는 명명법은 다음과 같다: 유전자 이름*대립 유전자: 단백질 번호, 예를 들면 다음과 같다: HLA-A*02:25. 상기 예에서, "02"는 대립유전자를 의미한다. 대부분의 경우 대립 유전자는 혈청형(serotype)에 의해 정의되며 이는 주어진 대립유전자의 단백질이 혈청학적 분석에서 서로 반응하지 않을 것을 의미한다. 단백질 번호(상술한 예에서는 "25")는 단백질이 발견되는 순서로 지정된다. 새로운 단백질 번호는 다른 아미노산 서열을 갖는 임의의 단백질에 지정된다(예를 들어, 서열 중 단 하나의 아미노산이 변경되어도 이는 다른 단백질 번호로 간주한다). 주어진 유전자 자리(locus)의 핵산 서열에 관한 추가 정보는 HLA 명명법에 덧붙여 질 수 있다, 그러나 본원(herein)에서 설명한 방법을 위해서는 그러한 정보가 필요하지 않다.
- [0088] 개인의 HLA 클래스 I 유전자형 또는 HLA 클래스 II 유전자형은 개인의 HLA 클래스 I 또는 HLA 클래스 II의 실제 아미노산 서열로 나타낼 수 있으며 상술한 바와 같이, 각 HLA 유전자의 대립 유전자 및 단백질 수를 최소한으로 지정하는 명명법으로 나타낼 수 있다. HLA 유전자형은 임의의 적합한 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 서열은 당 업계에서 공지된 방법 및 프로토콜을 사용하여 HLA 유전자 자리(loci)를 서열 분석(sequencing)함으로써 결정할 수 있다. 또한(Alternatively), 개인의 HLA 세트는 당 업계에서 공지된 방법을 사용하여 데이터베이스에 저장하거나 접근(accessed)할 수 있다.
- [0089] 일부 대상은 동일한 HLA 분자에 의해 암호화하는 2개의 대립유전자를 가질 수 있다 (예를 들어, 동형접합성의 경우 HLA-A*02:25에 대한 2개의 카피). 상기 대립유전자에 의해 암호화되는 HLA 분자는 모든 동일한 T 세포 에피토프에 결합한다. 본 발명의 목적상, 본원에서 사용된 "대상의 적어도 2개의 HLA 분자에 결합하는 것(binding)"는 단일 대상에서 2개의 동일한 HLA 대립유전자에 의해 암호화되는 HLA 분자에 결합하는 것을 포함한다.

다. 즉, "대상의 적어도 2개의 HLA 분자에 결합하는 것"등은 "대상의 적어도 두개의 HLA 대립 유전자에 의해 암호화되는 HLA 분자에 결합하는 것"으로 달리 표현 될 수 있다.

[0090] 폴리펩타이드

[0091] 본 발명은 CTA로부터 유래한 폴리펩타이드 및 인간 집단에서 높은 비율로 면역원성(immunogenic)인 폴리펩타이드에 관한 것이다.

[0092] 본원에서 사용된, 용어 “폴리펩타이드”는 전장 단백질(full-length protein), 단백질의 일부 또는 아미노산 스트링(string)으로 특징지어지는 펩타이드를 지칭한다. 본원에서 사용한 용어 “펩타이드(peptide)”는 2, 또는 3, 또는 4, 또는 5, 또는 6, 또는 7, 또는 8, 또는 9, 또는 10, 또는 11, 또는 12, 또는 13, 또는 14, 또는 15 및 10, 또는 11, 또는 12, 또는 13, 또는 14, 또는 15, 또는 20, 또는 25, 또는 30, 또는 35, 또는 40, 또는 45, 또는 50 또는 55 또는 60 아미노산 사이에 포함되는 짧은 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0093] 본원에서 사용한 용어 “단편(fragment)” 또는 “폴리펩타이드 단편(fragment of a polypeptide)”은 아미노산 스트링(string of amino acid) 또는, 참조 폴리펩타이드 또는 에 비해 전형적으로 감소된 길이의 아미노산 서열을 말하며, 공통 부분에 걸쳐 참조 폴리펩타이드와 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명에 있어서 단편은, 조건이 부합된다면(where appropriate), 전장 폴리펩타이드의 일부에 포함된다, 예를 들면 9개의 아미노산 펩타이드 같은 전체 폴리펩타이드가 단일 T 세포 에피토프인 경우이다. 일부 경우 본원에서 언급되는 상기 단편은 2, 또는 3, 또는 4, 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9 및 20, 또는 25, 또는 30, 또는 35, 또는 40, 또는 45, 또는 50 아미노산 사이에 있을 수 있다.

[0094] 본원에서 사용되는 용어 “에피토프” 또는 “T 세포 에피토프”는 하나 또는 그 이상의 HLA에 (결합할 수 있는) 결합친화성(binding affinity)을 갖는 단백질 항원 내에 함유된 연속 아미노산의 서열을 지칭한다. 에피토프는 HLA-특이적 및 항원-특이적(공지된 방법으로 예측된, HLA-에피토프 쌍)이지만 대상 특이적이지는 않다. 만약 대상에 T 세포 반응(세포독성 T 세포 반응 또는 도움 T 세포 반응)을 유도할 수 있는 능력이 있다면, 에피토프, T 세포 에피토프, 폴리펩타이드, 폴리펩타이드 단편, 또는 폴리펩타이드 또는 그들의 단편을 포함하는 조성물은 특정 인간 대상에 대해 “면역원성(immunogenic)”이다. 일부 경우 도움 T 세포 반응은 Th1 형 도움 T 세포 반응이다. 일부 경우 만약 대상의 단 하나의 HLA 분자에 결합할 수 있는 능력이 있는 다른 T 세포 에피토프(또는 경우에 따라 각각 2개의 상이한 T 세포 에피토프)보다 대상에 면역 반응 또는 T 세포 반응을 유도할 가능성이 더 큰 경우, 에피토프, T 세포 에피토프, 폴리펩타이드, 폴리펩타이드 단편, 또는 폴리펩타이드 또는 그들의 단편을 포함하는 조성물은 특정 인간 대상에 대해 “면역원성(immunogenic)”이다.

[0095] 본원에서 용어 “T 세포 반응(T cell response)” 및 “면역 반응(immune response)”은 상호교환적으로 사용되며, T 세포의 활성화 및/또는 하나 또는 그 이상의 HLA-에피토프 결합 쌍의 인식에 따른 하나 이상의 이펙터(effector) 기능의 유도를 지칭한다. 일부 경우 HLA 클래스 II는 장시간 지속되는 CTL 반응과 항체 반응 모두를 유도하는데 도움이 되는 도움 반응을 자극하기 때문에 “면역 반응(immune response)”은 항체 반응을 포함한다. 이펙터 기능에는 세포 독성, 사이토 카인 생산 및 증식을 포함한다. 본 발명에 따르면, 만약 대상의 적어도 2개 또는 일부 경우 적어도 3개의 클래스 I, 또는 적어도 둘 또는 일부 경우 적어도 3개 또는 적어도 4개의 클래스 II HLA에 결합할 수 있는 능력이 있다면, 에피토프, T 세포 에피토프, 폴리펩타이드 단편은 특정 인간 대상에 대해 면역원성(immunogenic)이다.

[0096] 본 발명의 목적상, 본 출원인은 HLA 특이적 에피토프로부터 대상 특이적 에피토프를 구분하기 위해 “개인 에피토프(personal epitope)” 또는 “PEPI”라는 용어를 사용하였다. “PEPI”는 특정 인간 대상의 하나 또는 그 이상의 HLA 클래스 I 분자에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프인 폴리펩타이드의 연속 아미노산 서열로 구성된 폴리펩타이드 단편이다. 다른 경우에, “PEPI”는 특정 인간 대상의 하나 또는 그 이상의 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프인 폴리펩타이드의 연속 아미노산 서열로 구성된 폴리펩타이드 단편이다. 즉, “PEPI”는 특정 개인의 HLA 세트에 의해 인식되고, 결과적으로 HLA, 항원, 및 대상 특이적인 T 세포 에피토프이다. HLA 및 항원에만 특이적인 “에피토프”와는 달리, PEPI는 각각 다른 개인이 각각 다른 T 세포 에피토프에 결합하는 다른 HLA 분자를 가지고 있기 때문에 개체(individual) 특이적이다. PEPI의 대상 특이성(specificity)은 개인화된(personalized) 암 백신을 제조하게 해준다.

[0097] 본원에서 사용된 용어 “PEPI1”은 개인의 하나의 HLA 클래스 I 분자(또는, 특정상황에서, HLA 클래스 II 분자)에 결합할 수 있는 펩타이드, 또는 폴리펩타이드 단편을 지칭한다. “PEPI1+”는 개인의 하나 또는 그 이상의 HLA 클래스 I 분자에 결합할 수 있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드 단편을 지칭한다.

- [0098] "PEPI2"는 개인의 두개의 HLA 클래스 I(또는 II) 분자에 결합할 수 있는 펩타이드, 또는 폴리펩타이드 단편을 지칭한다. "PEPI2+"는 개인의 둘 또는 그 이상의 HLA 클래스 I(또는 II) 분자에 결합할 수 있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드 단편을 지칭한다, 즉 본 발명(disclosure)의 방법에 따라 동정된 단편이다.
- [0099] "PEPI3"는 개인의 세개의 HLA 클래스 I(또는 II) 분자에 결합할 수 있는 펩타이드, 또는 폴리펩타이드 단편을 지칭한다. PEPI3+"는 개인의 셋 또는 그 이상의 HLA 클래스 I(또는 II) 분자에 결합할 수 있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드 단편을 지칭한다.
- [0100] "PEPI4"는 개인의 네개의 HLA 클래스 I(또는 II) 분자에 결합할 수 있는 펩타이드, 또는 폴리펩타이드 단편을 지칭한다. "PEPI4+"는 개인의 넷 또는 그 이상의 HLA 클래스 I(또는 II) 분자에 결합할 수 있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드 단편을 지칭한다.
- [0101] "PEPI5"는 개인의 다섯개의 HLA 클래스 I(또는 II) 분자에 결합할 수 있는 펩타이드, 또는 폴리펩타이드 단편을 지칭한다. "PEPI5+"는 개인의 다섯 또는 그 이상의 HLA 클래스 I(또는 II) 분자에 결합할 수 있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드 단편을 지칭한다.
- [0102] "PEPI6"는 개인의 여섯개의 HLA 클래스 I(또는 II) 분자에 결합할 수 있는 펩타이드, 또는 폴리펩타이드 단편을 지칭한다.
- [0103] 일반적으로(Generally speaking), HLA 클래스 I 분자에 의해 제시되는 에피토프는 약 9개의 아미노산 길이이고 HLA 클래스 II 분자에 의해 제시되는 에피토프는 약 15 개의 아미노산 길이이다. 본 발명의 목적상, 그러나, 에피토프가 HLA에 결합할 수 있는한, 에피토프는 9개(HLA 클래스 I) 또는 15개(HLA 클래스 II)의 아미노산 길이보다 많거나 적을 수 있다. 예를 들어, 클래스 I HLA에 결합할 수 있는 에피토프는 7개, 8개, 또는 9개 및 9개, 10개, 또는 11개의 아미노산 길이 일수 있다. 클래스 II HLA에 결합할 수 있는 에피토프는 13개, 14개, 또는 15개 및 15개, 16개, 또는 17개의 아미노산 길이 일수 있다.
- [0104] 대상의 주어진 HLA는 APC에서 단백질 항원의 처리에 의해 생성된 제한된 수의 상이한 펩타이드를 T 세포에 제시할 것이다. 본원에서 사용된 용어 "디스플레이하다(display)"또는 "제시하다(present)"는 HLA와 관련하여 사용될 때, 펩타이드(에피토프)와 HLA 사이의 결합을 나타낸다. 이와 관련하여(In this regard), 펩타이드를 디스플레이하다 또는 제시하다 라는 말은 펩타이드를 "결합하다(binding)" 와 동의어이다.
- [0105] 당 업계에서 공지된 기술을 사용하여, 공지 된 HLA에 결합할 에피토프를 결정하는 것이 가능하다. 동일한 방법이 직접 비교되는 다수의(multiple) HLA-에피토프 결합 쌍을 결정하는데 사용된다면, 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 생화학적 분석이 사용될 수 있다. 주어진 HLA에 결합하는 것으로 알려진 에피토프 목록을 사용할 수 있다. 또한 예측 또는 모델링 소프트웨어를 사용하여 어떤 에피토프가 주어진 HLA에 결합될 수 있는지를 결정할 수 있다. 예시는 표 1에 있다. 일부 경우, 만약 T 세포 에피토프가 IC50 또는 5000nM 이하, 2000nM 이하, 1000nM 이하 또는 500nM 이하의 예상된 IC 50를 가진다면, T 세포 에피토프는 주어진 HLA에 결합할 수 있는 능력이 있다.

표 1

- [0106] 에피토프 HLA 결합을 결정하기 위한 소프트웨어 예

에피토프 예측 툴	웹 주소
BIMAS, NIH	www-bimas.cit.nih.gov/molbio/hla_bind/
PPAPROC, Tübingen Univ.	
MHCPred, Edward Jenner Inst. of Vaccine Res.	
EpiJen, Edward Jenner Inst. of Vaccine Res.	http://www.ddg-pharmfac.net/epijen/EpiJen/EpiJen.htm
NetMHC, Center for Biological Sequence Analysis	http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC/
SVMHC, Tübingen Univ.	http://abi.inf.uni-tuebingen.de/Services/SVMHC/
SYFPEITHI, Biomedical Informatics, Heidelberg	http://www.syfpeithi.de/bin/MHCServer.dll/EpitopePrediction.htm
ETK EPITOOLKIT, Tübingen Univ.	http://etk.informatik.uni-tuebingen.de/epipred/
PREDEP, Hebrew Univ. Jerusalem	http://margalit.huji.ac.il/Teppred/mhc-bind/index.html
RANKPEP, MIF Bioinformatics	http://bio.dfci.harvard.edu/RANKPEP/
IEDB, Immune Epitope Database	http://tools.immuneepitope.org/main/html/tcell_tools.html

에피토프 데이터베이스	웹 주소
MHCBN, Institute of Microbial Technology, Chandigarh, INDIA	http://www.imtech.res.in/raghava/mhcbn/
SYFPEITHI, Biomedical Informatics, Heidelberg	http://www.syfpeithi.de/
AntiJen, Edward Jenner Inst. of Vaccine Res.	http://www.ddg-pharmfac.net/antijen/AntiJen/antijenhomepage.htm
EPIMHC database of MHC ligands, MIF Bioinformatics	http://immunax.dfci.harvard.edu/epimhc/
IEDB, Immune Epitope Database	http://www.iedb.org/

- [0107] 일부 실시예에서, 본 발명의 펩타이드는 하나 또는 그 이상의 CTA들의 하나 또는 그 이상의 단편으로 이루어지거나 이를 포함할 수 있다. CTA는 일반적으로 건강한 세포에서 배아 발생을 넘어서는 발현되지 않는다. 건강한 성인의 경우, CTA 발현은 HLA를 발현하지 않고 T 세포에 항원을 제시할 수 없는 남성 생식세포에만 국한된다. 따라서, CTA는 암세포에서 발현될 때 표현 신생항원으로 간주된다.
- [0108] CTA의 발현은 (i) 종양세포에 특이적이며, (ii) 원발종양(primary tumors)보다 전이가 많고 (iii) 동일한 환자 에 전이사이에서 보존되기 때문에 CTA는 암 백신의 표적으로 좋은 선택이다 (Gajewski ed. Targeted Therapeutics in Melanoma. Springer New York. 2012).
- [0109] 본 발명의 펩타이드는 유방암과 연관된 하나 또는 그 이상의 하기에서 선택되는 항원 SPAG9 (서열 번호: 143), AKAP-4 (서열 번호: 144), BORIS (서열 번호: 145), NY-SAR-35 (서열 번호: 146), NY-BR-1 (서열 번호: 147), SURVIVIN (서열 번호: 148), MAGE-A11 (서열 번호: 149), PRAME (서열 번호: 150), MAGE-A9 (서열 번호: 151), HOM-TES-85 (서열 번호: 152), PIWIL-2 (서열 번호: 349), EpCAM (서열 번호: 154), HIWI (서열 번호: 350), PLU-1 (서열 번호: 351), TSGA10 (서열 번호: 351), ODF-4 (서열 번호: 352), SP17 (서열 번호: 354), RHOXF-2 (서열 번호: 355) 및 NY-ESO-1 (서열 번호: 356); 난소암과 연관된 하나 또는 그 이상의 하기에서 선택되는 항원 PIWIL-4 (서열 번호: 357), WT1 (서열 번호: 358), EpCAM (서열 번호: 154), BORIS (서열 번호: 145), AKAP-4 (서열 번호: 144), OY-TES-1 (서열 번호: 359), SP17 (서열 번호: 354), PIWIL-2 (서열 번호: 349), PIWIL-3 (서열 번호: 360), SPAG9 (서열 번호: 143), PRAME (서열 번호: 150), HIWI (서열 번호: 350), SURVIVIN (서열 번호: 148), 및 AKAP-3 (서열 번호: 361); 및/또는 결장직장암(colorectal cancer)과 연관된 하나 또는 그 이상의 하기에서 선택되는 항원 TSP50 (서열 번호: 153), EpCAM (서열 번호: 154), SPAG9 (서열 번호: 143), CAGE1 (서열 번호: 155), FBXO39 (서열 번호: 156), SURVIVIN (서열 번호: 148), MAGE-A8 (서열 번호: 157), MAGE-A6 (서열 번호: 158), LEMD1 (서열 번호: 348) 및 MAGE-A3 (서열 번호: 347); 상기 항원들의 하나 또는 그 이상의 단편으로 이루어지거나 이를 포함할 수 있다. 일부 경우 펩타이드는 서열번호: 41 내지 80, 또는 서열번호: 41 내지 80, 195 내지 233, 251 내지 271 및 302 내지 331로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 서열로 이루어지거나 이를 포함할 수 있으며, 그것은 모집단 전체의 모든 T 세포 활성화/바인딩에 최적화되어 있다.
- [0110] 일부 경우 아미노산 서열은 표적 폴리펩타이드 항원의 서열의 일부가 아닌 추가 아미노산에 의해 N 및/또는 C 말단(terminus) 측면에 위치하며, 즉 아미노산 서열은 표적 폴리펩타이드 항원에서 선택된 단편에 인접하여 발견되는 연속 아미노산의 동일한 서열은 아니다. 일부 경우 서열은 N 및/또는 C 말단 또는 표적 폴리펩타이드 단편에 존재하는 최대 41 또는 35 또는 30 또는 25 또는 20 또는 15 또는 10, 또는 9 또는 8 또는 7 또는 6 또는 5 또는 4 또는 3 또는 2 또는 1개 추가 아미노산의 측면에 위치한다. 다른 경우에 각각의 폴리펩타이드는 표적 폴리펩타이드 항원의 단편으로 이루어지거나, 끝에서 끝까지(펩타이드 끝에서 끝까지 순차적으로 배열됨) 배열된 둘 또는 그 이상의 단편으로 이루어지거나, 단일 펩타이드(둘 또는 그 이상의 단편이 부분적으로 오버래핑된 서열을 포함하는 경우, 예를 들어 동일한 폴리펩타이드 내의 2개의 PEPI가 서로 50개의 아미노산 내에 있는 경우)에서 오버래핑(overlapping)된다.
- [0111] 상이한 폴리펩타이드 또는 동일한 폴리펩타이드의 상이한 영역의 단편이 조각된 펩타이드에서 함께 결합되는 경우, 결합 또는 접한 주위에 네오에피토프(neoepitope)가 생성될 가능성이 있다. 상기 네오에피토프는 결합 또는 접합의 어느 한 측면상에서 각 단편으로부터 적어도 하나의 아미노산을 포함하며, 접합 아미노산 서열로서 본원에서 언급될 수 있다. 네오에피토프는 건강한 세포에 대한 원하지 않는 T 세포 반응을 유도할 수 있다(자가 면역). 펩타이드는 대상의 적어도 2개, 또는 일부 경우 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 HLA 클래스 I 분자 또는 일부 경우 대상의 적어도 2개, 또는 적어도 3개 또는 4개 또는 5개의 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 네

오에피토프 및/또는 정상건강한 인간 세포에서 발현되는 단백질의 단편과 해당하는 네오에피토프를 회피, 제거 또는 최소화하기 위해 폴리펩타이드는 설계되거나 스크리닝 될 수 있다. 일부 경우 모집단의 각 대상에 의해 발현되는 적어도 둘 HLA 클래스 I 분자에 의해 의도된 투약 집단에서 인간 대상의 임계 퍼센트 이상에 결합할 수 있는 접합 네오에피토프를 갖는 폴리펩타이드를 제거하기 위해 펩타이드는 설계되거나 스크리닝될 수 있다. 일부 경우 상기 임계 퍼센트는 상기 모집단의 20%, 또는 15%, 또는 10%, 또는 5%, 또는 2%, 또는 1%, 또는 0.5%이다. 정렬(Alignment)은 BLAST 알고리즘과 같은 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)을 통해 공개된다.

[0112] 개체의 적어도 세개의 HLA 클래스 I(≥ 2 PEPI3+)에 결합할 수 있는 적어도 2개의 폴리펩타이드 단편(에피토프)의 백신 또는 면역 요법 조성물에서의 존재는 임상 반응을 예측한다. 즉, 백신 또는 면역 요법 조성물의 활성 성분 폴리펩타이드 내에서 ≥ 2 PEPI3+가 확인될 수 있다면, 개체는 임상 반응 가능성이 있다. 조성물 폴리펩타이드의 적어도 2개의 다수의(multiple) HLA 결합 PEPI는 단일 항원(예를 들어, 백신에 의해 표적화된 단일 종양 관련 항원으로부터 유래된 2개의 다수의(multiple) HLA- 결합 PEPI를 포함하는 폴리펩타이드 백신)을 표적화 할 수 있거나 상이한 항원(예를 들어, 하나의 종양 관련 항원으로부터 유래된 하나의 다수의(multiple) HLA- 결합 PEPI 및 상이한 종양 관련 항원으로부터 유래된 제 2 다수의(multiple) HLA- 결합 PEPI를 포함하는 폴리펩타이드 백신)을 표적화 할 수 있다.

[0113] 이론에 구속되는 것을 바라는 것은 아니지만, 발명자들은 적어도 2개의 다수의(multiple) HLA 결합 PEPI를 포함하는 백신/면역요법으로부터 임상적 이점을 유도할 가능성이 증가한 한가지 이유는 암세포 또는 종양세포 또는 HIV와 같은 바이러스 또는 병원체에 감염된 세포 같은 질병 세포 집단이며 그들은 종종 영향을 받는 대상 사이 또는 모두에서 이질적(heterogeneous)인것으로 믿고 있다. 예를 들어, 특정 암 환자는 백신의 특정 암 관련 표적 폴리펩타이드 항원을 발현 또는 과발현 하거나 하지 않을 수 있거나 또는 이들 암은 일부는 항원을 (과)발현 하며 일부는 (과)발현하지 않는 이중 세포 집단을 포함할 수 있다. 또한, 환자(patient)는 표적 PEPI의 돌연변이를 통해 조성물에 대한 내성을 가지기가 쉽지 않기 때문에 더 많은 다수의(multiple) HLA 결합 PEPI가 백신/면역요법에 포함되거나 표적화 될 때 내성 발생의 가능성이 감소된다.

[0114] 현재 대부분의 백신 및 면역요법 조성물은 단일 폴리펩타이드 항원만을 표적으로 한다. 그러나 본 발명에 따르면 둘 또는 그 이상의 상이한 폴리펩타이드 항원을 표적으로하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이 일부 경우에는 유익하다. 예를 들어, 대부분의 암이나 종양은 이질적이며(heterogeneous), 이는 상이한 항원을 (과)발현하는 대상의 상이한 종양 또는 종양세포를 의미한다. 상이한 암 환자의 종양 세포는 또한 종양 관련 항원의 다양한 조합을 발현한다(express). 효과적인 가능성이 가장 큰 항암 면역원성 조성물은 모집단 또는 개별 인간 대상에서의 더 많은 암 또는 종양 세포, 종양에 의해 발현되는 다수의(multiple) 항원을 표적으로 한다.

[0115] 단일 처리에서 다수의(multiple) bestEPI를 조합하는 유익한 효과(다수의(multiple) PEPI를 함께 포함하는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물의 투여)는 하기 실시예 15 및 16에 기재된 개인화 된 백신 폴리펩타이드에 의해 설명될 수 있다. 난소 암에서의 예시적인 CTA 발현 확률은 다음과 같다: BAGE: 30%; MAGE A9: 37%; MAGE A4: 34%; MAGE A10: 52%. 만약 환자 XYZ가 BAGE 및 MAGE A9에서만 PEPI를 포함하는 백신으로 치료된 경우, mAGP(PEPI로 다수의(multiple) 발현된 항원)를 가질 확률은 11%이다. 만약 환자 XYZ가 MAGE A4 및 MAGE A10 CTA에 대해 PEPI만으로 구성된 백신으로 치료된 경우 multiAGP를 가질 확률은 19 %이다. 그러나 만약 백신에 4 가지 (BAGE, MAGE A9, MAGE A4 및 MAGE A10)가 모두 포함 된경우 mAGP를 가질 확률은 50% 이다. 즉, 상기 효과는 2-PEPI 치료(MAGE A4 및 MAGE A10에 대한 mAGP 확률 + BAGE/MAGE에 대한 mAGP 확률)에 대한 mAGP의 결합 확률보다 더 크다. 실시예 21에 기재된 환자 XYZ의 PIT 백신은 추가로 9개의 PEPI를 함유하므로, mGAP를 가질 확률은 99.95% 이상이다.

[0116] 마찬가지로, 유방암에서의 예시적인 CTA 발현 확률은 다음과 같다: MAGE C2: 21%; MAGE A1: 37%; SPC1: 38%; MAGE A9: 44%. MAGE C2: 21% 및 MAGE A1에서만 PEPI를 포함하는 백신으로 환자 ABC를 치료하는 것은 7 % 확률의 mAGP를 갖는다. SPC1: 38%; MAGE A9에서만 PEPI를 포함하는 백신으로 환자 ABC를 치료하는 것은 11 % 확률의 mAGP를 갖는다. MAGE C2: 21%; MAGE A1: 37%; SPC1: 38%; MAGE A9에서만 PEPI를 포함하는 백신으로 환자 ABC를 치료하는 것은 44 % 확률의 mAGP를 갖는다($44 > 7 + 11$). 실시예 22에 기재된 환자 ABC의 PIT 백신은 추가로 8 개의 PEPI를 함유하므로, mAGP를 가질 확률은 99.93 %를 이상이다.

[0117] 따라서 일부 경우, 본 발명의 폴리펩타이드의 패널 또는 폴리펩타이드 또는 본 발명의 약제학적 조성물 또는 키트의 유효 성분 폴리펩타이드는 하나 또는 그이상의 암 관련 항원 또는 상술한 CTA의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25 단편의 조합을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 각각의 단편은 상이한 표적 에피토프를 가질 수 있다. 상기 에피토프는 하기 서열번호에서 선택되는 아미노산 서열을 가질 수 있음; 서열번호 1 내지 40; 또는 서열번호 1 내지 20; 또는 서열번호 21 내지 40; 또는 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194; 또는 서열번호: 21 내지 40 및 234 내지 250; 또는 서열번호: 272 내지 301; 또는 서열번호: 1 내지 40, 172 내지 194 및 234 내지 250; 또는 서열번호: 21 내지 40, 234 내지 250 및 272 내지 301; 또는 서열번호: 1 내지 20, 24, 172 내지 194 및 272 내지 301; 또는 서열번호: 1 내지 40, 172 내지 194, 234 내지 250 및 272 내지 301; 또는 서열번호: 41 내지 60, 64 및 195 내지 233; 또는 서열번호: 61 내지 80 및 251 내지 271; 또는 서열번호: 302 내지 331; 또는 서열번호: 41 내지 80, 195 내지 233 및 251 내지 271; 또는 서열번호: 61 내지 80, 251 내지 271 및 302 내지 331; 또는 서열번호: 41 내지 60, 64, 191 내지 233 및 302 내지 331; 또는 서열번호: 41 내지 80, 195 내지 233, 251 내지 271 및 332 내지 346; 또는 서열번호: 1 내지 20, 24, 41 내지 60, 64, 172 내지 194 및 195 내지 233; 또는 서열번호: 21 내지 40, 61 내지 80, 234 내지 250 및 251 내지 271; 또는 서열번호: 271 내지 331; 또는 서열번호: 1 내지 80, 172 내지 194, 195 내지 233, 234 내지 250 및 251 내지 271; 또는 서열번호: 21 내지 40, 61 내지 80, 234 내지 250, 251 내지 271, 272 내지 301 및 302 내지 331; 또는 서열번호: 1 내지 80, 172 내지 233, 234 내지 271 및 272 내지 331; 또는 서열번호: 81 내지 111 및 435 내지 449; 또는 서열번호: 112 내지 142; 또는 서열번호: 332 내지 346; 또는 서열번호: 81 내지 142; 또는 서열번호: 112 내지 142 및 332 내지 346; 또는 서열번호: 81 내지 111, 435 내지 449 및 332 내지 346; 또는 서열번호: 81 내지 142 및 332 내지 346; 또는 서열번호: 41 내지 60, 64, 81 내지 111, 435 내지 449 및 195 내지 233; 또는 서열번호: 61 내지 80, 112 내지 142 및 251 내지 271; 또는 서열번호: 302 내지 346; 또는 서열번호: 41 내지 142, 195 내지 233 및 251 내지 271; 또는 서열번호: 61 내지 80, 112 내지 142, 251 내지 271 및 302 내지 346; 또는 서열번호: 41 내지 60, 64, 81 내지 111, 435 내지 449, 195 내지 233 및 302 내지 346; 또는 서열번호: 41 내지 142, 195 내지 233, 251 내지 271 및 302 내지 346; 또는 서열번호: 1 내지 20, 24, 41 내지 60, 64, 81 내지 111, 435 내지 449 및 172 내지 233; 또는 서열번호: 21 내지 40, 61 내지 80, 112 내지 142, or 234 내지 271; 또는 서열번호: 272 내지 346; 또는 서열번호: 1 내지 142 및 172 내지 271; 또는 서열번호: 21 내지 40, 61 내지 80, 112 내지 142 및 234 내지 346; 또는 서열번호: 1 내지 20, 24, 41 내지 60, 64, 81 내지 111, 435 내지 449, 172 내지 233 및 272 내지 346; 또는 서열번호: 1 내지 142 및 172 내지 346; 또는 서열번호: 1 내지 2, 또는 내지 3, 또는 4, 또는 5, 또는 6, 또는 7, 또는 8, 또는 9, 또는 10, 또는 11, 또는 12, 또는 13, 또는 14, 또는 15, 또는 16, 또는 17, 또는 18, 또는 19, 또는 서열 호: 20 내지 21, 또는 내지 22, 또는 23, 또는 24, 또는 25, 또는 26, 또는 27, 또는 28, 또는 29, 또는 30, 또는 31, 또는 32, 또는 33, 또는 34, 또는 35, 또는 36, 또는 37, 또는 38, 또는 39; 또는 상기 에피토프는 하기 서열번호에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 가질 수 있음; 서열번호: 41 내지(to) 80, 또는 서열번호: 41 내지 60, 또는 서열번호: 61-80; 또는 서열번호: 41 내지 42, 또는 내지 43, 또는 내지 44, 또는 내지 45, 또는 내지 46, 또는 내지 47, 또는 내지 48, 또는 내지 49, 또는 50, 또는 51, 또는 52, 또는 53, 또는 54, 또는 55, 또는 56, 또는 57, 또는 58, 또는 59, 서열번호: 60 내지 61, 또는 내지 62, 또는 내지 63, 또는 내지 64, 또는 내지 65, 또는 내지 66, 또는 내지 67, 또는 내지 68, 또는 내지 69, 또는 내지 70, 또는 내지 71, 또는 내지 72, 또는 내지 73, 또는 내지 74, 또는 내지 75, 또는 내지 76, 또는 내지 77, 또는 내지 78, 또는 내지 79; 상기 에피토프는 하기 서열번호에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 가질 수 있음; 서열번호: 81 내지 142; 서열번호: 81 내지 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 또는 111; 서열번호: 81 내지 105; 서열번호: 99, 100, 92, 93, 101, 103, 104, 105 및 98; 서열번호: 112 내지 142; 서열번호: 112 내지 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141 또는 142; 서열번호: 112 내지 134; 서열번호: 121, 124, 126, 127, 130, 131, 132, 133 및 134; 서열번호: 1 내지 2, 또는 내지 3, 또는 4, 또는 5, 또는 6, 또는 7, 또는 8, 또는 9, 또는 10, 또는 11, 또는 12, 또는 13, 또는 14, 또는 15, 또는 16, 또는 17, 또는 18, 또는 19, 또는 SEQ ID NOs: 20 내지 21, 또는 내지 22, 또는 23, 또는 24, 또는 25, 또는 26, 또는 27, 또는 28, 또는 29, 또는 30, 또는 31, 또는 32, 또는 33, 또는 34, 또는 35, 또는 36, 또는 37, 또는 38, 또는 39; 또는 상기 에피토프는 하기 서열번호에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 가질 수 있음; 서열번호: 41 내지 80, 또는 서열번호: 41 내지 60, 또는 서열번호: 61-80; 또는 서열번호: 41 내지 42, 또는 내지 43, 또는 내지 44, 또는 내지 45, 또는 내지 46, 또는 내지 47, 또는 내지 48, 또는 내지 49, 또는 50, 또는 51, 또는 52, 또는 53, 또는 54, 또는 55, 또는 56, 또는 57, 또는 58, 또는 59, 서열번호: 60 내지 61, 또는 내지 62, 또는 내지 63, 또는 내지 64, 또는 내지 65, 또는 내지 66, 또는 내지 67, 또는 내지 68, 또는

내지 69, 또는 내지 70, 또는 내지 71, 또는 내지 72, 또는 내지 73, 또는 내지 74, 또는 내지 75, 또는 내지 76, 또는 내지 77, 또는 내지 78, 또는 내지 79; 상기 에피토프는 하기 서열번호에서 선택되는 상이한 아미노산 서열을 가질 수 있음; 서열번호: 81 내지 142; 서열번호: 81 내지 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 또는 111; 서열번호: 81 내지 105; 서열번호: 99, 100, 92, 93, 101, 103, 104, 105 및 98; 서열번호: 112 내지 142; 서열번호: 112 내지 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141 또는 142; 서열번호: 112 내지 134; 서열번호: 121, 124, 126, 127, 130, 131, 132, 133 및 134; 서열번호: 130, 121, 131, 124, 134, 126; 서열번호: 435-449; 또는 하기 서열번호를 제외한 이들 서열 군 중 임의의 것으로부터 선택됨; 서열번호: 12, 32, 19 및/또는 39, 및/또는 서열번호: 21, 41, 23 및/또는 43 및/또는 서열번호: 172, 177, 195 및/또는 203, 및/또는 서열번호: 1, 41 및/또는 197, 및/또는 서열번호: 4, 44 및/또는 201, 및/또는 서열번호: 1, 4, 44, 197 및/또는 201, 및/또는 서열번호: 1, 41, 197, 184 및/또는 212, 및/또는 서열번호: 3, 43 및/또는 200, 및/또는 서열번호: 3, 43, 200, 7 및/또는 47, 및/또는 서열번호: 10, 50 및/또는 220, 및/또는 서열번호: 24, 64 및/또는 202, 및/또는 서열번호: 6, 46 및/또는 209, 및/또는 서열번호: 182, 210, 185 및/또는 213, 및/또는 서열번호: 14, 54, 225 및 226, 및/또는 서열번호: 190, 218, 11, 51 및/또는 219, 및/또는 서열번호: 12, 224 및/또는 52, 및/또는 서열번호: 192, 227 및/또는 228, 및/또는 서열번호: 17, 229, 230 및/또는 57, 및/또는 서열번호: 21, 252, 61 및/또는 253, 및/또는 서열번호: 23, 63 및/또는 256, 및/또는 서열번호: 21, 252, 61, 253, 23, 63 및/또는 256, 및/또는 서열번호: 237 및/또는 238, 및/또는 서열번호: 26 및/또는 240, 및/또는 서열번호: 242, 244, 263 및/또는 265, 및/또는 서열번호: 29, 69 및/또는 259, 및/또는 서열번호: 24, 64 및/또는 255, 및/또는 서열번호: 236, 257 및/또는 258, 및/또는 서열번호: 27, 67, 241 및/또는 262, 및/또는 서열번호: 252, 249 및/또는 264, 및/또는 서열번호: 35, 250 및/또는 75, 및/또는 서열번호: 252, 249, 264, 35, 250 및/또는 75, 및/또는 서열번호: 36, 266 및/또는 76, 및/또는 서열번호: 36, 266, 76, 39 및/또는 79, 및/또는 서열번호: 38, 268 및/또는 78, 및/또는 서열번호: 38, 268, 78, 246 및/또는 270, 및/또는 서열번호: 245, 269, 및/또는 248, 및/또는 서열번호: 245, 269, 248, 40 및/또는 80, 및/또는 서열번호: 272, 302, 281 및/또는 311, 및/또는 서열번호: 276, 306, 300 및/또는 330, 및/또는 서열번호: 276, 306, 289 및/또는 319, 및/또는 서열번호: 277, 307, 283 및/또는 313, 및/또는 서열번호: 277, 307, 290 및/또는 320, 및/또는 서열번호: 282, 312, 297 및/또는 327, 또는 상기 에피토프는 하기 서열번호의 하나 또는 그이상의 항원에서 서로 50-60개 아미노산 내에 있는 본원에 개시된 서열의 임의의 다른조합을 가질 수 있음; 서열번호: 143 내지 158 및 347 내지 351; 및/또는 서열번호: 18, 19 및/또는 20 및/또는 서열번호: 34 내지 40; 및/또는 12% 또는 13% 또는 14% 또는 17.6% 또는 17.8% 또는 18% 또는 20% 또는 21% 또는 22% 또는 22.2% 또는 24% 또는 25% 또는 27% 또는 28% 또는 30% 또는 31% 또는 31.5% 또는 32% 또는 32.5% 또는 35% 이하의 N%*B% 값을 갖는 표 17, 20, 및/또는 23에 나타난 펩타이드에 상응하는 서열번호. 일부 경우 펩타이드의 패널은 서열번호 130, 121, 131, 124, 134, 126 및/또는 서열번호 435 내지 449의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 하나 또는 그 이상의 폴리펩타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0118] 일부 경우, 본 발명은 임의의 둘 또는 그 이상의 상술한 펩타이드 그룹 또는 펩타이드의 패널을 제공한다. 예를 들어, 패널은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 그 이상의 펩타이드를 포함한다. 일부 경우, 패널은 서열번호 99, 100, 92, 93, 101, 103, 104, 105 및 98의 아미노산 서열의 전부 또는 임의의 조합 또는 서열번호 121, 124, 126, 127, 130, 131, 132, 133 및 134의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 펩타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 경우에, 패널은 서열번호: 130, 121, 131, 124, 134, 126 및/또는 서열번호 435 내지 449의 아미노산 서열의 전부 또는 임의의 조합을 포함하거나 이로 이루어지는 펩타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0119] *약제학적 조성물, 치료방법 및 투여 방식*

[0120] 본 발명의 일 양태는 유효 성분으로서 하나 또는 그이상의 폴리펩타이드를 갖는 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조성물, 키트 또는 폴리펩타이드 패널에 관한 것이다. 이들은 대상에 면역반응을 유도하거나, 치료하는 것, 백신접종을 하는 것(vaccinating) 또는 면역요법을 제공하는 방법에 사용하기 위한 것일 수 있으며, 약제학적 조성물은 백신 또는 면역치료 조성물 일 수 있다. 이러한 치료는 대상에 대한 치료의 모든 유효성분 폴리펩타이드를 함께 포함하는 하나 또는 그 이상의 폴리펩타이드 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 다수의(multiple) 폴리펩타이드 또는 약제학 조성물은 함께 또는 순차적으로 투여될 수 있다, 예를 들어, 모든 제약 조성물 또는 폴리펩타이드는 1년 또는 6 개월 또는 3개월 또는 60 일 또는 50 일 또는 40 일 또는 30 일의 기간

내에 대상에게 투여 될 수 있다.

- [0121] 본원에서 사용된 용어 "유효 성분(active ingredient)"은 면역반응을 유도하기 위한 폴리펩타이드를 지칭하며, 대상에게 투여 후 생체 내(인 비보)에서 생성된 백신 또는 면역요법 조성물의 폴리펩타이드 생성물을 포함할 수 있다. DNA 또는 RNA 면역요법 조성물의 경우, 폴리펩타이드는 조성물이 투여되는 대상의 세포에 의해 생체 내에서 생성될 수 있다. 세포-기반 조성물의 경우, 폴리펩타이드는 조성물의 세포에 의해 처리 및/또는 제시될 수 있다. 예를 들어, 자가(autologous) 수지상 세포 또는 항원제시 세포는 폴리펩타이드로 펄스되거나(pulsed) 폴리펩타이드를 암호화하는 발현 컨스트럭트(expression construct)를 포함한다. 약제학적 조성물은 폴리뉴클레오타이드 (polynucleotide) 또는 하나 또는 그 이상의 활성 성분 폴리펩타이드를 암호화하는 세포를 포함할 수 있다.
- [0122] 조성물/키트는 임의의 PEPI를 포함하지 않는 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 희석제(diluent), 담체(carrier), 또는 보존제(preservative) 및/또는 추가 폴리펩타이드를 임의로 추가로 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 조작되거나(engineered) 자연적으로 발생하지 않을 수 있다. 키트는 하나 또는 그 이상의 유효 성분 펩타이드를 각각 함유하는 하나 또는 그 이상의 개별 용기(container)를 포함할 수 있다. 조성물/키트는 암과 같은 개인의 질병을 예방(prevent), 진단(diagnose), 완화(alleviate), 치료(treat) 또는 치유(cure)하기 위한 개인화된 의약품 일 수 있다.
- [0123] 본원에 기재된 면역원성 또는 약제학적 조성물 또는 키트는 하나 또는 그 이상의 면역원성 펩타이드 외에 약학적으로 허용되는 부형제(excipient), 담체, 희석제, 버퍼(buffer), 안정제(stabiliser), 보존제, 애주번트(adjuvant) 또는 당업자에게 잘 알려진 기타 물질을 포함할 수 있다. 이러한 물질은 바람직하게는 비 독성이고 바람직하게는 유효 성분(들)의 약제학적 활성을 방해하지 않는다. 약제학적 담체 또는 희석제는 예를 들어 수용액일 수 있다. 담체 또는 다른 물질의 정확한 성질(precise nature)은 투여 경로(예를 들어 경구, 정맥, 피부 또는 피하, 코, 근육, 피내 및 복강 투여)에 따라 달라질 수 있다.
- [0124] 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 "약제학적으로 허용되는 담체"를 포함할 수 있다. 이들은 전형적으로 단백질, 당류(saccharides), 폴리락트산(poly-lactic acids), 폴리글리콜산(polyglycolic acids), 폴리머릭(polymeric) 아미노산, 아미노산 공중합체, 수크로오스(sucrose) (Paoletti et al., 2001, Vaccine, 19:2118), 트레할로스(trehalose) (WO 00/56365), 유당 및 지질 응집체(예: 오일 방울(oil droplets) 또는 리포솜(liposomes)). 이러한 담체는 당업자에게 잘 알려져 있다. 약제학적 조성물은 또한 물, 식염수, 글리세롤 등과 같은 희석제를 함유 할 수 있다. 또한, 습윤제 또는 유화제, pH 버퍼 물질 등과 같은 보조 물질이 존재할 수 있다. 무균 발열원이 없는 인산염 버퍼 생리식염수가 대표적인 담체이다(Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, ISBN:0683306472).
- [0125] 본 발명의 약제학적 조성물은 동결건조되거나 수성 형태(aqueous form)일 수 있다, 예를 들어 수용액 또는 현탁액 일 수 있다. 이러한 유형의 액체 제제(Liquid formulations)는 조성물이 수성 매질(aqueous medium)에서 재구성(reconstitution) 할 필요없이 포장된 형태로 직접 투여할 수 있으므로 주사에 이상적이다. 약제학적 조성물은 바이알(vials)로 제공될 수 있거나 또는 미리 충전된 주사기로 제공될 수 있다. 주사기는 바늘과 함께 또는 바늘없이 공급될 수 있다. 주사기는 단일 용량을 포함하는 반면, 바이알은 단일 용량 또는 다수의(multiple) 용량을 포함할 수 있다.
- [0126] 본 발명의 액체 제제는 또한 동결 건조된 형태로부터 다른 약제로 재구성하는데 적합하다. 약제학적 조성물이 그러한 즉석 재구성에 사용되는 경우, 본 발명은 주사전에 바이알의 내용물이 재구성하는데 사용되는 주사기의 내용물과 함께 하나의 미리 충전된 주사기 및 하나의 바이알을 포함할 수 있거나 또는 2개의 바이알을 포함할 수 있는 키트를 제공한다.
- [0127] 본 발명의 약제학적 조성물은 다수의(multiple) 투여 포맷(multiple dose format)으로 포장될 때 항균제(antimicrobial)를 포함 할 수 있다. 항균제로는 2-페녹시에탄올(2-phenoxyethanol) 또는 파라벤(parabens)(메틸, 에틸, 프로필 파라벤)과 같은 것이 사용될 수 있다. 임의의 보존제는 바람직하게는 낮은 수준으로 존재한다. 보존제는 외인성으로 첨가될 수 있고 및/또는 조성물을 형성하기 위해 혼합되는 벌크 항원의 성분일 수 있다(예를 들어, 페르투시스(pertussis) 항원에서 보존제로 존재).
- [0128] 본 발명의 약제학적 조성물은 세정제(detergent)를 포함할 수 있다, 예를 들어 트윈(Tween, 폴리솔베이트, polysorbate), DMSO(디메틸설폭사이드, dimethyl sulfoxide), DMF(디메틸포름아미드, dimethylformamide). 세정제는 일반적으로 낮은 수준으로 존재한다, 예를 들어 <0.01%, 다만 높은 수준으로 사용될 수 있다, 예를 들어

0.01 - 50% 이다.

- [0129] 본 발명의 약제학적 조성물은 나트륨 염(예를 들어, 염화나트륨) 및 용액 중의 유리 포스페이트 이온(free phosphate ion)(예를 들어, 포스페이트 버퍼를 사용)을 포함할 수 있다.
- [0130] 특정 실시예에서, 약제학적 조성물은 펩타이드를 항원제시세포로 전달하거나 안정성을 증가시키기 위해 적합한 비히클(vehicle)에 캡슐화 될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 다양한 비히클이 본 발명의 약제학적 조성물을 전달하기에 적합하다. 적합하게 구조화된 유체 전달 시스템의 비 제한적인 예는 나노입자(nanoparticles), 리포좀(liposomes), 마이크로에멀전(microemulsions), 미셀(micelles), 덴드리머(dendrimer) 및 다른 인지질 함유 시스템을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물을 전달 비히클에 혼입하는 방법은 당업계에 공지되어 있다.
- [0131] 조성물의 면역원성을 증가시키기 위해, 약리학적(pharmacological) 조성물은 하나 또는 그 이상의 애주번트(adjuvant) 및/또는 사이토카인(cytokine)을 포함할 수 있다.
- [0132] 적합한 애주번트(adjuvant)는 수산화 알루미늄 또는 인산 알루미늄과 같은 알루미늄 염을 포함하지만, 칼슘, 철 또는 아연의 염일 수 있거나 또는 아실화 티로신 또는 아실화 당의 불용성 현탁액 일 수 있거나, 또는 양이온 또는 음이온적으로 유도된 당류, 폴리포스파젠(polyphosphazenes), 생분해성 미세구체(biodegradable microsphere), 모노포스포릴 지질 A(MPL) (monophosphoryl lipid A), 지질 A 유도체(예를 들어, 독성 감소의), 3-O-탈 아실화 MPL[3D-MPL] (3-O-deacylated MPL), 퀴일 A(quil A), 사포닌, QS21, Freund's 불완전한 애주번트(Difco Laboratories, Detroit, Mich.), Merck 애주번트 65 (Merck and Company, Inc., Rahway, N.J.), AS-2 (Smith-Kline Beecham, Philadelphia, Pa.), CpG 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotides), 생체접착성 및 점막접착성 마이크로입자(bioadhesives and mucoadhesives, microparticles), 리포좀, 폴리옥시에틸렌 에테르 제형(polyoxyethylene ether formulations), 폴리옥시에틸렌 에스테르 제형 (polyoxyethylene ester formulations), 무라밀(muramyl) 펩타이드 또는 이미다조퀴놀론(imidazoquinolone) 화합물(예를 들어, 이미쿠아모드(imiquamod) 및 그의 동족체(homologues))일 수 있다. 본 발명에서 애주번트로 사용하기 적합한 인간 면역조절제(immunomodulator)는 인터루킨(interleukin)(예를 들어, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, 등), 대식세포 콜로니 자극 인자(macrophage colony stimulating factor, M-CSF), 종양 괴사 인자(tumour necrosis factor, TNF), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(granulocyte, macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 또한 애주번트로서 사용될 수 있다.
- [0133] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 몬타나이드(Montanide) ISA-51 (Seppic, Inc., Fairfield, N.J., United States of America), QS-21 (Aquila Biopharmaceuticals, Inc., Lexington, Mass., United States of America), GM-CSF, 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 바실러스 칼메트-게린(bacillus Calmette-Guerin) (BCG), 코리네박테리움 파븀(corynebacterium parvum), 레바미솔(levamisole), 아지메존(azimezone), 이소프리니손(isoprinosone), 다이니트로클로로벤젠(dinitrochlorobenzene) (DNCB), 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanins, KLH), Friends 애주번트 (완전한 및 비완전한), 미네랄 겔 (mineral gels), 수산화 알루미늄(aluminum hydroxide) (Alum), 리조레시틴(lysolecithin), 플루로닉 폴리올(pluronic polyols), 폴리아니온(polyanions), 오일 에멀전, 다이나이트로페놀(dinitrophenol), 디프테리아 독소(diphtheria toxin) (DT)로 이루어진 그룹에서 선택되는 애주번트를 포함한다.
- [0134] 예를 들어, 사이토카인은 TGF- α 및 TGF- β 같은(단, 이에 제한되지는 않음) 형질 전환 성장인자(transforming growth factor, TGF); 인슐린 유사 성장 인자-I 및/또는 인슐린 유사 성장 인자- II; 에리스로포이에틴(erythropoietin, EPO); 골 유도 인자(osteoinductive factor); 인터페론- α , - β , 및 - γ 같은(단, 이에 제한되지는 않음) 인터페론; 대식세포-CSF, 과립구 대식세포-CSF, 과립구-CSF 같은(단, 이에 제한되지는 않음) 콜로니 자극 인자로 이루어지는 그룹에서 선택될 수 있다. 일부 실시예에서, 사이토카인은 NGF- β 같은 신경 성장 인자; 혈소판 성장 인자; TGF- α 및 TGF- β 같은(단, 이에 제한되지는 않음) 형질 전환 성장인자; 인슐린 유사 성장 인자-I 및 인슐린 유사 성장 인자- II; 에리스로포이에틴(erythropoietin, EPO), 골 유도 인자(osteoinductive factor); 인터페론- α , 인터페론- β , 및 인터페론- γ 같은 인터페론; 대식세포-CSF, 과립구 대식세포-CSF, 과립구-CSF 같은 콜로니 자극 인자; IL-1, IL-1.alpha., IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18같은(단, 이에 제한되지는 않음) 인터루킨; LIF; 키트-리간드 또는 FLT-3; 안지오스타틴(angiostatin); 트롬보스폰딘(thrombospondin); 엔도스타틴(endostatin), 종양 괴사 인자; 및 LT로 이루어지는 군에서 선택될 수 있다.
- [0135] 애주번트 또는사이토카인은 1회 용량 당 약 0.01 mg 내지 약 10 mg, 바람직하게는 1회 용량 당 0.2 mg 내지 약

5 mg의 양으로 첨가될 수 있는 것으로 예상된다. 또한(Alternatively), 애주번트 또는 사이토카인은 약 0.01 내지 50 %의 농도, 바람직하게는 약 2 % 내지 30 %의 농도 일 수 있다.

[0136] 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 최종 제품을 생성하기 위해 공지된 기술에 따라 적절한 멸균 조건 하에 본 발명의 펩타이드와 함께 애주번트 및/또는 사이토카인 물리적으로 혼합하여 제조된다.

[0137] 본 발명의 폴리펩타이드 단편의 적합한 조성물 및 투여 방법의 예는 Esseku 및 Adeyeye (2011) 및 Van den Mooter G. (2006)에서 제공된다.

[0138] 백신 및 면역요법 조성물 제조는 일반적으로 Vaccine Design("The subunit and adjuvant approach" (eds Powell M. F. & Newman M. J. (1995)) Plenum Press New York)에 기재되어 있다. 또한 예상되는 리포솜 내에 캡슐화하는 것은 미국 특허 4,235,877, Fullerton에 기재되어 있다.

[0139] 일부 실시예에서, 본원에 개시된 조성물은 핵산 백신으로 제조된다. 일부 실시예에서, 핵산 백신은 DNA 백신이다. 일부 실시예에서, DNA 백신 또는 유전자(gene) 백신은 프로모터(promoter) 및 적절한 전사 및 번역 제어 요소 및 본 발명의 하나 또는 그 이상의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 갖는 플라스미드를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 플라스미드는 또한 인핸스하는(enhance) 서열, 예를 들어, 발현 수준, 세포 내 표적화 또는 프로테아좀성 과정(proteasomal processing)을 인핸스하는 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, DNA 백신은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 바이러스성 벡터(viral vector)를 포함한다. 추가적인 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 생물학적 시료(biological sample)가 면역 반응성을 갖는 것으로 결정된 펩타이드를 암호화하는 하나 또는 그 이상의 핵산을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 조성물은 환자의 적어도 세개의 HLA 클래스 I 분자 및/또는 적어도 세개의 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 능력이 있는 T 세포 에피토프인 단편을 포함하는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 그 이상의 펩타이드를 암호화하는 하나 또는 그 이상의 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 펩타이드는 암에서 발현되는 항원으로부터 유래된다. 일부 실시예에서, DNA 또는 유전자 백신은 또한 백신의 효력을 강화하거나, 면역시스템을 자극하거나 또는 면역억제를 감소시키는 것과 같은 생성된 면역 반응을 조절하는 면역조절분자(immunomodulatory molecules)를 암호화한다. DNA 또는 유전자 백신의 면역원성을 향상시키기 위한 전략에는 항원의 이종 버전(xenogeneic versions)의 암호화, T 세포를 활성화하거나 또는 연관 인식(associative recognition)을 유발하는 분자에 항원의 융합, 바이러스성 벡터에 의한 부스팅(boosting)에 따른 DNA 벡터에 의한 프라이밍(priming) 및 면역조절 분자의 이용이 포함된다. 일부 실시예에서, DNA 백신은 다른 형태들 중에서, 찰과상(abrasion)에 의해 마이크로니들(microneedle)을 통해, 패치(patches)에 의해, 에어로졸 인젝터(aerosol injector), 유전자 총(gene gun), 바늘에 의해 도입된다. 일부 형태에서, DNA 백신은 리포솜 또는 다른 나노바디의 다른형태에 의해 통합된다. 일부 실시예에서, DNA 백신은 트랜스펙션제(transfection agent); 프로타민(protamine); 프로타민 리포솜; 다당류 입자; 양이온성 나노에멀전; 양이온성 중합체; 양이온성 중합체 리포솜; 양이온성 나노입자; 양이온성 지질 및 콜레스테롤 나노입자; 양이온성 지질, 콜레스테롤 및 PEG 나노입자; 덴드리머 나노입자로 이루어진 그룹에서 선택되는 전달 시스템을 포함한다. 일부 실시예에서, DNA 백신은 흡입 또는 섭취로 투여된다. 일부 실시예에서, DNA 백신은 혈액, 흉선, 췌장, 피부, 근육, 종양 또는 다른 부위에 도입된다.

[0140] 일부 실시예에서, 본원에 개시된 조성물은 RNA 백신으로 제조된다. 일부 실시예에서, 상기 RNA는 비 복제 mRNA(non-replicating mRNA) 또는 바이러스 유래의 자가 증폭 RNA(virally derived, self-amplifying RNA)이다. 일부 실시예에서, 상기 비 복제 mRNA는 본원에 개시된 펩타이드를 암호화하고 5' 및 3' 비 번역 영역(untranslated regions, UTRs)을 포함한다. 일부 실시예에서, 바이러스 유래의 자가 증폭 RNA는 본원에 개시된 펩타이드뿐만 아니라 세포내 RNA 증폭 및 풍부한 단백질 발현을 가능하게 하는 바이러스 복제 기구(viral replication machinery)를 암호화한다. 일부 실시예에서, RNA는 개체에 직접 도입된다. 일부 실시예에서, RNA는 화학적으로 합성 또는 in-vitro에서 전사된다. 일부 실시예에서, mRNA는 T7, T3 또는 Sp6 파지 RNA 중합효소를 사용하여 선형 DNA 주형으로부터 합성되고, 합성된 생성물은 본원에 개시된 펩타이드, 플랭킹 UTRs(fanking UTRs), 5' 캡 및 폴리(A) 꼬리를 암호화하는 오픈 리딩 프레임(open reading frame)을 포함한다. 일부 실시예에서, 5' 캡의 다양한 버전은 백신니아 바이러스 캡핑 효소(vaccinia virus capping enzyme)를 사용하거나 또는 합성 캡(synthetic cap) 또는 역 반전 캡 유사체(anti-reverse cap analogues)를 혼입합되는 전사 반응 동안 또는 후에 추가된다. 일부 실시예에서, 폴리(A)꼬리의 최적 길이는 암호화 DNA 주형으로부터 직접 또는 폴리(A) 중합효소를 사용하여 mRNA에 추가된다. RNA는 환자의 적어도 세개의 HLA 클래스 I 및/또는 적어도 세개의 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 능력이 있는 T 세포 에피토프인 단편을 포함하는 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 암호화한다. 일부 실시예에서, 단편은 암에서 발현되는 항원으로부터 유래된다. 일부 실시예에서, RNA는

안정성 및 번역을 향상시키기 위한 신호를 포함한다. 일부 실시예에서, RNA는 또한 면역 자극성 프로파일(immunostimulatory profile)을 변화시키기 위해 반감기 또는 변형된 뉴클레오시드(nucleosides)를 증가시키는 비 천연 뉴클레오타이드(unnatural nucleotides)를 포함한다. 일부 실시예에서, RNA는 다른 형태들 중에서, 찰과상(abrasion)에 의해, 마이크로니들(microneedle)을 통해, 패치(patches)에 의해, 에어로졸 인젝터(aerosol injector), 유전자 총(gene gun), 바늘에 의해 도입된다. 일부 형태에서, RNA 백신은 리포솜 또는 RNA의 세포 흡수를 촉진하고 분해로부터 보호하는 다른 형태의 나노바디에 통합된다. 일부 실시예에서, RNA 백신은 트랜스펙션 제(transfection agent); 프로타민(protamine); 프로타민 리포솜; 다당류 입자; 양이온성 나노에멀전; 양이온성 중합체; 양이온성 중합체 리포솜; 양이온성 나노입자; 양이온성 지질 및 콜레스테롤 나노입자; 양이온성 지질, 콜레스테롤 및 PEG 나노입자; 덴드리머 나노입자; 및/또는 네이키드 mRNA(naked mRNA); in-vivo 전기천공법을 갖는 네이키드 mRNA; 프로타민-복합체 mRNA; 양으로 하전된 수중유(oil-in-water) 양이온성 나노에멀전과 관련된 mRNA; 화학적으로 변형된 덴드리머 및 폴리에틸렌글리콜 지질과 복합체화된 mRNA; PEG-지질 나노입자에서의 프로타민-복합체 mRNA; 폴리에틸렌이민(polyethylenimine, PEI)과 같은 양이온성 중합체 관련된 mRNA; PEI 같은 양이온성 중합체 및 지질 성분과 관련된 mRNA; 다당류(예를 들어, 키토산) 입자 및 겔과 관련된 mRNA; 양이온성 지질 나노입자[예를 들어, 1,2 디올레오일옥시 3 트리메틸암모늄프로판(1,2 dioleoyloxy 3 trimethylammoniumpropane, DOTAP) 또는 디올레오일포스파티딜에탄올아민(dioleoylphosphatidylethanolamine, DOPE) 지질]에서의 mRNA; 양이온성 지질 및 콜레스테롤과 복합체화된 mRNA; 또는 양이온성 지질, 콜레스테롤 및 PEG-지질과 복합체화된 mRNA. 일부 실시예에서, RNA 백신은 흡입 또는 섭취로 투여된다. 일부 실시예에서, RNA 백신은 혈액, 흉선, 췌장, 피부, 근육, 종양 또는 다른 부위에 및/또는 피내, 근육내, 피하, 비강내, 결절내, 정맥내, 비강내, 종양내 또는 다른 전달 경로에 의해 도입된다.

[0141] 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고 뉴클레오타이드 성분은 네이키드 뉴클레오타이드 서열일 수 있거나 또는 양이온성 지질, 중합체 또는 표적화 시스템과 조합될 수 있다. 그들은 사용가능한 기술로 전달될 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드는 바늘 주사, 바람직하게는 피내, 피하 또는 근육내 주사에 의해 도입될 수 있다. 또한(Alternatively), 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드는 입자 매개 유전자 전달(particle-mediated gene delivery)과 같은 전달 장치(delivery device)를 사용하여 피부를 가로질러 직접 전달될 수 있다. 폴리 뉴클레오타이드 또는 올리고 뉴클레오타이드는, 예를 들어 비강내, 경구 또는 직장 내 투여에 의해, 피부 또는 점막 표면에 국소적으로 투여될 수 있다.

[0142] 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 콘스트럭트의 섭취는 몇몇 공지된 트랜스펙션 기술(예를 들어 트랜스펙션 제의 사용을 포함하는)에 의해 향상될 수 있다. 상기 트랜스펙션 제의 예시는 양이온성 제, 예를 들어 인산 칼슘(calcium phosphate) 및 DEAE-덱스트란(DEAE-Dextran) 및 리포펙턴트(lipofectants), 예를 들어 리포펙탐(lipofectam) 및 트랜스펙탐(transfectam),을 포함한다. 투여될 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드의 1 회 용량은 변경될 수 있다.

[0143] 투여는 전형적으로 "예방적 유효량(prophylactically effective amount)" 또는 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"(경우에 따라, 비록 예방이 치료로 간주될 수 있지만)에 있으며, 이는 임상적 반응 또는 개인에게 임상적 이점에 대한 결과를 나타내기에 충분함, 예를 들어 질병 또는 상태(disease or condition)의 발병을 예방 또는 지연시키거나, 하나 또는 그 이상의 증상을 개선하거나, 경감을 연장 또는 유도하거나, 재발 또는 재발을 지연시키기 위한 유효량이다.

[0144] 1회 용량은 다양한 파라미터, 특히 사용되는 물질; 치료될 개인의 연령, 체중 및 상태; 투여경로; 및 필요한 요법에 의해 결정될 수 있다. 각 1회 용량에서 항원의 양은 면역반응을 유도하는 양으로서 선택된다. 의사는 특정 개인의 필요한 투여경로 및 투여량을 결정할 수 있다. 용량은 단일 용량으로 제공되거나 또는 다수의(multiple) 용량으로 제공될 수 있으며, 예를 들어 규칙적인 간격으로, 예를 들어 2, 3 또는 4 회의 용량으로 투여될 수 있다. 전형적으로 펩타이드, 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드는 전형적으로 입자 매개 전달에서는 1 pg 내지 1 mg, 보다 전형적으로 1 pg 내지 10 µg 및 다른 경로에서는 1 µg 내지 1 mg, 보다 전형적으로 1 내지 100 µg, 보다 전형적으로 5 내지 50 µg. 일반적으로, 각각의 용량은 0.01 내지 3 mg의 항원을 포함할 것으로 예상된다. 특정 백신에 대한 최적량은 대상에서 면역 반응의 관찰을 포함하는 연구에 의해 확인될 수 있다.

[0145] 상기 언급한 기술과 프로토콜의 예는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, pub. Lippincott, Williams & Wilkins.에서 확인할 수 있다.

[0146] 본 발명에 따른 일부 경우에, 하나 이상의 펩타이드 또는 펩타이드의 조성물이 투여된다. 둘 또는 그 이상의 약

제학적 조성물은 함께/동시에 및/또는 상이한 시간 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 약제학적 조성물 세트 및 그 용도를 포함한다. 상이한 펩타이드, 선택적으로 표적 상이한 항원의 조합의 사용은 종양의 유전적 이질성 및 개인의 HLA 이질성의 문제를 극복하기 위해 중요하다. 본 발명의 펩타이드의 조합은 백신 접종에 의한 임상적 이점을 경험할 수 있는 개인의 그룹을 확장한다. 하나의 용법의 사용하기 위해 제조된 본 발명의 펩타이드의 다수의(multiple) 약제학적 조성물은 약(drug) 제품으로 정의할 수 있다.

[0147] 투여 경로는 비강내, 경구, 피하, 피내 및 근육 내를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 피하 투여가 특히 바람직하다. 피하 투여는 예를 들어 복부, 상완 또는 허벅지의 측면 및 전방, 등의 견갑골 영역 또는 상부 복배의 불기 부분 (upper ventrodorsal gluteal area)에 의한 것일 수 있다.

[0148] 본 발명의 조성물은 하나 또는 그 이상의 용량뿐만 아니라 다른 투여 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 이러한 다른 경로는 피내, 정맥내, 혈관내, 동맥내, 복강내, 척수강내, 기관내, 심장내, 소엽내, 골수내, 폐내 및 질내를 포함한다. 원하는 치료기간에 따라, 본 발명에 따른 조성물은 1회 또는 수회, 예를 들어 수개월 또는 수년 동안 월 단위로 및 상이한 투여량으로, 또한 간헐적으로 투여될 수 있다.

[0149] 경구 투여용 고형 제형(Solid dosage forms)은 캡슐제, 정제, 캐플릿, 환제, 산제, 펠릿 및 과립제를 포함한다. 이러한 고형 제형에서, 유효 성분은 일반적으로 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합되며, 이는 상술한 예에서 상세히 설명되어 있다. 경구 제제는 수성 현탁액, 엘릭시르 또는 시럽으로 투여될 수 있다. 이들을 위해, 유효 성분은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제 및 원한다면 유효제 및/또는 현탁제 뿐만 아니라 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 글리세린 및 이들의 조합물과 조합될 수 있다.

[0150] 본 발명의 하나 또는 그 이상의 조성물은 투여될 수 있거나, 또는 본 발명에 따른 치료 방법 및 용도는 단독 또는 다른 약제학적 조성물 및 치료제와 조합(예를 들어 화학요법 및/또는 면역요법 및/또는 백신)하여 투여될 수 있다. 다른 치료 조성물 또는 치료는 예를 들어 본 발명에서 언급된 하나 또는 그이상의 것일 수 있으며, 본 발명의 조성물 또는 치료와 동시 또는 순차적(전 또는 후에)으로 투여될 수 있다.

[0151] 일부 경우에 치료는 체크포인트 차단 요법(checkpoint blockade therapy), 공동자극 항체(co-stimulatory antibodies), 화학요법 및/또는 방사선 요법, 표적 요법 또는 단일 클론 항체 요법과 조합하여 투여될 수 있다. 화학요법은 백신 접종에 의해 유도되는 세포독성 T 세포에 의해 종양이 사멸되도록 감작한다는(sensitize) 것이 입증되었다 (Ramakrishnan *et al.* *J Clin Invest.* 2010; 120(4):1111-1124). 체크포인트 억제제의 예는 CTLA-4 억제제, 이필리무맙(Ipilimumab) 및 프로그래밍된 세포 사멸-1/프로그래밍된 세포 사멸 리간드-1(PD-1/PD-L1) 신호 억제제, 니보루맙(Nivolumab), 펄브로리주맙(Pembrolizumab), 아테졸리주맙(Atezolizumab) 및 더발루맙(Durvalumab)이다. 화학요법제의 예는 질소 머스타드(nitrogen mustards), 예컨대 메클로레타민(mechlorethamine) (HN2), 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 멜팔란(melphalan, L-살코리신(L-sarcosine)) 및 크로람부실(chlorambucil),을 포함하는 알킬화 제(alkylating agents); 안트라사이클린(anthracyclines); 에포틸론(epothilones); 카르무스틴(carmustine) (BCNU), 로무스틴(lomustine) (CCNU), 세무스틴(semustine) (methyl-CCNU) 및 스트렙토조신(streptozotocin) (streptozotocin) 같은 니트로소우레아(nitrosoureas); 데카바진(decarbazine) (DTIC; dimethyltriazenoimidazole-carboxamide) 같은 트리아젠(triazenes); 헥사메칠멜라민(hexamethylmelamine), 티오테파(thiotepa) 같은 에틸렌이민(ethylenimines)/메틸멜라민(methylmelamines); 부숴판(busulfan) 같은 알킬 설포네이트(alkyl sulfonates); 메토트렉세이트(methotrexate, (아메토프테린, amethopterin))같은 폴산 유사체(folic acid analogues)를 포함하는 항대사물질(Antimetabolites); 플루오로우라실[fluorouracil, (5-플루오로우라실, 5-fluorouracil; 5-FU)], 플록수리딘[floxuridine (플루오로데옥시우리딘, fluorodeoxyuridine; FUdR)] 및 시타라빈[cytarabine, 사이토신 아라비노사이드, cytosine arabinoside]같은 알킬화제(alkylating agents), 항대사물질(antimetabolites), 피리미딘 유사체(pyrimidine analogs); 메르캅토프린[mercaptopyrimidine, (6-메르캅토프린, 6-mercaptopurine; 6-MP)], 티오구아닌[thioguanine, (6-티오구아닌, 6-thioguanine; TG)] 및 펜토스타틴[pentostatin (2'-데옥시코포르마이신, 2'-deoxycoformycin)]같은 퓨린 유사체(purine analogues) 및 관계된 억제제; 에피도도필로톡신(epidophyllotoxins); L-아스파라기나제(L-asparaginase)같은 효소; IFN α , IL-2, G-CSF 및 GM-CSF같은 생물학적 반응 조절제(biological response modifiers); 시스플라틴(cisplatin, cis-DDP), 옥살리플라틴(oxaliplatin) 및 카보플라틴(carboplatin)같은 백금 배위 복합체(platinum coordination complexes); 마이토잔트론(mitoxantrone) 및 안트라사이클린(anthracycline)같은 안트라센디온(anthracenediones); 하이드록시우레아(hydroxyurea)같은 대체 우레아(substituted urea); 프로카바진[procarbazine, (N-메틸히드라진, N-methylhydrazine, MIH)] 및 프로카바진(procarbazine)을 포함하는 메틸히드라진 유도체(methylhydrazine derivatives); 미토탄(mitotane, o,p'-DDD) 및 아미노글루테티미드

(aminoglutethimide)같은 부신피질 억제제(adrenocortical suppressants); 탁솔(taxol) 및 유사체/유도체; 프레드니손(prednisone) 및 등가물(equivalents) 같은 아드레노코르티코스테로이드 길항제(adrenocorticosteroid antagonists), 덱사메타손(dexamethasone) 및 아미노글루티미드(aminoglutethimide), 하이드록시프로게스테론 카프로에이트(hydroxyprogesterone caproate)같은 프로게스틴(progestin), 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate) 및 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate), 디에틸stil베스트롤(diethylstilbestrol) 및 에티닐 에스트라디올 등가물(ethinyl estradiol equivalents) 같은 에스트로겐(estrogen), 타목시펜(tamoxifen) 같은 안티에스트로겐(antiestrogen), 테스토스테론 프로피오네이트(testosterone propionate) 및 플루옥시메스테론/등가물(fluxymesterone/equivalents) 포함하는 안드로겐(androgens), 플루타미드(flutamide) 같은 안티안드로겐(antiandrogens), 플루타미드같은 성선자극호르몬 방출 호르몬 유사체(gonadotropin-releasing hormone analogs) 및 류프로라이드(leuprolide) 및 비 스테로이드성 안티안드로겐(non-steroidal antiandrogens)을 포함하는 호르몬 및 작용제(agonists)/길항제(antagonists); 빈블라스틴(vinblastine, VLB) 및 빈크리스틴(vincristine) 같은 빈카 알칼로이드(vinca alkaloids), 에토포사이드(etoposide) 및 테니포사이드(teniposide)같은 에피포도필로톡신(epipodophyllotoxins), 닥티노마이신[dactinomycin (악티노마이신 D, actinomycin D)], 다우노루비신[daunorubicin (다우노마이신, daunomycin; 루비도마이신, rubidomycin)], 독소루비신(doxorubicin), 블레오마이신(bleomycin), 플리카마이신[plicamycin (미트라마이신, mithramycin)] 및 미토마이신[mitomycin (미토마이신 C, mitomycin C)]같은 항생제(antibiotics), L-아스파라기나제(L-asparaginase)같은 효소 및 인터페론 알펜놈(interferon alphenomes)같은 생물학적 반응 조절제(biological response modifiers)을 포함하는 천연 제품을 포함한다.

[0152] 일부 경우에는 치료 방법은 예방접종 방법 또는 면역요법을 제공하는 방법이다. 본원에서 사용된 "면역요법"은 개체에서 면역반응을 유도하거나 향상시킴으로써 질병 또는 상태의 예방 또는 치료이다. 특정 실시예에서, 면역요법은 T 세포 반응을 유발하기 위해 개인에게 하나 또는 그 이상의 약(drug)을 투여하는 것을 포함하는 요법을 지칭한다. 특정 실시예에서, 면역요법은 세포 표면에 클래스 I HLA과 결합하는 하나 또는 그 이상의 PEPI를 나타내는 세포를 인식하고 사멸시키기 위한 T 세포 반응을 유도하기 위해 개인에게 하나 또는 그 이상의 PEPI를 포함하는 폴리펩타이드의 투여 또는 발현을 포함하는 요법을 지칭한다. 다른 특정 실시예에서, 면역요법은 하나 또는 그 이상의 PEPI를 세포 표면에 포함하는 종양 관련 항원(TAA) 또는 암 고환 항원(CTAs)과 연관된 종양을 나타내는 세포에 대한 세포독성 T 세포 반응을 유도하기 위해 하나 또는 그 이상의 PEPI를 개인에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시예에서, 면역요법은 세포 표면에 클래스 I HLA과 결합하는 하나 또는 그 이상의 PEPI를 나타내는 질병에 걸린 세포를 인식하고 사멸시키는 세포독성 T 세포에 대한 공동 자극을 제공하기 위해 T 도움 반응을 유도하는 개인의 클래스 II HLA에 의해 제시되는 하나 또는 그 이상의 PEPI를 포함하는 폴리펩타이드의 투여 또는 발현을 포함하는 요법을 지칭한다. 또 다른 특정 실시예에서, 면역요법은 표적 세포를 사멸시키기 위해 기존의 T 세포를 재활성화시키는 개인에게 하나 또는 그 이상의 약물의 투여를 포함하는 요법을 지칭한다. 세포 독성 T 세포 반응을 하나 또는 그 이상의 PEPI를 나타내는 세포를 제거하여 개인의 임상 상태를 개선할 것이라는 이론이다. 예를 들어, 면역요법은 세포 내 병원체 기반 질병 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0153] 일부 경우에, 본 발명은 암의 치료 또는 고형 종양의 치료에 관한 것이다. 일부 경우, 상기 치료는 유방암, 난소암 또는 결장직장암(colorectal cancer)의 치료이다. 다른 경우에, 치료는 본원에 기술된 펩타이드의 항원과 연관된 표적 종양을 발현하는 임의의 다른 암 또는 고형 종양에 대한 치료이거나, 또는 대상에서 일부 또는 높은 퍼센트로 발현되는 표적 폴리펩타이드 항원에 관한 임의의 암에 대한 치료일 수 있다. 치료는 임의의 세포, 조직 또는 기관의 암(cancer) 또는 악성(malignant) 또는 양성(benign) 종양의 치료일 수 있다. 암은 전이될 수도 있고 아닐 수도 있다. 암의 예로는 암종(carcinomas), 육종(sarcomas), 림프종(lymphomas), 백혈병(leukemia), 생식세포종(germ cell tumor) 또는 블라스토마(blastomas)가 있다. 암은 호르몬 관련 또는 의존적 암(예를 들어, 에스트로겐 또는 안드로겐 관련 암)일 수 있거나 아닐 수도 있다.

[0154] 폴리펩타이드 및 환자의 선택

[0155] 특정 폴리펩타이드 항원 및 백신접종 및 면역요법에 일반적으로 사용되는 항원으로부터 유래된 특히 짧은 펩타이드는 인간 대상체의 일부에서만 면역반응을 유도한다. 본 발명의 폴리펩타이드는 일반적인 집단에서 높은 비율로 면역반응을 유도하도록 특이적으로 선택되지만, HLA 유전자형 이질성으로 인해 모든 개체에서 효과적이지 않을 수 있다. HLA 유전자형 집단 이질성은 본원에 기술된 백신에 대한 면역 또는 임상 반응율이 상이한 인간 하위 집단간에 다를 것이라는 것을 의미한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 백신은 특정 또는 표적 하위 집단, 예를 들어 아시아인 집단 또는 베트남인, 중국인, 및/또는 일본인 집단을 치료를 위한 사용에 이용되는 것이다.

- [0156] 본 발명은 또한 본발명의 펩타이드를 포함하는 억제학적 조성물의 투여에 대해 세포독성 T 세포 반응을 가질 가능성이 인간 대상을 확인하는 방법을 제공하거나 또는 대상이 세포독성 T 세포 반응을 가질 가능성을 예측하는 방법을 제공한다.
- [0157] 본원에서 제공되는 바와 같이, 개체의 다수의(multiple) HLA에 의한 T 세포 에피토프 제시는 일반적으로 T 세포 반응을 유발하기 위해 필요하다. 본 발명자들에 의해 결정된 바와 같이, 주어진 폴리펩타이드에 대한 세포 독성 T 세포 반응의 최선의 예측인자(predictor)는 개체의 셋 또는 그 이상의 HLA 클래스 I (≥ 1 PEPI3+)에 의해 제시되는 적어도 하나의 T 세포 에피토프의 존재이다. 따라서, 대상의 적어도 3개의 HLA에 결합할 수 있는 능력이 있는 하나 또는 그 이상의 T 세포 에피토프의 억제학적 조성물의 유효성분 펩타이드내의 존재는 억제학적 조성물의 투여에 대한 세포독성 T세포 반응을 갖는 대상에 대해 예측할 수 있다. 대상은 면역반응자(immune responder)일 가능성이 있다.
- [0158] 일부 경우에, 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프는 서열번호 1 내지 40, 또는 서열번호: 1 내지 40, 172 내지 194, 234 내지 250 및 272 내지 301중에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는다. 다른 경우에, T 세포 에피토프는 억제학적 조성물의 하나 또는 그 이상의 펩타이드 내에서 상이한 아미노산 서열을 갖는다.
- [0159] 본 발명자들은 개인의 적어도 세개의 HLA에 결합할 수 있는 적어도 2개의 에피토프의 백신 또는 면역요법 조성물에서의 존재가 임상반응에 대한 예측일수 있다는 사실을 추가로 발견하였다. 즉, 개체가 백신 또는 면역 요법 조성물의 유효 성분 폴리펩타이드 내에 총 ≥ 2 PEPI3+를 가지고, 이러한 PEPI3+가 실제로 개체에서 발현되는 항원서열로부터 유래된 경우(예를 들어, 개인의 표적 종양 세포는 표적 종양 관련 항원을 발현한다), 개체는 임상 반응자(즉, 임상적으로 관련된 면역 반응자)일 가능성이 있다.
- [0160] 따라서, 본 발명의 일부 양태는 본원에 따른 치료 방법에 대한 임상 반응을 가질 가능성이 있는 대상을 확인하는 방법 또는 대상이 임상적 반응을 가질 가능성을 예측하는 방법에 관한 것이다. 본원에 사용된 "임상 반응" 또는 "임상적 이점"은 질병 또는 상태 발병의 예방 또는 지연, 하나 또는 그 이상의 증상의 개선(amelioration), 경감을 연장 또는 유도, 재발(relapse) 또는 재발(recurrence) 또는 악화(deterioration)의 지연 또는 대상의 질병 상태의 다른 개선 또는 안정화될 수 있다. 조건이 부합한다면, "임상 반응"은 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) 지침에 의해 정의된 "질병 제어(disease control)" 또는 "객관적인 반응(objective response)"과 관련될 수 있다.
- [0161] 일부 실시예에서 방법은 암에 의해 발현되는 SPAG9, AKAP-4, BORIS, NY-SAR-35, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, PRAME, MAGE-A9, HOM-TES-85, TSP50, EpCAM, CAGE1, FBXO39, MAGE-A8 및 MAGE-A6에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 암 관련 항원을 결정하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 암 관련 항원의 발현은 당 업계에 공지된 방법을 사용하여 대상으로부터 얻은 시료, 예를 들어 종양생검,에서 검출될 수 있다.
- [0162] 본 발명자들은 백신 또는 면역요법 조성물이 환자의 암 또는 종양 세포에 의해 발현되는 항원을 표적으로 하는 것(HLA 제한 에피토프) 또는 그 항원의 표적 서열이 환자의 HLA 클래스 I에 결합할 수 있는 것으로 충분하지 않다는 것을 발견하였다. 조성물은 표적 항원을 발현하고 및 표적 항원의 단일 T 세포 에피토프에 결합하는 3 개 또는 그 이상의 HLA 클래스 I을 갖는 상기 두 조건을 모두 만족하는 환자에서만 효과적 일 수 있다. 또한, 상술한 바와 같이, 환자의 적어도 3개의 HLA에 결합할수 있는 적어도 2개의 에피토프는 임상적으로 관련된 면역 반응을 유도하기 위해 필요하다.
- [0163] 따라서, 상기 방법은 억제학적 조성물의 유효 성분 펩타이드가 a) 상술한 바와 같이 결정되는 대상의 암 세포에 의해 발현되는 암 관련 항원의 단편 b) 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프, 인 둘 또는 그 이상의 상이한 아미노산 서열을 포함하는 것으로 결정하는 단계를 추가적으로 포함한다.
- [0164] 일부 경우에, 대상의 적어도 세개의 HLA 클래스 I에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프는 서열 번호 1 내지 40, 또는 서열 번호: 1 내지 40, 172 내지 194, 234 내지 250 및 272 내지 301 중에서 어느 하나인 아미노산 서열을 갖는다. 다른 경우에 T 세포 에피토프는 억제학적 조성물의 하나 또는 그 이상의 펩타이드 내에서 상이한 서열을 가질 수 있다.
- [0165] 일부 경우에, 대상이 본원에 기재된 것과 같은 펩타이드 백신 또는 면역 요법 조성물에 대한 임상적 반응을 가질 가능성은 표적항원이 대상의 암 또는 종양 세포에서 발현되는 것인지 및/또는 대상의 HLA 클래스 I 유전자형을 결정하는 것이 없는 것인지 알 필요 없이 결정된다. 질환에서의 공지된 항원 발현 빈도 (예를 들어, 유방암 또는 결장직장암(colorectal cancer)과 같은 종양 유형에서 MAGE-A3) 및/또는 표적 집단(예를 들어, 민족 집단,

일반 집단, 질병에 걸린 집단)에서의 대상의 HLA 클래스 I 및 클래스 II 유전자형에 대한 공지된 빈도가 대신 사용될 수 있다. 게다가, 본원에서 확인되고 기재된 바와 같이, 질환에서 다수의(multiple) 빈번하게 발현된 표적 항원에서 집단에 걸쳐 가장 빈번하게 제시된 PEPI를 표적화하는 펩타이드(BestEPI)를 조합함으로써, 높은 비율의 환자에게 효과적인 암 백신 요법을 설계하는 것이 가능하다. 그러나, 임상 반응을 가질 가능성이 가장 높은 환자를 사전 선택하기 위해 본원에 기재된 동반 진단(companion diagnostic) 방법을 사용하는 것은 치료한 환자 사이에서 임상 반응율(clinical response rates)을 증가시킬 것이다.

[0166] 대상이 치료에 의해 반응할 가능성은 (i) 유효 성분 폴리펩타이드에서 더 많은 다수의(multiple) HLA 결합 PEPI의 존재; (ii) 보다 많은 표적 폴리펩타이드 항원에서 PEPI의 존재; 및 (iii) 대상 또는 대상의 질환 세포에서 표적 폴리펩타이드 항원의 발현에 의해 증가한다. 일부 경우에 대상의 표적 폴리펩타이드 항원의 발현이 공지될 수 있다, 이는 예를 들어 만약 표적 폴리펩타이드 항원이 대상으로부터 수득한 시료내에 있는 경우이다. 다른 경우, 특정 대상, 또는 특정 대상의 질병 세포, 특정 표적 폴리펩타이드 항원 또는 표적 폴리펩타이드 항원의 조합의 (과)발현의 확률은 예를 들어, 유방암, 결장직장암(colorectal cancer) 또는 난소암에서의 항원의 발현 확률과 같은 집단 발현 빈도 데이터에 의해 결정될 수 있다. 집단 발현 빈도 데이터는 대상- 및/또는 질환-일치 집단 또는 치료의도(intent-to-treat) 집단과 관련될 수 있다. 예를 들어, 특정 암 또는 특정 암(예를 들어 유방암)을 갖는 대상에서 특정 암 관련 항원의 발현 빈도 또는 확률은 종양에서 항원을 검출(예를 들어, 유방암 종양 시료)함으로써 결정될 수 있다. 일부 경우에, 그러한 발현 빈도는 공개된 수치 및 과학 출판물(scientific publications)로부터 결정될 수 있다. 일부 경우에 본 발명의 방법은 관련 집단에서 관련 표적 폴리펩타이드 항원의 발현 빈도를 결정하는 단계를 포함한다.

[0167] 개별 인간 대상 및 인간 대상 집단에서 백신의 활성/효과를 예측하기 위한 다양한 약역학(pharmacodynamic) 바이오마커가 개시된다. 이들 바이오마커는 보다 효과적인 백신 개발을 촉진하고 개발 비용을 감소시키며 상이한 조성물을 평가 및 비교하는데 사용될 수 있다. 예시적인 바이오마커는 다음과 같다.

[0168] **AG95 - 백신의 효능:** 특정 종양 유형이 95% 확률로 발현하는 암 백신에서의 항원의 수. AG95는 백신의 효능을 나타내는 지표이며 백신 항원의 면역원성과 무관하다. AG95는 종양 항원 발현을 데이터로부터 계산된다. 이러한 데이터는 리뷰된 과학 저널에 발표된 실험에서 얻을 수 있다. 기술적으로, AG95는 백신에서 항원의 이항분포로부터 결정되며, 가능한 모든 변이 및 발현율을 고려한다.

[0169] **PEPI3+ 카운트 - 대상에서 백신의 면역원성:** 백신 유래 PEPI3+ 는 개인의 적어도 3개 이상의 3 HLA에 결합하고 T 세포 반응을 유도하는 개인 에피토프이다. 완전한 4 자리 HLA 유전자형이 알려진 대상에서 PEPI3+ 테스트를 사용하여 PEPI3+는 결정될 수 있다.

[0170] **AP 카운트: 대상에서 백신의 항원성(antigenicity):** PEPI3+가 있는 백신 항원의 수. 백신은 질병 세포에 의해 발현된 표적 폴리펩타이드 항원으로부터의 서열을 포함한다. AP 카운트는 PEPI3+를 함유하는 백신의 항원 수이고, AP 카운트는 대상에서 T 세포 반응을 유도할 수 있는 백신의 항원수를 나타낸다. AP 카운트는 대상의 HLA 유전자형에만 의존하고 대상의 질환, 연령 및 약물과 무관하기 때문에 대상의 백신-항원 특이적 T 세포 반응을 특성화한다. 정확한 값은 0(항원에 의해 제시되는 PEPI 없음)과 최대 항원 수(모든 항원에 PEPI 있음)사이이다.

[0171] **AP 50: 집단에서 백신의 항원성:** 집단에서 PEPI를 가진 평균 백신 항원 수. AP50은 집단 내 대상의 HLA 유전자형에 의존하기 때문에 주어진 집단에서 백신-항원 특이적 T 세포 반응의 특성 규명에 적합하다.

[0172] **AGP 카운트 - 대상에서 백신의 유효성:** PEPI를 가진 종양에서 발현된 백신 항원의 수. AGP 카운트는 백신이 T 세포 반응을 인식하고 유도하는(표적에 적중) 종양 항원의 수를 나타낸다. AGP 카운트는 대상의 종양에서 백신 항원 발현을 및 대상의 HLA 유전자형에 의존한다. 정확한 값은 0(발현된 항원에 의해 제시된 PEPI 없음)과 최대 항원수(모든 항원이 PEPI를 발현하고 제시함)사이이다.

[0173] **AGP 50 - 집단에서 암백신의 유효성:** 집단에서 PEPI(즉, AGP)로 표시된 종양에서 발현된 평균 백신 항원수. AGP50은 백신에 의해 유도된 T 세포 반응이 인식할 수 있는 평균 종양 항원 수를 나타낸다. AGP50은 지시된 종양 유형에서 항원의 발현을 및 표적 집단에서 항원의 면역원성에 의존한다. AGP50은 상이한 집단에서 백신의 유효성을 평가할 수 있으며 같은 집단내에서 상이한 백신을 비교하는데 사용할 수 있다. AGP50의 계산은 발현된 백신 항원에 대한 대상에서의 PEPI3+의 발생에 의해 발현이 가중되는 것을 제외하고는 AG50에 사용된 것과 유사하다. 각각의 대상이 각각의 백신 항원으로부터 PEPI를 갖는 이론적 집단에서, AGP 50은 AP50과 동일할 것이다. 어떤 대상도 임의의 백신항원으로부터 PEPI를 갖지 않는 다른 이론적 집단에서, AGP50은 0 일 것이다. 일반적으로, 다음 기재는 유효하다: $0 \leq AGP50 \leq AG50$.

- [0174] **mAGP - 가능성 반응자(likely responder)의 선택을 위한 후보 바이오마커:** 표시된 종양에서 발현된 다수의(multiple) 항원에 대해 T 세포 반응을 유도할 암 백신 가능성도. mAGP는 종양에서 백신-항원의 발현율 및 대상에서 백신 유래 PEPI의 존재로부터 계산된다. 기술적으로 AGP 분포를 기초하여, mAGP는 다수의(multiple) AGP(≥ 2 AGP)의 확률의 합이다.
- [0175] 상술한 예측 결과는 대상의 치료에 관한 의사의 결정을 알리는데 사용될 수 있다. 따라서, 일부 경우에 본 발명의 방법은 본원에 기재된 바와 같은 치료에 대한 T 세포 반응 및/또는 임상적 반응을 갖거나 가질 것으로 예측하고, 상기 방법은 인간 대상에 대한 치료를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 미리 정의된 수의 표적 폴리펩타이드 항원, 선택적으로 상기 표적 폴리펩타이드 항원이 발현되는(될 것으로 예상 되는),을 표적으로 하는 반응의 가능성이 미리 결정된 임계(threshold)를 초과하는 경우 대상은 치료를 위해 선택된다. 일부 경우에 표적 폴리펩타이드 항원 또는 에피토프의 수는 2개이다. 일부 경우에, 표적 폴리펩타이드 항원 또는 에피토프의 수는 3,4,5,6,7,8,9 또는 10이다. 방법은 인간 대상에 상기 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 또한(Alternatively), 방법은 대상이 면역 반응 및/또는 임상 반응을 갖지 않을 것으로 예측할 수 있고 대상에 대한 상이한 치료를 선택하는 단계를 추가적으로 포함한다.
- [0176] 본 발명의 추가 실시예 - (1)
- [0177] 1. 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 112 내지 142 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0178] 2. 항목 1의 약제학적 조성물로서, 2개 또는 그 이상의 펩타이드, 2개 또는 그 이상의 펩타이드, 4개 또는 그 이상의 펩타이드, 5개 또는 그 이상의 펩타이드, 6개 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 것인 약제학적 조성물.
- [0179] 3. 항목 1의 약제학적 조성물로서, 2개의 펩타이드를 포함하며, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 121 및 124의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인 약제학적 조성물.
- [0180] 4. 항목 1의 약제학적 조성물로서, 4개의 펩타이드를 포함하며, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 126, 130, 131, 및 134의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인 약제학적 조성물.
- [0181] 5. 항목 1의 약제학적 조성물로서, 6개의 펩타이드를 포함하며, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 121, 124, 126, 130, 131, 및 134의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인 약제학적 조성물.
- [0182] 6. 항목 5의 약제학적 조성물로서, TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBX039, SURVIVIN, MAGE-A8, 및 MAGE-A6에서 선택되는 항원의 단편을 포함하는 적어도 하나의 추가 펩타이드를 추가적으로 포함하는 것인 약제학적 조성물.
- [0183] 7. 항목 5의 약제학적 조성물로서 하나 또는 그 이상의 추가 펩타이드를 추가적으로 포함하며, 상기 추가 펩타이드는 서열번호 112 내지 120, 122, 123, 125, 127 내지 129, 132, 133, 및 135 내지 142 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 하나 또는 그 이상의 각각의 추가 펩타이드인 것인 약제학적 조성물.
- [0184] 8. 항목 1의 약제학적 조성물로서, 약제학적으로 허용되는 애주번트, 희석제, 담체, 보존제 또는 이들의 조합을 추가적으로 포함하는 것인 약제학적 조성물.
- [0185] 9. 항목 8의 약제학적 조성물로서, 상기 애주번트는 몬타나이드(Montanide) ISA-51, QS-21, GM-CSF, 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 바실러스 칼메트-게린(bacillus Calmette-Guerin) (BCG), 코리네박테리움 파븀(corynebacterium parvum), 레바미솔(levamisole), 아지메존(azimezone), 이소프리니손(isoprinisone), 다이니트로클로로벤젠(dinitrochlorobenezene) (DNCB), 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanins, KLH), Freunds 애주번트 (완전한 및 비완전한), 미네랄 겔(mineral gels), 수산화 알루미늄(aluminum hydroxide) (Alum), 리조레스친(lysolecithin), 플루로닉 폴리올(pluronic polyols), 폴리아니온(polyanions), 오일 에멀전, 다이나이트로페놀(dinitrophenol), 디프테리아 독소(diphtheria toxin) (DT) 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 약제학적 조성물.
- [0186] 10. 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 암호화하는 하나 또는 그 이상의 핵산 분자를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 112 내지 142 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인 약제학적 조성물.
- [0187] 11. 항목 1에 따른 약제학적 조성물의 투여에 대한 임상 반응을 가질 가능성이 있는 암에 걸린 인간 대상을 확인하는 및 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계를 포함하는 것인 방법:

- [0188] (i) 대상의 HLA 유전자형을 결정하는 대상의 생물학적 시료를 분석하는 단계;
- [0189] (ii) 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프인 둘 또는 그 이상의 서열을 포함하는 약제학적 조성물을 결정하는 단계;
- [0190] (iii) 대상의 종양이 약제학적 조성물의 투여에 임상 반응을 가질 대상의 가능성을 확인하기 위해, 각각의 항원에 대한 집단 발현 데이터를 사용하여 단계(ii)에서 확인된 T 세포 에피토프에 상응하는 하나 또는 그 이상의 항원을 발현하는 확률을 결정하는 단계; 및
- [0191] (iv) 확인된 대상에 항목 1의 조성물을 투여하는 단계.
- [0192] 12. 항목 11의 방법으로서, 상기 대상은 결장직장암(colorectal cancer)에 걸린 것인, 방법.
- [0193] 13. 항목 11의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 2개 또는 그 이상의 펩타이드, 3개 또는 그 이상의 펩타이드, 4개 또는 그 이상의 펩타이드, 5개 또는 그 이상의 펩타이드, 또는 6개 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0194] 14. 항목 11의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 2개의 펩타이드를 포함하는 것으로, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 121 및 124의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 방법.
- [0195] 15. 항목 11의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 4개의 펩타이드를 포함하는 것으로, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 126, 130, 131 및 134의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 방법.
- [0196] 16. 항목 11의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 6개의 펩타이드를 포함하는 것으로, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 121, 124, 126, 130, 131, 및 134의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 방법.
- [0197] 17. 항목 11의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 TSP50, EpCAM, SPAG9, CAGE1, FBX039, SURVIVIN, MAGE-A8, 및 MAGE-A6에서 선택되는 항원의 단편을 포함하는 적어도 하나의 추가 펩타이드를 추가적으로 포함하는 것인, 방법.
- [0198] 18. 항목 11의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 추가 펩타이드를 추가적으로 포함하는 것으로, 상기 하나 또는 그 이상의 추가 펩타이드는 서열번호 112 내지 120, 122, 123, 125, 127 내지 129, 132, 133, 및 135 내지 142 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 방법.
- [0199] 19. 항목 11의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용될 수 있는 애주번트, 희석제, 담체, 보존제 또는 이들의 조합을 추가적으로 포함하는 것인, 방법.
- [0200] 20. 항목 19의 방법으로서, 상기 애주번트는 몬타나이드(Montanide) ISA-51, QS-21, GM-CSF, 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 바실러스 칼메트-게린(bacillus Calmette-Guerin) (BCG), 코리네박테리움 파븀(corynebacterium parvum), 레바미솔(levamisole), 아지메존(azimezone), 이소프리니손(isoprinosone), 다이니트로클로로벤젠(dinitrochlorobenzene) (DNCB), 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanins, KLH), Freund's 애주번트(완전한 및 비완전한), 미네랄 젤(mineral gels), 수산화 알루미늄(aluminum hydroxide) (Alum), 리조레시틴(lysolecithin), 플루로닉 폴리올(pluronic polyols), 폴리아니온(polyanions), 오일 에멀전, 다이나이트로페놀(dinitrophenol), 디프테리아 독소(diphtheria toxin) (DT) 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 방법.
- [0201] 21. 항목 11의 방법으로서, 확인된 대상에 화학요법제(chemotherapeutic agent), 체크포인트 억제제, 표적요법, 방사선 요법, 다른 면역 요법 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 추가적으로 포함하는 것인, 방법.
- [0202] 22. 항목 13의 방법으로서, 투여단계 이전에 하기 단계를 추가로 포함하는 것인, 방법:
- [0203] (i) 하기의 둘 또는 그 이상의 상이한 아미노산 서열을 포함하는 약제학적 조성물의 셋 또는 그 이상의 펩타이드를 결정하기 위해 대상으로부터 수득한 종양 시료를 분석하는 단계
- [0204] a. 단계 (i)에서 결정된 바와 같이 대상의 암 세포에 의해 발현된 암 관련 항원의 단편; 및
- [0205] b. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프; 및
- [0206] (ii) 치료 방법에 대해 임상 반응을 가질 가능성이 있는 대상을 확인하는(confirming) 단계.
- [0207] 본 발명의 추가 embodiments - (2)

- [0208] **유방 앞**
- [0209] 1. 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 81 내지 111 및 435 내지 449 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0210] 2. 항목 1의 약제학적 조성물로서, 2개 또는 그 이상의 펩타이드, 2개 또는 그 이상의 펩타이드, 4개 또는 그 이상의 펩타이드, 5개 또는 그 이상의 펩타이드, 6개 또는 그 이상의 펩타이드, 7개 또는 그 이상의 펩타이드, 8개 또는 그 이상의 펩타이드, 9개 또는 그 이상의 펩타이드, 10개 또는 그 이상의 펩타이드, 11개 또는 그 이상의 펩타이드, 12개 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0211] 3. 항목 1의 약제학적 조성물로서, 9개의 펩타이드를 포함하며, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 92, 93, 98, 99 내지 101 및 103 내지 105의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0212] 4. 항목 1의 약제학적 조성물로서, PIWIL-2, AKAP-4, EpCAM, BORIS, HIWI, SPAG9, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOF-2, PRAME, NY-SAR-35, MAGE-A9, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, HOM-TES-85 및 NY-ESO-1에서 선택되는 항원의 단편을 포함하는 적어도 하나의 추가 펩타이드를 추가적으로 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0213] 5. 항목 4의 약제학적 조성물로서, 상기 항원의 단편은 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 184 중 어느 하나에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0214] 6. 항목 4의 약제학적 조성물로서, 상기 항원의 단편은 서열번호 41 내지 60 및 195 내지 233 중 어느 하나에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0215] 7. 항목 1의 약제학적 조성물로서, 약제학적으로 허용되는 애주번트, 희석제, 담체, 보존제 또는 이들의 조합을 추가적으로 포함하는 것인 약제학적 조성물.
- [0216] 8. 항목 7의 약제학적 조성물로서 상기 애주번트는 몬타나이드(Montanide) ISA-51, QS-21, GM-CSF, 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 바실러스 칼메트-게린(bacillus Calmette-Guerin) (BCG), 코리네박테리움 파움(corynebacterium parvum), 레바미솔(levamisole), 아지메존(azimezone), 이소프리니손(isoprinosone), 다이니트로클로로벤젠(dinitrochlorobenzene) (DNCB), 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanins, KLH), Freund's 애주번트(완전한 및 비완전한), 미네랄 겔(mineral gels), 수산화 알루미늄(aluminum hydroxide) (Alum), 리조레스친(lysolecithin), 플루로닉 폴리올(pluronic polyols), 폴리아니온(polyanions), 오일 에멀전, 다이나이트로페놀(dinitrophenol), 디프테리아 독소(diphtheria toxin) (DT), 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 약제학적 조성물.
- [0217] 9. 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 암호화하는 하나 또는 그 이상의 핵산 분자를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 81 내지 111 및 435 내지 449 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0218] 10. 항목 9의 약제학적 조성물로서, 상기 하나 또는 그 이상의 핵산 분자는 2개 또는 그 이상의 펩타이드, 3개 또는 그 이상의 펩타이드, 4개 또는 그 이상의 펩타이드, 5개 또는 그 이상의 펩타이드, 6개 또는 그 이상의 펩타이드, 7개 또는 그 이상의 펩타이드, 8개 또는 그 이상의 펩타이드, 9개 또는 그 이상의 펩타이드, 10개 또는 그 이상의 펩타이드, 11개 또는 그 이상의 펩타이드, 12개 또는 그 이상의 펩타이드를 암호화하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0219] 11. 항목 9의 약제학적 조성물로서, 상기 하나 또는 그 이상의 핵산 분자는 9개의 펩타이드를 암호화하는 것으로, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 92, 93, 98, 99 내지 101 및 103 내지 105의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0220] 12. 항목 9의 약제학적 조성물로서, 상기 하나 또는 그 이상의 핵산 분자는 PIWIL-2, AKAP-4, EpCAM, BORIS, HIWI, SPAG9, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOF-2, PRAME, NY-SAR-35, MAGE-A9, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, HOM-TES-85 및 NY-ESO-1에서 선택되는 항원의 단편을 포함하는 적어도 하나의 추가 펩타이드를 암호화하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0221] 13. 항목 12의 약제학적 조성물로서, 상기 항원의 단편은 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0222] 14. 항목 12의 약제학적 조성물로서, 상기 항원의 단편은 서열번호 41 내지 60 및 195 내지 233 중 어느 하나로

부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

- [0223] 15. 항목 9의 약제학적 조성물로서, 약제학적으로 허용되는 애주번트, 희석제, 담체, 보존제 또는 이들의 조합을 추가적으로 포함하는 것인 약제학적 조성물.
- [0224] 16. 항목 15의 약제학적 조성물로서 상기 애주번트는 몬타나이드(Montanide) ISA-51, QS-21, GM-CSF, 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 바실러스 칼메트-게린(bacillus Calmette-Guerin) (BCG), 코리네박테리움 파븀(corynebacterium parvum), 레바미솔(levamisole), 아지메존(azimezone), 이소프리니손(isoprinisone), 다이니트로클로로벤젠(dinitrochlorobenzene) (DNCB), 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanins, KLH), Freund's 애주번트(완전한 및 비완전한), 미네랄 겔(mineral gels), 수산화 알루미늄(aluminum hydroxide) (Alum), 리조레스친(lysolecithin), 플루로닉 폴리올(pluronic polyols), 폴리아니온(polyanions), 오일 에멀전, 다이나이트로페놀(dinitrophenol), 디프테리아 독소(diphtheria toxin) (DT), 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 약제학적 조성물.
- [0225] 17. 항목 1에 따른 약제학적 조성물의 투여에 대한 임상 반응을 가질 가능성이 있는 암에 걸린 대상을 치료하는 및 확인하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계를 포함하는 것인 방법:
- [0226] (i) 대상의 HLA 유전자형을 결정하는 대상의 생물학적 시료를 분석하는 단계;
- [0227] (ii) 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프인 둘 또는 그 이상의 서열을 포함하는 약제학적 조성물을 결정하는 단계;
- [0228] (iii) 약제학적 조성물의 투여에 임상 반응을 가질 대상의 가능도를 확인하기 위해, 각각의 항원에 대한 집단 발현 데이터를 사용하여 단계(ii)에서 확인된 T 세포 에피토프에 상응하는 하나 또는 그 이상의 항원을 대상의 종양이 발현하는 확률을 결정하는 단계; 및
- [0229] (iv) 확인된 대상에 항목 1의 조성물을 투여하는 단계.
- [0230] 18. 항목 17의 방법으로서, 상기 대상은 유방암에 걸린 것인, 방법.
- [0231] 19. 항목 17의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 2개 또는 그 이상의 펩타이드, 3개 또는 그 이상의 펩타이드, 4개 또는 그 이상의 펩타이드, 5개 또는 그 이상의 펩타이드, 6개 또는 그 이상의 펩타이드, 7개 또는 그 이상의 펩타이드, 8개 또는 그 이상의 펩타이드, 9개 또는 그 이상의 펩타이드, 10개 또는 그 이상의 펩타이드, 11개 또는 그 이상의 펩타이드, 12개 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 것인, 방법.
- [0232] 20. 항목 17의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 9개의 펩타이드를 포함하는 것으로, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 92, 93, 98, 99 내지 101 및 103 내지 105의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 방법.
- [0233] 21. 항목 17의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 PIWIL-2, AKAP-4, EpCAM, BORIS, HIWI, SPAG9, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOXF-2, PRAME, NY-SAR-35, MAGE-A9, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, HOM-TES-85 및 NY-ESO-1에서 선택되는 항원의 단편을 포함하는 적어도 하나의 추가 펩타이드를 포함하는 것을 추가적으로 포함하는 것인, 방법.
- [0234] 22. 항목 21의 방법으로서, 상기 항원의 단편은 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법.
- [0235] 23. 항목 21의 방법으로서, 상기 항원의 단편은 서열번호 41 내지 60 및 195 내지 233 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법.
- [0236] 24. 항목 17의 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 애주번트, 희석제, 담체, 보존제 또는 이들의 조합을 추가적으로 포함하는 것인, 방법.
- [0237] 25. 항목 24의 방법으로서, 상기 애주번트는 몬타나이드(Montanide) ISA-51, QS-21, GM-CSF, 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 바실러스 칼메트-게린(bacillus Calmette-Guerin) (BCG), 코리네박테리움 파븀(corynebacterium parvum), 레바미솔(levamisole), 아지메존(azimezone), 이소프리니손(isoprinisone), 다이니트로클로로벤젠(dinitrochlorobenzene) (DNCB), 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanins, KLH), Freund's 애주번트(완전한 및 비완전한), 미네랄 겔(mineral gels), 수산화 알루미늄(aluminum hydroxide) (Alum), 리조레스친(lysolecithin), 플루로닉 폴리올(pluronic polyols), 폴리아니온(polyanions), 오일 에멀전, 다이나이트로페놀(dinitrophenol), 디프테리아 독소(diphtheria toxin) (DT) 및 이들의 조합으로

로 이루어지는 그룹에서 선택되는 것인, 방법.

- [0238] 26. 항목 17의 방법으로서, 확인된 대상에 화학요법제(chemotherapeutic agent), 체크포인트 억제제, 표적 요법, 방사선 요법, 다른 면역 요법 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 추가적으로 포함하는 것인, 방법.
- [0239] 27. 항목 17의 방법으로서, 투여단계 이전에 하기 단계를 추가로 포함하는 것인, 방법:
- [0240] (iii) 하기의 둘 또는 그 이상의 상이한 아미노산 서열을 포함하는 억제학적 조성물의 셋 또는 그 이상의 펩타이드를 결정하기 위해 대상으로부터 수득한 중앙 시료를 분석하는 단계
- [0241] a. 단계 (i)에서 결정된 바와 같이 대상의 암 세포에 의해 발현된 암 관련 항원의 단편; 및
- [0242] b. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프; 및
- [0243] (iv) 치료 방법에 대해 임상 반응을 가질 가능성이 있는 대상을 확인하는(confirming) 단계.
- [0244] 28. 항목 1에 따른 억제학적 조성물의 투여에 면역 반응을 가질 가능성이 있는 암에 걸린 인간 대상을 확인하는 및 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계를 포함하는 것인, 방법:
- [0245] (i) 대상의 HLA 유전자형을 결정하는 대상의 생물학적 시료를 분석하는 단계;
- [0246] (ii) 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프인 하나 또는 그 이상의 서열을 포함하는 억제학적 조성물을 결정하는 단계;
- [0247] (iii) 확인된 대상에 항목1의 조성물을 투여하는 단계.
- [0248] 29.
- [0249] a. 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 제 1 억제학적 조성물로서, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 81 내지 111 및 435 내지 449 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 억제학적 조성물; 및
- [0250] b. 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 제 2 상이한 억제학적 조성물로서, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 81 내지 111 및 435 내지 449 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 억제학적 조성물;
- [0251] 을 포함하는 키트.
- [0252] 30. 둘 또는 그 이상의 폴리펩타이드를 발현하는 핵산 분자를 포함하는 억제학적 조성물로서, 각각의 폴리펩타이드는 PIWIL-2, AKAP-4, EpCAM, BORIS, HIWI, SPAG9, PLU-1, TSGA10, ODF-4, SP17, RHOXF-2, PRAME, NY-SAR-35, MAGE-A9, NY-BR-1, SURVIVIN, MAGE-A11, HOM-TES-85 및 NY-ESO-1에서 선택되는 항원의 단편의 최대(up to) 50개의 연속 아미노산(consecutive amino acid) 포함하며, 상기 각각의 단편을 서열번호 1 내지 20, 24 및 172 내지 194 중 어느 하나로부터 선택되는 다른 아미노산 서열을 포함하는 것인, 억제학적 조성물.
- [0253] 31. 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 억제학적 조성물로서, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 332 내지 346 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 억제학적 조성물.
- [0254] 32. 항목 31의 억제학적 조성물로서, 2개 또는 그 이상의 펩타이드, 3개 또는 그 이상의 펩타이드, 4개 또는 그 이상의 펩타이드, 5개 또는 그 이상의 펩타이드, 6개 또는 그 이상의 펩타이드, 7개 또는 그 이상의 펩타이드, 8개 또는 그 이상의 펩타이드, 9개 또는 그 이상의 펩타이드, 10개 또는 그 이상의 펩타이드, 11개 또는 그 이상의 펩타이드, 12개 또는 그 이상의 펩타이드, 13개 또는 그 이상의 펩타이드, 14개 또는 그 이상의 펩타이드, 또는 15개 또는 그 이상의 펩타이드 포함하는 것인, 억제학적 조성물.
- [0255] 33. 항목 31의 억제학적 조성물로서, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 332 내지 346의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 억제학적 조성물.
- [0256] 34. 항목 31의 억제학적 조성물로서, PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN, 및 AKAP-3에서 선택되는 항원의 단편을 포함하는 적어도 하나의 추가 펩타이드를 추가적으로 포함하는 것인, 억제학적 조성물.
- [0257] 35. 항목 34의 억제학적 조성물로서, 상기 단편은 서열번호 272 내지 301 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 억제학적 조성물.
- [0258] 36. 항목 34의 억제학적 조성물로서, 상기 단편은 서열번호 302 내지 331 중 어느 하나로부터 선택되는 아미노

산 서열을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

- [0259] 37. 항목 31의 약제학적 조성물로서, 약제학적으로 허용되는 애주번트, 희석제, 담체, 보존제 또는 이들의 조합을 추가적으로 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0260] 38. 항목 37의 약제학적 조성물로서, 상기 애주번트는 몬타나이드(Montanide) ISA-51, QS-21, GM-CSF, 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 바실러스 칼메트-게렌(bacillus Calmette-Guerin) (BCG), 코리네박테리움 파뮴 (corynebacterium parvum), 레바미솔 (levamisole), 아지메존 (azimezone), 이소프리니손 (isoprinisone), 다이니트로클로로벤젠 (dinitrochlorobenzene) (DNCB), 키홀 림펫 헤모시아닌 (keyhole limpet hemocyanins, KLH), Freund's 애주번트 (완전한 및 비완전한), 미네랄 겔 (mineral gels), 수산화 알루미늄(aluminum hydroxide) (Alum), 리조레스친(lysolecithin), 플루로닉 폴리올(pluronic polyols), 폴리아니온(polyanions), 오일 에멀전, 다이나이트로페놀(dinitrophenol), 디프테리아 독소 (diphtheria toxin) (DT), 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 것인, 약제학적 조성물.
- [0261] 39. 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 암호화하는 하나 또는 그 이상의 핵산 분자를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 332 내지 346 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0262] 40. 항목 39의 약제학적 조성물로서, 상기 하나 또는 그 이상의 핵산 분자는 2개 또는 그 이상의 펩타이드, 3개 또는 그 이상의 펩타이드, 4개 또는 그 이상의 펩타이드, 5개 또는 그 이상의 펩타이드, 6개 또는 그 이상의 펩타이드, 7개 또는 그 이상의 펩타이드, 8개 또는 그 이상의 펩타이드, 9개 또는 그 이상의 펩타이드, 10개 또는 그 이상의 펩타이드, 11개 또는 그 이상의 펩타이드, 12개 또는 그 이상의 펩타이드, 13개 또는 그 이상의 펩타이드, 14개 또는 그 이상의 펩타이드, 또는 15개 또는 그 이상의 펩타이드를 암호화 하는것인, 약제학적 조성물.
- [0263] 41. 항목 39의 약제학적 조성물로서, 상기 하나 또는 그 이상의 핵산 분자는 15개의 펩타이드를 암호화하며, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 332 내지 346의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0264] 42. 항목 39의 약제학적 조성물로서, 상기 하나 또는 그 이상의 핵산 분자는 PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN, 및 AKAP-3에서 선택되는 항원의 단편을 포함하는 적어도 하나의 추가 펩타이드를 암호화하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0265] 43. 항목 42의 약제학적 조성물로서, 상기 단편은 서열번호 272 내지 301 중 어느 하나에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0266] 44. 항목 42의 약제학적 조성물로서, 상기 단편은 서열번호 302 내지 331 중 어느 하나에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0267] 45. 항목 39의 약제학적 조성물로서, 약제학적으로 허용되는 애주번트, 희석제, 담체, 보존제 또는 이들의 조합을 추가적으로 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0268] 46. 항목 45의 약제학적 조성물로서, 상기 애주번트는 몬타나이드(Montanide) ISA-51, QS-21, GM-CSF, 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 바실러스 칼메트-게렌(bacillus Calmette-Guerin) (BCG), 코리네박테리움 파뮴 (corynebacterium parvum), 레바미솔 (levamisole), 아지메존 (azimezone), 이소프리니손 (isoprinisone), 다이니트로클로로벤젠 (dinitrochlorobenzene) (DNCB), 키홀 림펫 헤모시아닌 (keyhole limpet hemocyanins, KLH), Freund's 애주번트 (완전한 및 비완전한), 미네랄 겔 (mineral gels), 수산화 알루미늄(aluminum hydroxide) (Alum), 리조레스친(lysolecithin), 플루로닉 폴리올(pluronic polyols), 폴리아니온(polyanions), 오일 에멀전, 다이나이트로페놀(dinitrophenol), 디프테리아 독소 (diphtheria toxin) (DT), 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 것인, 약제학적 조성물.
- [0269] 47. 항목 28에 따른 약제학적 조성물의 투여에 임상 반응을 가질 가능성이 있는 암에 걸린 인간 대상을 확인하는 및 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계를 포함하는 것인, 방법:
- [0270] (i) 대상의 HLA 유전자형을 결정하는 대상의 생물학적 시료를 분석하는 단계;
- [0271] (ii) 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프인 둘 또는 그 이상의 서열을 포함하는 약제학적 조성물을 결정하는 단계;
- [0272] (iii) 약제학적 조성물의 투여에 임상 반응을 가질 대상의 가능도를 확인하기 위해, 각각의 항원에 대한 집단

발현 데이터를 사용하여 단계(ii)에서 확인된 T 세포 에피토프에 상응하는 하나 또는 그 이상의 항원을 대상의 종양이 발현하는 확률을 결정하는 단계; 및

(iv) 확인된 대상에 항목 28의 조성물을 투여하는 단계.

48. 항목 47의 방법으로서, 상기 대상은 난소암에 걸린 것인, 방법.

49. 항목 47의 방법으로서, 상기 억제학적 조성물은 2개 또는 그 이상의 펩타이드, 3개 또는 그 이상의 펩타이드, 4개 또는 그 이상의 펩타이드, 5개 또는 그 이상의 펩타이드, 6개 또는 그 이상의 펩타이드, 7개 또는 그 이상의 펩타이드, 8개 또는 그 이상의 펩타이드, 9개 또는 그 이상의 펩타이드, 10개 또는 그 이상의 펩타이드, 11개 또는 그 이상의 펩타이드, 12개 또는 그 이상의 펩타이드, 13개 또는 그 이상의 펩타이드, 14개 또는 그 이상의 펩타이드, 또는 15개 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 것인, 방법.

50. 항목 47의 방법으로서, 상기 억제학적 조성물은 15개의 펩타이드를 포함하는 것으로, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 332 내지 346의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 방법.

51. 항목 47의 방법으로서, 상기 억제학적 조성물은 PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN, 및 AKAP-3에서 선택되는 항원의 단편을 포함하는 적어도 하나의 추가 펩타이드를 포함하는 것을 추가적으로 포함하는 것인, 방법.

52. 항목 51의 방법으로서, 상기 단편은 서열번호 272 내지 301 중 어느 하나에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법.

53. 항목 51의 방법으로서, 상기 단편은 서열번호 302 내지 331 중 어느 하나에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 방법.

54. 항목 47의 방법으로서, 상기 억제학적 조성물은 억제학적으로 허용되는 애주번트, 희석제, 담체, 보존제 또는 이들의 조합을 추가적으로 포함하는 것인, 방법.

55. 항목 54의 방법으로서 상기 애주번트는 몬타나이드(Montanide) ISA-51, QS-21, GM-CSF, 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 바실러스 칼메트-게린(bacillus Calmette-Guerin) (BCG), 코리넨박테리움 파붐(corynebacterium parvum), 레바미솔(levamisole), 아지메존(azimezone), 이소프리니손(isoprinesone), 다이니트로클로로벤젠(dinitrochlorobenzene) (DNCB), 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanins, KLH), Freund's 애주번트(완전한 및 비완전한), 미네랄 겔(mineral gels), 수산화 알루미늄(aluminum hydroxide) (Alum), 리조레스친(lysolecithin), 플루로닉 폴리올(pluronic polyols), 폴리아니온(polyanions), 오일 에멀전, 다이나이트로페놀(dinitrophenol), 디프테리아 독소(diphtheria toxin) (DT)), 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 것인, 방법.

56. 항목 47의 방법으로서, 확인된 대상에 화학요법제(chemotherapeutic agent), 체크포인트 억제제, 표적요법, 방사선 요법, 다른 면역 요법 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 추가적으로 포함하는 것인, 방법.

57. 항목 47의 방법으로서, 투여단계 이전에 하기 단계를 추가로 포함하는 것인, 방법:

하기의 둘 또는 그 이상의 상이한 아미노산 서열을 포함하는 억제학적 조성물의 셋 또는 그 이상의 펩타이드를 결정하기 위해 대상으로부터 수득한 종양 시료를 분석하는 단계

a. 단계 (i)에서 결정된 바와 같이 대상의 암 세포에 의해 발현된 암 관련 항원의 단편; 및

b. 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프; 및

치료 방법에 대해 임상 반응을 가질 가능성이 있는 대상을 확인하는(confirming) 단계.

58. 항목 31에 따른 억제학적 조성물의 투여에 면역 반응을 가질 가능성이 있는 암에 걸린 인간 대상을 확인하는 및 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계를 포함하는 것인, 방법:

(i) 대상의 HLA 유전자형을 결정하는 대상의 생물학적 시료를 분석하는 단계;

(ii) 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I 분자에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프인 하나 또는 그 이상의 서열을 포함하는 억제학적 조성물을 결정하는 단계;

(iii) 확인된 대상에 항목 31의 조성물을 투여하는 단계.

- [0292] 59. 다음을 포함하는 키트:
- [0293] a. 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 제 1 약제학적 조성물로서, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 332 내지 346 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 약제학적 조성물; 및
- [0294] b. 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하는 제 2 상이한 약제학적 조성물로서, 상기 각각의 펩타이드는 서열번호 332 내지 346 중 어느 하나의 아미노산 서열의 다른 하나를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0295] 60. 둘 또는 그 이상의 폴리펩타이드를 발현하는 핵산 분자를 포함하는 약제학적 조성물로서, 각각의 폴리펩타이드는 PIWIL-4, WT1, EpCAM, BORIS, AKAP-4, OY-TES-1, SP17, PIWIL-2, PIWIL-3, SPAG9, PRAME, HIWI, SURVIVIN, 및 AKAP-3에서 선택되는 항원의 단편의 최대(up to) 50개의 연속 아미노산(consecutive amino acid) 포함하며, 상기 각각의 단편을 서열번호 272 내지 301 중 어느 하나로부터 선택되는 다른 아미노산 서열을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.
- [0296] **실시예**
- [0297] 실시예 1 - HLA-에피토프 결합 예측 과정 및 검증(validation)
- [0298] 특정 HLA와 에피토프(9 mer 펩타이드) 사이의 예측된 결합은 에피토프 예측을 위한 Immune Epitope Database tool(www.iedb.org)을 기반으로 한다.
- [0299] HLA I- 에피토프 예측 과정을 실험실 실험에 의해 결정된 HLA I- 에피토프 쌍과의 비교에 의해 검증하였다. 데이터 세트(dataset)를 리뷰된 출판물 및 공공 면역학적 데이터베이스에 보고된 HLA I- 에피토프 쌍에 의해 편집하였다.
- [0300] 실험적으로 결정된 데이터 세트와의 일치율을 결정하였다(표 2). 데이터 세트의 결합 HLA I- 에피토프 쌍을 93% 확률로 정확하게 예측하였다. 우연히도, 비 결합 HLA I- 에피토프 쌍 또한 93% 확률로 정확하게 예측하였다.

표 2

- [0301] HLA-에피토프 결합 예측 과정의 분석적 특이도(specificity) 및 민감도(sensitivity)

HLA-에피토프 쌍	진 에피토프(True epitopes) (n=327) (바인더 일치, Binder match)	가 에피토프(false epitopes) (n=100) (비 바인더 일치, Non-binder match)
HIV	91% (32)	82% (14)
바이러스(Viral)	100% (35)	100% (11)
종양(Tumor)	90% (172)	94% (32)
기타 (진균(fungi), 세균(bacteria), 등.)	100% (65)	95% (36)
합계	93% (304)	93% (93)

- [0302] 다수의(multiple) HLA 결합 에피토프의 예측의 정확성을 결정하였다. 진양성 및 진음성 예측 모두에 대한 93% 확률 및 가양성 및 가음성 예측에 대한 7%(=100%-93%) 확률을 사용한 분석적 특이도 및 민감도에 기초하여, 사람에 대한 다수의(multiple) HLA 결합 에피토프의 존재 확률을 계산 하였다. 에피토프에 대한 다수의(multiple) HLA 결합 확률은 HLA 결합 에피토프의 수와 최소 실제 결합 수 사이의 관계를 나타낸다. 퍼 PEPI 정의 셋(Per PEPI definition three)은 에피토프에 결합하는 것으로 기대되는 HLA의 최소 수이다(볼드체).

표 3

- [0303] 다수의(multiple) HLA 결합 예측의 정확성

예상 최소 실제 HLA 바인딩 수	에피토프에 결합된 HLA의 예측된 수						
	0	1	2	3	4	5	6
1	35%	95%	100%	100%	100%	100%	100%
2	6%	29%	90%	99%	100%	100%	100%
3	1%	4%	22%	84%	98%	100%	100%
4	0%	0%	2%	16%	78%	96%	99%
5	0%	0%	0%	1%	10%	71%	94%

6	0%	0%	0%	0%	0%	5%	65%
---	----	----	----	----	----	----	-----

- [0304] 검증된 HLA-에피토프 결합 예측 과정은 이하 실시예에서 기재된 모든 HLA-에피토프 결합 쌍을 결정하기 위해 사용되었다.
- [0305] 실시예 2 - 다수의(multiple) HLA에 의한 에피토프 제시는 세포독성 T 림프구(CTL) 반응을 예측한다.
- [0306] 개인의 하나 또는 그 이상의 HLA I에 의한 폴리펩타이드 항원의 하나 또는 그 이상의 에피토프의 제시는 CTL 반응에 대한 예측으로 결정되었다.
- [0307] 본 연구는 71 명의 암환자 및 9 명의 HIV에 감염된 환자 대해 수행된 6개의 임상 시험에 대한 후향적 분석(retrospective analysis)에 의해 수행되었다(표 4)¹⁻⁷. 상기 연구의 환자는 흑색종 환자에서 NY-ESO-1 항원에 대해 CTL을 재활성 시키는 것으로 나타나는 HPV 백신, 3가지 상이한 NY-ESO-1 특이적 암 백신, 하나의 HIV-1 백신 및 CTLA-4 특이적 단일클론 항체(Ipilimumab)를 처치하였다. 이러한 모든 임상 실험에서 백신 접종후 연구 대상의 항원 특이적 CD8+ CTL 반응(면역원성)을 측정하였다. 일부 경우, CTL 반응과 임상 반응 사이에 상관관계(correlation)가 보고되었다.
- [0308] 데이터 이용가능성(data availability) 이외의 다른 이유로 후향적 연구에서 제외된 환자는 없었다. 157 명의 환자 데이터세트 (표 4)는 트레이닝(training) 및 평가 연구를 위한 두개의 독립적인 코호트를 생성하기위해 표준 난수 생성기로 무작위화하였다. 일부 경우에, 코호트는 같은 환자에서 다수의(multiple) 데이터세트를 포함하며, 48명의 환자로부터 76개의 데이터세트의 트레이닝 코호트 및 51명의 환자로부터 81 개의 데이터세트 테스트/밸리데이션(validation) 코호트 결과를 가진다.

표 4

[0309]

임상 시험	면역요법	표적 항원	질병	# 환 자*	# 데이터세 트 (#항원 x #환자)	임상시험에 서 수행된 면역분석**	HLA 유전자형 분석방법	Ref
1	VGX-3100	HPV16-E6 HPV16-E7 HPV18-E6 HPV18-E7 HPV16/18	자궁경부암	17/18	5 x 17	IFN- γ ELISPOT	고 해상도 SBT	1
2	HIVIS 백신	HIV-1 Gag HIV-1 RT	AIDS	9/12	2 x 9	IFN- γ ELISPOT	저-중 해상도 SSO	2
3	rNY-ESO-1	NY-ESO-1	유방 및 난소 암, 흑색종 및 육종	18/18	1 x 18	In vitro 및 Ex vivo IFN- γ ELISPOT	고 해상도 SBT	34
4	이필리무맙(Ipilimumab)	NY-ESO-1	전이성 흑색 종	19/20	1 x 19	T 세포 자극 후의 ICS	저 중 해상도 타이핑, 게노 믹 DNA의 SSP, 고해상도시퀀 싱	5
5	NY-ESO-1f	NY-ESO-1 (91-110)	식도암, 비소 세포폐암, 위 암	10/10	1 x 10	T 세포 자극 후의 ICS	SSO 프로빙 및 게노믹 DNA의 SSP	6
6	NY-ESO-1 오버래핑 펩타이드	NY-ESO-1 (79-173)	식도암 및 폐 암, 악성 흑 색종	7/9	1 x 7	T 세포 자극 후의 ICS	SSO 프로빙 및 게노믹 DNA의 SSP	7
총	6	7		80	157	N/A		
<p>* 임상 시험의 최초 환자 수로부터 후향적 분석에 사용 된 환자 수.</p> <p>** 면역 분석은 항원-특이 적 펩타이드 풀을 사용한 T 세포 자극에 기초하고 상이한 기술에 의해 방출 된 사이토 카인을 정량화한다.</p> <p>CT: 임상시험; SBT: 서열 기반 타이핑; SSO: 서열 특이적 올리고뉴클레오타이드; ICS: 세포내 사이토카인 염색; SSP: 서열 특이적 프라이밍(priming)</p>								

[0310] 트레이닝 데이터세트의 보고된 CTL 반응은 백신 항원의 에피토프(9 mers)의 제한된 프로파일(profile)과 비교하였다. 각 환자의 항원 서열 및 HLA I 유전자형은 공개적으로 이용가능한 단백질 서열 데이터베이스 및 리뷰된 출판물로부터 얻어졌으며 HLA I-에피토프 결합 예측 과정은 환자의 임상 CTL 반응 데이터에 대해 블라인드(blinded)되었다. 각 환자의 적어도 1 (PEPI1+), 또는 적어도 2 (PEPI2+), 또는 적어도 3 (PEPI3+), 또는 적어도 4 (PEPI4+), 또는 적어도 5 (PEPI5+), 또는 모든 6 (PEPI6+) HLA 클래스 I 분자에 결합할 것으로 예측된 각 항원으로부터의 에피토프의 수는 결정되었으며 HLA 바운드(bound) 수는 보고된 CTL 응답에 대한 분류기(classifier)로 사용되었다. 진양성율(민감도) 및 진음성율(특이도)는 개별적으로 각 분류기(HLA 바운드 수)에 의한 트레이닝 데이터세트로부터 결정되었다.

[0311] 각각의 분류기에 대해 ROC 분석을 수행하였다. ROC 곡선에서, 진양성율(민감도)은 상이한 컷오프 지점에 따라 가양성율(1-특이도)의 함수로 도표화 되었다(도 1). ROC 곡선의 각 지점은 특정 결정 임계값(에피토프(PEPI) 카운트)에 상응하는 민감도/특이도 쌍으로 나타난다. ROC 곡선 아래 영역(area under the ROC curve, AUC)는 분류기가 두 진단 그룹(CTL 반응자 또는 비 반응자)을 얼마나 잘 구별할 수 있는지를 측정하는 것이다.

[0312] 분석결과는 뜻밖에도 대상의 다수의(multiple) HLA 클래스 I HLA(PEPI2+, PEPI3+, PEPI4+, PEPI5+, 또는 PEPI6)에 의한 예측된 에피토프의 제시는 모든 경우에 단지 하나 또는 그 이상의 HLA 클래스 I에 의한 에피토프 제시보다 CTL 반응의 더 나은 예측인자인 것으로 밝혀졌다(PEPI1+, AUC = 0.48, 표 5).

표 5

[0313] ROC 분석에 의한 PEPI 바이오마커의 진단 값 결정

분류기	AUC
PEPI1+	0.48
PEPI2+	0.51
PEPI3+	0.65
PEPI4+	0.52
PEPI5+	0.5
PEPI6+	0.5

[0314] 개인의 CTL 반응은 개인의 적어도 3개의 HLA 클래스 I에 의해 제시 될 수 있는 항원의 에피토프를 고려함으로써 가장 잘 예측되었다(PEPI3+, AUC = 0.65, 표 5). 양성 CTL 반응을 가장 잘 예측한 PEPI3+의 임계값 카운트(개인의 3 또는 그 이상의 HLA에 의해 제시되는 항원-특이적 에피토프의 수)는 1이었다(표 6). In other words, 적어도 하나의 항원-유래 에피토프는 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I에 의해 제시되고 (≥ 1 PEPI3+), 항원은 적어도 하나의 CTL 클론을 유발하며, 대상은 가능한 CTL 반응자(likely CTL responder)이다. 가능한 CTL 반응자를 예측하기 위해 ≥ 1 PEPI3+ 임계 값을 사용하는 것은 (“ ≥ 1 PEPI3+ 테스트”) 76 %의 분석 민감도를 제공하였다 (표 12).

표 6

[0315] 트레이닝 데이터세트에서 가능한 CTL 반응자를 예측하기 위한 ≥ 1 PEPI3+ 임계값의 결정

	PEPI3+ 카운트											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
민감도:	0.76	0.60	0.31	0.26	0.14	0.02	0	0	0	0	0	0
1-특이도:	0.59	0.24	0.21	0.15	0.09	0.06	0.06	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03

[0316] 실시예 3 - ≥ 1 PEPI3+ Test의 검증

[0317] 51명의 환자로부터 81개의 데이터세트의 테스트 코호트를 사용하여 ≥ 1 PEPI3+ 임계값을 검증하여 항원-특이적 CTL 반응을 예측 하였다. 테스트 코호트에서 각각의 데이터세트에 대해 ≥ 1 PEPI3+ 임계값이 충족되는지가 결정되었다(개인의 적어도 3 개의 클래스 I HLA에 의해 제시된 적어도 하나의 항원-유래 에피토프). 이를 임상 시험에서 보고된 실험적으로 결정된 CTL 반응과 비교하였다 (표 7).

[0318] 임상 검증은 PEPI3+ 펩타이드가 84 % 확률로 개인에서 CTL 반응을 유도하는 것을 설명한다. 84 %는 PEPI3+ 예측의 분석적 검증에서 결정된 것과 동일한 값으로, 에피토프는 개인의 적어도 3개의 HLA에 결합한다 (표 3). 이러한 데이터는 개인의 PEPI에 의해 면역반응이 유발된다는 강력한 증거를 제공한다.

표 7

[0319] ≥ 1 PEPI3+ 테스트의 진단 성능 특성(Performance characteristic)(n=81)

성능 특성	설명	결과
양성 예측값 Positive predictive value (PPV)	$100\%[A / (A + B)]$ ≥ 1 PEPI3+ 임계값을 충족하는 개인이 면역 요법으로 치료 한 후 항원 특이적 CTL 반응을 보일 가능성도.	84%
민감도 Sensitivity	$100\%[A / (A+C)]$ ≥ 1 PEPI3 + 임계값을 만족하는 면역 요법으로 치료 한 후 항원-특이적 CTL 반응이있는 대상의 비율.	75%
특이도 Specificity	$100\%[D / (B + D)]$ ≥ 1 PEPI3 + 임계값을 만족하지 않는 면역 요법으로 치료 한 후 항원-특이적 CTL 반응이없는 대상의 비율.	55%
음성예측값 (Negative predictive Value) (NPV)	$100\%[D / (C + D)]$ ≥ 1 PEPI3+ 임계값을 충족하지 않는 개인이 면역 요법으로 치료 한 후 항원 특이적 CTL 반응을 보이지 않을 가능성도.	42%
전체 일치율(Overall percent Agreement) (OPA)	$100\%[(A + D) / N]$ 긍정적이든 부정적이든 실험적으로 결정된 결과와 일치하는 ≥ 1 PEPI3+ 임계값을 기반으로 한 예측의 백분율	70%
Fisher's exact (p)		0.01

[0320] ROC 분석은 PEPI3+ 카운트를 컷오프 값으로 사용하여, 분석 정확성을 결정하였다(도 2). AUC 값=0.73. ROC 분석의 경우 AUC 0.7 내지 0.8은 일반적으로 공정한(fair) 진단으로 간주됩니다.

[0321] 적어도 1의 PEPI3+ 카운트는 (≥ 1 PEPI3+) 테스트 데이터세트에서 CTL 반응을 가장 잘 예측하였다 (표 8). 이 결과는 트레이닝 동안 결정된 임계값을 확인하였다 (표 5).

표 8

[0322] 테스트 /벨리데이션 데이터세트에서 가능한 CTL 반응자를 예측하기 위해 ≥ 1 PEPI3+ 임계값 확인(Confirmation).

	PEPI3+ 카운트											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
민감도	0.75	0.52	0.26	0.23	0.15	0.13	0.08	0.05	0	0	0	0
1-특이도:	0.45	0.15	0.05	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0323] 실시예 4 - ≥ 1 PEPI3+ 테스트는 CD8 + CTL 반응성(reactivities)을 예측한다.

[0324] ≥ 1 PEPI3+ 테스트는 펩타이드 항원에 대한 특정 인간 대상의 CTL 반응을 예측하기 위해 이전에 보고된 방법과 비교되었다.

[0325] 상이한 두 임상 시험에서 HPV-16 합성 긴 펩타이드 백신(LPV)을 투여받은 28 명의 자궁 경부암 및 VIN-3 환자의 HLA 유전자형을 DNA 샘플로부터 측정하였다⁸⁸⁹¹⁰. LPV는 HPV-16 바이러스성 종양 단백질 E6 및 E7을 덮는 긴 펩타이드로 이루어진다. LPV의 아미노산 서열은 이들 간행물로부터 얻어졌다. 상기 간행물은 또한 백신의 오버래핑 펩타이드의 풀에 대한 각각의 백신 접종된 환자의 T 세포 반응을 보고한다.

- [0326] 적어도 3 개의 환자 클래스 I HLA (PEPI3+)에 의해 제시된 LPV의 각각의 환자 에피토프 (9 mer)에 대해 확인되었고 펩타이드 풀 사이의 그들의 분포가 결정되었다. 적어도 하나의 PEPI3+ (≥ 1 PEPI3+)를 포함하는 펩타이드는 CTL 반응을 유도하는 것으로 예측되었다. PEPI3+를 포함하지 않는 펩타이드는 CTL 반응을 유도하지 않는 것으로 예측되었다.
- [0327] ≥ 1 PEPI3+ 테스트는 백신 접종 후 측정 된 512 개의 음성 CTL 반응 중 489 개와 40 개의 양성 CTL 반응 중 8 개를 정확하게 예측했습니다 (도 3A). 전체적으로, ≥ 1 PEPI3+ 테스트와 실험적으로 결정된 CD8 + T 세포 반응성 사이의 일치(agreement)는 90 %였다 ($p < 0.001$).
- [0328] 각각의 환자에 대해, 적어도 하나의 환자 클래스 I HLA (≥ 1 PEPI1+, HLA 제한 에피토프 예측, 선행 기술 방법)에 의해 제시된 에피토프의 펩타이드 풀 사이의 분포가 또한 결정되었다. ≥ 1 PEPI1+는 백신 접종 후 측정 된 512 개의 음성 CTL 반응 중 116 개 및 40 개의 양성 CTL 반응 중 37 개를 정확하게 예측 하였다 (도 3B). 전체적으로, HLA 제한 에피토프 예측 (≥ 1 PEPI1+)과 CD8+ T 세포 반응성 사이의 일치는 28 % 였다(유의하지 않음).
- [0329] 실시에 5-HLA 클래스 II 제한 CD4+ 도움 T 세포 에피토프의 예측
- [0330] HPV-16 합성 긴 펩타이드 백신 (LPV)을 접종 받은 28 명의 자궁 경부암 및 VIN-3 환자는 LPV 백신 접종 후 CD4 + T 도움 반응에 대해 2 가지 상이한 임상 시험 (실시에 4에 상세히 기술 된 바와 같이)에서 조사 되었다 (도 4). 최신 기술은(the State of Art tool) 107명 (민감도 78 %)에서 84 개의 긍정적 반응 (사람의 DP 대립 유전자에 대한 펩타이드 풀에 대한 양성 CD4 + T 세포 반응성)을 예측했기 때문에, HLA 클래스 II 제한 에피토프의 예측 민감도는 78 %였다(민감도=78%). 특이도는 31개 중 7개의 음성 반응을 제외할 수 있기 때문에 22 % 였다. 전체적으로, HLA-제한 클래스 II 에피토프 예측과 CD4+ T 세포 반응성 사이의 일치는 66 %로, 이는 통계적으로 유의하지 않았다.
- [0331] 실시에 6 - ≥ 1 PEPI3+ 테스트는 전장 LPV 폴리펩타이드에 대한 T 세포 반응 예측한다.
- [0332] 실시에 4 및 실시에 5와 같은 동일하게 보고된 연구를 사용하여, ≥ 1 PEPI3+ 테스트는 LPV 백신의 전장 E6 및 E7 폴리펩타이드 항원에 대한 환자의 CD8+ 및 CD4+ T 세포 반응을 예측 하는데 사용하였다. 결과는 보고된 실험 적으로 결정된 반응과 비교하였다. 테스트는 양성 CD8+ T 세포 반응성 검사 결과를 가진 15 명의 VIN-3 환자 중 11 명의 CD8+ T 세포 반응성(PEPI3+)(민감도 73 %, PPV 85 %) 및 5 명의 자궁 경부암 환자 중 2 명의 CD8+ T 세포 반응성(PEPI3+)(민감도 40%, PPV 100%)을 정확하게 예측했다. CD4+ T 세포 반응성(PEPI4 +)은 VIN-3 및 자궁 경부암 환자 모두에서 100 % 정확하게 예측되었다 (도 5).
- [0333] 클래스 I 및 클래스 II HLA 제한 PEPI3+ 카운트는 또한 LPV 백신 접종 된 환자에 대한 보고된 임상적 이점과 상관관계가 있는 것으로 관찰되었다. PEPI3+ 카운트가 높은 환자는 3 개월 후에 이미 완전(complete) 또는 부분적인(partial) 반응을 나타냈다.
- [0334] 실시에 7 - 사례 보고
- [0335] pGX3001은 사이에 링커(linker)를 갖는 전장 E6 및 E7 항원을 함유하는 HPV16 기반 DNA 백신이다. pGX3002는 사이에 링커를 갖는 전장 E6 및 E7 항원을 함유하는 HPV18 기반 DNA 백신이다. 2 상 임상 시험은 pGX3001 및 pGX3002 모두로(VGX-3100 백신 접종) 백신 접종을 받은 자궁 경부암에 걸린 17 명의 HPV 감염 환자의 T 세포 반응을 조사한다.
- [0336] 도 5-6은 두명의 예시적인 환자에서(환자 12-11 및 환자 14-5) 두개의 HPV-16 및 HPV-18 항원의 전장 서열내에서 이들 환자의 적어도 하나 (PEPI1+), 적어도 둘 (PEPI2+), 적어도 셋 (PEPI3+), 적어도 넷 (PEPI4+), 적어도 다섯 (PEPI5+), 또는 모든 여섯 (PEPI6) 클래스 I HLA에 의해 제시되는 각 에피토프(9 mer)의 위치를 나타낸다.
- [0337] 환자 12-11은 조합된 백신에 대해 54개의 전체 PEPI1+ 카운트를 가진다(하나 또는 그 이상의 클래스 I HLA에 의해 제시된 54개 에피토프). 환자 14-5는 91개의 PEPI1+ 카운트를 가진다. 따라서 환자 14-5는 4개의 HPV 항원에 관하여 환자 12-11보다 높은 PEPI1+ 카운트를 갖는다. PEPI1+는 환자 12-11 및 14-5의 구별된 백신 항원 특이적 HLA 제한 에피토프를 나타낸다. 오직 27개의 PEPI1+ 만이 두 환자 사이에서 공통되었다.
- [0338] PEPI3+ 카운트에 대해(셋 또는 그 이상의 환자 클래스 I HLA에 의해 제시된 에피토프의 수), 환자 12-11 및 14-5의 결과는 상반되었다. 환자 12-11은 4개의 HPV 16/18 항원 각각에서 적어도 하나의 PEPI3+를 포함하여 9개의 PEPI3+ 카운트를 가졌다. 환자 14-5는 0개의 PEPI3+ 카운트를 가졌다.

- [0339] 상기 두 환자의 보고된 면역반응은 PEPI3+ 카운트에 일치하고, PEPI1+ 카운트에는 일치하지 않는다. 환자 14-5가 백신의 4 가지 항원 중 어느 것에도 면역 반응을 일으키지 않는 동안, 환자 12-11은 ELISpot에 의해 측정된 바와 같이 백신 접종 후 4 개의 항원 각각에 대한 면역 반응을 일으켰다. 시험에서 모든 17 명의 환자의 PEPI1+ 및 PEPI3+ 세트를 비교할 때, 유사한 패턴이 관찰되었다. PEPI1+ 카운트 및 임상 시험에서 보고된 실험적으로 결정된 T 세포 반응 사이에는 상관관계가 없었다. 그러나, ≥ 1 PEPI3+ 테스트에 의해 예측된 T 세포 면역과 보고된 T 세포 면역 사이의 상관관계가 관찰되었다. ≥ 1 PEPI3+ 테스트는 HPV DNA 백신에 대한 면역 반응을 예측하였다.
- [0340] 게다가, 환자의 PEPI3+ 세트의 다양성은 암 백신 시험에서 일반적으로 발견되는 T 세포 반응의 다양성과 유사하였다. 환자 14-5와 유사한, 환자 12-3 및 12-6은 HPV 백신이 T 세포 면역을 유발할 수 없음을 예측하는 PEPI3+를 갖지 않는다. 다른 모든 환자는 HPV 백신이 T 세포 면역을 유발할 가능성을 예측하는 적어도 하나의 PEPI3를 가졌다. 11 명의 환자는 HPV 백신이 다클론 T 세포 반응을 유발할 것으로 예측하는 다수의(multiple) PEPI3+를 가졌다. 환자 15-2 및 15-3은 양자 모두의 HPV의 E6에 대해 높은 규모의 T 세포 면역을 마운트하지만, E7에 대해서는 열악한 면역을 마운트할 수 있다. 다른 환자 15-1 및 12-11은 각기 HPV18 및 HPV16의 E7에 대해 동일한 규모의 반응을 나타냈다.
- [0341] 실시예 8 - 인실리코(in silico) 시험을 실시하고 대규모 집단에서 후보 정밀 백신 표적(candidate precision vaccine targets)을 확인하기위한 모델 집단(Model Population)의 설계
- [0342] 온전한 4 자리 HLA 클래스 I 유전자형 (2 x HLA-A * xx:xx; 2 x HLA-B * xx:xx; 2 x HLA-C * xx:xx) 및 데모그래픽 정보(demographic information)를 가진 433 명의 대상의 인실리코(in silico) 인간 시험 코호트가 컴파일되었다. 이 모델 집단은 현재 알려진 대립유전자 G-그룹의 85 %를 대표하는 총 152 개의 상이한 HLA 대립 유전자를 갖는 혼합된 민족을 가진 대상을 갖는다.
- [0343] 4 자리 HLA 유전자형 및 데모그래픽 정보를 특징으로 하는 7,189 명의 대상을 포함하는 "큰 집단(Big Population)"의 데이터베이스도 확립되었다. 큰 집단은 328개의 상이한 HLA 클래스 I 대립 유전자를 갖는다. 모델 집단의 HLA 대립유전자 분포는 큰 집단과 유의한 상관관계가 있다 (표 9) (Pearson $p < .001$). 따라서, 433 명 환자 모델 집단은 16배나 더 큰 집단을 대표한다.
- [0344] 모델 집단은 HLA 빈도뿐만 아니라 HLA 다양성으로 인해 인류의 85%를 대표한다.

표 9

- [0345] "모델 집단" vs "큰 집단"에서 HLA 분포의 통계학적 분석.

그룹 이름 1	그룹 이름 2	Pearson R 값	상관관계	P 값
433 모델 집단	7,189 큰 집단	0.89	강(Strong)	$P < 0.001$

- [0346] 실시예 9 - 다수의(multiple) HLA 결합 에피토프의 확인(identification)에 기초한 인 실리코 시험은 보고된 T 세포 반응율을 예측한다.
- [0347] 이 연구의 목적은 실시예 8 에서 기술된 것과 같은 모델 집단이 백신의 CTL 반응성 비율을 예측하는데 사용할 수 있는지, 즉 인 실리코 효능 시험(n silico efficacy trials)에 사용될 수 있는지 여부를 결정하는 것이다.
- [0348] 대상의 아집단(subpopulation)에서 T 세포 반응을 유도하는 암 항원으로부터 유래된 12개 펩타이드 백신은 리뷰된 출판물로부터 확인되었다. 이들 펩타이드는 총 172 명의 환자(4 민족(ethnicities))를 등록한 임상 시험에서 조사되었다. 백신 펩타이드에 의해 유도되는 T 세포 반응은 혈액표본으로부터 결정되고 보고되었다. 임상 시험에서 측정된 양성 T 세포 반응을 갖는 연구 대상의 퍼센트를 면역 반응율로 결정하였다(도 7).

표 10

- [0349] 펩타이드 백신에 의해 수행된 임상시험

펩타이드 백신	소스 항원	펩타이드 길이	T 세포 분석	Pop. (n)	민족	Ref.
MMNMQPKTQQTYTYD	JUP	16mer	중합체 염색 (Multimer staining)	18	캐나다인	12
GRGSTTTNYLLDRDDYRNTSD	ADA17	21mer	중합체 염색	18	캐나다인	12

LKKGADGGKLDGNAKLNRSLK	BAP31	22mer	중합체 염색	18	캐나다인	12
FPPKDDHTLKFLYDDNQRPYPP	TOP2A	22mer	중합체 염색	18	캐나다인	12
RYRKPDYTLDDGHGLLRFKST	Abl-2	21mer	중합체 염색	18	캐나다인	12
QRPPFSQLHRFLADALNT	DDR1	18mer	중합체 염색	18	캐나다인	12
ALDQCKTSCALMQQHYDQTSCFSSP	ITGB8	25mer	중합체 염색	18	캐나다인	12
STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP	MUC-1	25mer	증식 (Proliferation)	80	캐나다인	13
YLEPGPVTA	gp100	9mer	사량체(Tetramer)	18	미국인	14
MTPGTQSPFFLLLLTLVLTVV	MUC-1	21mer	세포독성	10	이스라엘인	15
SSKALQRPV	Bcr-Ab1	9mer	ELISPOT	4	US	16
RMFPNAPYL	WT-1	9mer	중합체 염색	24	미국인	17
RMFPNAPYL (HLA-A*0201)	WT-1	9mer	사이토킨 염색	18	CEU	18

[0350] 12개의 펩타이드는 실시예 8에서 기술된 모델 집단의 433명의 대상 각각에 대한 ≥ 1 PEPI3+ 시험으로 조사 하였다. 각각의 펩타이드에 대한 “ ≥ 1 PEPI3+ 스코어”는 적어도 3개의 대상-특이적 HLA 클래스 I (≥ 1 PEPI3+)에 결합할 수 있는 적어도 하나의 백신 유래 에피토프를 갖는 모델 집단에서의 대상의 비율로 계산되었다. 상응하는 임상 시험이 집단에서 선택된 HLA 대립유전자에 대해 환자를 계층화(stratified)한 경우, 모델 집단은 또한 각각의 대립 유전자(예: WT1, HLA-A*0201)를 갖는 대상에 의해 필터되었다.

[0351] 시험으로부터 보고된 실험적으로 결정된 반응율은 ≥ 1 PEPI3+ 스코어와 비교하였다. 종합 일치 퍼센트(Overall Percentage of Agreements, OPA)는 쌍을 이룬 데이터에 대해 계산되었다(표 11). ≥ 1 PEPI3+ 스코어와 반응율 ($R^2 = 0.77$) 사이의 선형 관계(linear correlation)가 관찰되었다(도 7). 이 결과는 개인의 다수의(multiple) HLA에 결합하는 것으로 예측된 펩타이드를 확인하는 것이 임상 시험의 결과를 인실리코를 통해 예측하는 것이 유용하다는 것을 보여준다.

표 11

[0352] 12개의 펩타이드 백신의 ≥ 1 PEPI3+ 스코어 및 CTL 반응율의 비교

펩타이드 백신	소스 항원	반응율 (임상 시험)	≥ 1 PEPI3+ 스코어* (모델 집단)	OPA
MMNLMQPKTQQTYYTD	JUP	0%	22%	NA
GRGSTTTNYLLDRDDYRNTSD	ADA17	11%	18%	61%
LKKGADGGKLDGNAKLNRSLK	BAP31	11%	7%	64%
FPPKDDHTLKFLYDDNQRPYPP	TOP2A	11%	39%	28%
RYRKPDYTLDDGHGLLRFKST	Abl-2	17%	12%	71%
QRPPFSQLHRFLADALNT	DDR1	17%	5%	29%
ALDQCKTSCALMQQHYDQTSCFSSP	ITGB8	28%	31%	90%
STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP	MUC-1	20%	2%	10%
YLEPGPVTA	gp100	28%	4%	14%
MTPGTQSPFFLLLLTLVLTVV	MUC-1	90%	95%	95%
SSKALQRPV	Bcr-Ab1	0%	0%	100%
RMFPNAPYL	WT-1	100%	78%	78%
RMFPNAPYL (HLA-A*0201)	WT-1	81%	61%	75%
* % ≥ 1 백신 유래 PEPI3 +를 사용한 모델 집단의 대상				

[0353] 실시예 10 - 다수의(multiple) HLA 결합 에피토프의 확인에 기초한 인실리코 시험은 임상 시험 II의 보고된 T 세포 반응율을 예측한다.

[0354] 펩타이드 또는 DNA 기반 백신으로 수행된 공개된(published) 면역반응율(immune response rates, IRR)을 사용한 19 개의 임상 시험이 확인되었다(표 20). 이 시험은 604 명의 환자(9 민족)를 포함하며 중앙 및 바이러스 항원에서 유래한 38개의 백신을 대상으로 한다. 백신 항원 특이적 CTL 반응은 각 연구의 환자에서 측정하고, 임상 연구 집단의 반응율은 계산하고 보고하였다.

[0355] 19개의 임상 시험에서의 각 백신 펩타이드는 모델 집단의 각 대상에 대한 ≥ 1 PEPI3+ 테스트로 조사되었다. 각각의 펩타이드에 대한 ≥ 1 PEPI3+ 스코어는 적어도 하나의 백신 유래 PEPI3+를 가진 모델 집단에서 대상의 비율로 계산되었다. 시험으로부터 보고된 실험적으로 결정된 반응율은 실시예 9에서와 같이 PEPI 스코어와 비교하였다(표 21). 반응율과 ≥ 1 PEPI3+ 스코어 ($R^2 = 0.70$) 사이의 선형관계가 관찰되었다(도 8). 이 결과는 개인의 다수의(multiple) HLA에 결합할것으로 예측되는 펩타이드의 확인이 대상의 T 세포 반응을 예측할 수 있고, 인실리코 시험이 임상 시험의 결과를 예측할 수 있음을 확인해준다.

표 12

[0356]

임상 시험에서 공지된(published) 반응율					
면역요법	유형	CTL 분석	Pop. (n)	인종/민족	Ref.
StimuVax	펩타이드	증식	80	캐나다인	13
gp100 백신	DNA	사랑체	18	미국인	14
IMA901 phase I	펩타이드	ELISPOT	64	CEU	19
IMA901 phase II	펩타이드	중합체 염색	27	CEU	
ICT107	펩타이드	ICC	15	미국인	² ₀
ProstVac	DNA	ELISPOT	32	CEU87%, Afr. Am.12%, 히스패닉.1%	² ₁
Synchrotope TA2M	DNA	사랑체	26	미국인	² ₂
MELITAC 12.1	펩타이드	ELISPOT	167	미국인	² ₃
WT1 백신	펩타이드	사랑체	22	일본인	² ₄
Ipilimumab (NY-ESO-1)	체크포인트 억제제**	ICC	19	미국인	5
VGX-3100	DNA	ELISPOT	17	미국인	1
HIVIS-1	DNA	ELISPOT	12	CEU98%, 아시아인 1%, 히스패닉.1%	2
ImMucin	펩타이드	세포독성	10	이스라엘인	15
NY-ESO-1 OLP	펩타이드	IFN-gamma	7	일본인	7
GVX301	펩타이드	증식	14	CEU	² ₅
WT1 vaccine	펩타이드	ELISPOT	12	미국인	² ₆
WT1 vaccine	펩타이드	ICC	18	CEU	18
DPX-0907*	펩타이드	중합체 염색	18	캐나다인	12
흑색종 백신	펩타이드	ELISPOT	26	백인	² ₇

표 13

[0357]

PEPI 스코어 및 반응율 사이의 선형관계($R^2 = 0.7$)

면역요법	임상 시험 반응율	≥ 1 PEPI3+ 스코어*	OPA
StimuVax (failed to show efficacy in Phase III)	20%	2%	10%
gp100 백신	28%	4%	14%
IMA901 phase I	74%	48%	65%
IMA901 phase II	64%	48%	75%
ICT107	33%	52%	63%
ProstVac	45%	56%	80%
Synchrotope TA2M	46%	24%	52%
MELITAC 12.1	49%	47%	96%
WT1 백신	59%	78%	76%
Ipilimumab (NY-ESO-1*)	72%	84%	86%
VGX-3100	78%	87%	90%
HIVIS-1	80%	93%	86%
ImMucin	90%	95%	95%
NY-ESO-1 OLP	100%	84%	84%

GVX301	64%	65%	98%
WT1 백신	83%	80%	96%
WT1 백신	81%	61%	75%
DPX-0907	61%	58%	95%
흑색종 펩타이드 백신	52%	42%	81%

[0358] * $\% \geq 1$ 백신 유래 PEPI3 +를 사용한 모델 집단의 대상

[0359] 실시예 11 - 다수의(multiple) 펩타이드 백신에서 다수의(multiple) HLA 결합 에피토프의 확인에 기초한 인 실험 리코 시험은 보고된 임상 시험 면역 반응율을 예측한다.

[0360] IMA901은 인간 암조직에서 자연적으로 존재하는 종양 관련 펩타이드(tumor-associated peptides, TUMAP)로부터 유래된 9개의 펩타이드를 포함하는 신장 세포암(RCC)에 대한 치료 백신이다. 진행된(advanced) RCC를 갖는 총 96개의 HLA-A*02+ 대상은 2개의 독립적인 임상 연구(I 상 및 II 상)에서 IMA901로 처리되었다. IMA901의 9개의 펩타이드 각각은 HLA-A2-제한된 에피토프로 선행기술에서 확인되었다. 현재 수용된 기준(standards)에 기초하여, 이들의 존재는 신장 암 환자에서 검출되었고, 상기 시험에서 환자는 각 펩타이드를 제시할 수 있는 적어도 하나의 HLA 분자를 가질 수 있도록 특이적으로 선택되었기 때문에, 이들은 시험 대상에서 신장 암에 대한 T 세포 반응을 부스트(boost)하는 모든 강한 후보 펩타이드이다.

[0361] 모델 집단에서 각 대상에 대해 IMA901의 9개의 펩타이드 중 셋 또는 그 이상의 HLA에 결합할 수 있는 펩타이드의 수를 결정 하였다. IMA901 백신의 각 펩타이드는 9 mer 이므로, 이것은 PEPI3+ 카운트에 상응한다. 상기 결과는 1상 및 2상 임상시험에 대해 보고된 면역반응율과 비교되었다 (표 14).

표 14

[0362] IMA901에 대한 두 임상 시험 및 모델 집단에서 면역반응율

TUMAP에 대한 면역 반응	모델 집단 (HLA-A2+) (n=180)	1 상 (n=27)*	2 상 (n=64)*
NO 펩타이드	39%	25%	36%
1 펩타이드	34%	44%	38%
≥ 2 펩타이드	27%(MultiPEPI 스코어)	29%	26%
≥ 3 펩타이드	3%	ND	3%

[0363] * 면역 반응에 대해 평가된 환자 수

[0364] I 상 및 II 상 연구 결과는 상이한 시험 코트에서 동일한 백신에 대한 면역 반응의 가변성(variability)을 보여 준다. 전체적으로, 그러나, ≥ 2 PEPI3+ 테스트에 의해 예측된 반응율 및 보고된 임상 반응율 사이에 우수한 일치(agreement)가 있다.

[0365] 후향적 분석에서, 상술한 시험의 임상 연구자들은 IMA901 백신의 다수의(multiple) 펩타이드에 반응한 대상이 오직 하나의 펩타이드에 반응을 보이는 대상 또는 반응을 하지 않는 대상보다 질병 관리(안정성 질환, 부분 반응)를 경험할 가능성이 상당히($p=0.019$) 높았다. 다수의(multiple) 펩타이드에 반응하는 8 명의 대상 중 6명은 (75 %) 시험에서 임상적 이점을 경험 했지만, 대조적으로 0 및 1개의 펩타이드 반응자는 각각 14% 및 33% 였다. 무작위 2 상 시험은 다수의 TUMAP에 대한 면역 반응이 더 긴 전체 생존과 관련되어 있음을 확인 하였다.

[0366] PEPI의 존재는 TUMAP에 대한 반응자를 정확하게 예측 하였기 때문에, IM901에 대한 임상 반응자는 TUMAP으로부터 ≥ 2 PEPIs를 나타낼 수 있는 환자일 가능성이 있다. 이 아집단은 HLA-A*02 선별 환자의 27 %에 불과하며, 임상 시험 결과에 따르면, 아집단의 75 %는 임상적 이점을 경험할 것으로 예상됩니다. 동일한 임상결과는 TUMAPs에서 ≥ 3 PEPIs에 기반한 환자 선택이 환자의 100% 가 임상적 이점을 경험할 수 있음을 시사하지만, 이 집단은 HLA-A*02 선택된 환자 집단의 3 % 만을 대표하는 것이다. 이러한 결과는 질병관리율(disease control rate)(안정된 질병 또는 부분 반응)이 IMA901 임상 시험에서 조사된 환자 집단에서 3 % 및 27 % 사이라는 것으로 시사한다. 완전한 반응이 없다면, 상기 환자의 일부만이 생존 이점(survival benefit)을 경험할 수 있다.

[0367] 이러한 발견은 III 상 IMA901 임상 시험에서 개선된 생존의 부재를 설명한다. 이러한 결과는 또한 연구 집단의

HLA-A*02 풍부(enrichment)가 III 상 IMA901 시험에서 1차 전체 생존 중점(primary overall survival endpoint)에 도달하기에 불충분하다는 것을 입증하였다. IMA901 시험 조사관이 지적인 바와 같이, 펩타이드 백신에 대한 가능성 반응자(likely responder)를 선택하기위해 동반 진단(companion diagnostic, CDx)의 개발이 필요하다. 이러한 발견은 또한 ≥ 2 TMAP 특이적 PEPI를 갖는 환자의 선택이 IMA901의 상당한 임상적 이점을 입증하기에 충분한 풍부(enrichment)를 제공할 수 있다는 것을 시사한다.

[0368] 실시예 12 - 백신 유래 다수의(multiple) HLA 결합 에피토프의 확인에 기초한 인 실리코 시험은 보고된 실험적 임상 반응율을 예측한다.

[0369] 실시예 8에서 기술된 모델 집단에서 결정된 면역요법 백신의 ≥ 2 PEPI3+ 스코어와 임상 시험에서 결정된 보고된 질병관리율(DCR, 완전한 반응 및 부분 반응 및 안정된 질병을 가진 환자의 비율) 사이의 상관관계가 결정되었다.

[0370] 공개된 질병 통제율(DCR) 또는 객관적 반응율(objective response rate, ORR)을 가진 펩타이드-기반 및 백신-기반 암 면역요법 백신으로 수행된 17개의 임상 시험은 리뷰된 과학저널에서 확인되었다 (표 15). 이 시험에는 594 명의 환자(5개의 민족)가 참여했으며 29개의 중앙 및 바이러스 항원을 커버한다. DCR은 임상 시험의 현재 표준인 고향 중앙에 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)에 따라 결정되었으며, 임상반응은 최대 단면적 디멘션(maximum cross-sectional dimensions) 변화에 기초한다^{42,43,44}. 이용 가능한 DCR 데이터가 없는 경우, 객관적 반응율(ORR) 데이터가 사용되었으며, 이는 RECIST 지침에 의해 정의되었다.

[0371] 표 16은 모델 집단 및 공개된 DCR 또는 ORR에서 각 백신에 대한 ≥ 2 PEPI3+ 스코어를 비교한다. 예측된 DCR 및 측정된 DCR 사이의 상관관계는 관찰되며, 면역원성뿐만 아니라 개인의 다수의(multiple) HLA 서열에 의존한 암 백신 효능에 대한 증거도 추가적으로 제공한다. ($R^2 = 0.76$) (도 9).

표 15

[0372] 질병관리율(DCR) 예측을 위한 선택된 임상 시험.

면역 요법	항원	스폰서	질환	Po p. (n)	스터디 pop./ 민족	HLA 제한	Ad m. form	용량 (mg)	투여 스케줄	평가 시간(주)	Ref.
IMA901 phase I	9 TAAs	Immatics	신장 세포암	28	CEU	A02	i. d.	0.4	8x in 10 wks	12	19
IMA901 phase II	9 TAAs	Immatics	신장 세포암	68	CEU	A02	i. d	0.4	7x in 5 wks then 10x 3 wks	24	19
Ipilimumab	NY-ESO-1	MSKCC	흑색종	19	미국인	no	i. v.	0.3 3 10	4 x every 3 wks	24	5
HPV-SLP*	HPV-16 E6, E7	Leiden University	VIN	20	CEU	no	s. c.	0.3	3 x every 3 wks	12	9
HPV-SLP*		Leiden University	HPV-관계된 자궁경부암	5	CEU	no	s. c.	0.3	3 x every 3 wks	12 (OR)	10
gp100 - 2 펩타이드s*	gp100	BMS	흑색종	136	미국인	A*0201	s. c.	1	4 x every 3 wks	12	² 8
Immucin	Muc-1	VaxilBio	골수종	15	이스라엘인	no	s. c.	0.1	6 x every 2 wks	12**	²⁹
StimuVax	Muc-1	Merck	NSCLC	80	캐나다인	no	s. c.	1	8x wkly then every 6 wks	12	13, 30
VGX-3100	HPV-16& 18	Inovio	HPV-관계된 자궁경부암	125	미국인	no	i. m.	6	0, 4, 12 wks	36	³ 1
TSPP 펩타이드 백신	Thymidy late synthase	Siena University	CRC, NSCLC, 담낭암, 유방암, 위암	21	CEU	no	s. c.	0.1 0.2 0.3	3 x 3 wks	12	32

KIF20A-66 펩타이드 백신*	KIF20A	Chiba Tokushuk ai Hospital	전이성 췌장 암	29	일본인	A*2402	s. c.	13	2 cycles 1, 8, 15, 22 days then every 2 wks	12 (OR)	33
펩타이드 vaccine*	3 TAAs	Kumamoto Universi ty	HNSCC	37	일본인	A*2402	s. c.	1	8 x wkly then every 4 wks	12	³ ₄
7-펩타이드 카테일 백 신*	7 TAAs	Kinki Universi ty	전이성 결장 직장암	30	일본인	A*2402	s. c.	1	Cycles: 5 x wkly then 1 wk rest	10 (OR)	³ ₅
GVX301*	hTERT	Universi ty Genoa	전립선암 및 신장암	14	일본인	A02	i. d.	0.5	1, 3, 5, 7, 14, 21, 35, 63 days	12	25
MAGE-A3 Trojan*	MAGE-A3	Abramson Cancer Center	다발성 골수 증	26	미국인	no	s. c.	0.3	14, 42, 90, 120, 150 days	24	³ ₆
PepCan	HPV-16 E6	Universi ty of Arkansas	CIN2/3	23	미국인	no	i. m.	0.05 0.1 0.25 0.5	4 x 3 wks	24	³ ₇
흑생종 펩 타이드 백 신*	Tyrosin ase, gp100	Universi ty of Virginia	흑생종	26	미국인	A1, A2 or A3	s. c.	0.1	6 cycles: 0, 7, 14, 28, 35, 42 days	6	27
*Montanide ISA51 VG 가 애주번트로 사용											
** International Myeloma Working Group 반응 기준에 따라 질병 반응을 평가하였다. ⁴⁵											

표 16

[0373]

17 건의 임상 시험에서 질병관리율(DCR) 및 MultiPEPI 점수 (예측된 DCR)

면역요법	DCR	MultiPEPI 스코어 (예측된 DCR)	일치의 종합 퍼센트
IMA901 phase I	43%	27%	61%
IMA901 phase II	22%	27%	81%
Ipilimumab	60%	65%	92%
HPV-SLP	60%	70%	86%
HPV-SLP	62%	70%	89%
gp100 - 2 펩타이드s	15%	11%	73%
Immucin	73%	59%	81%
StimuVax	0%	0%	100%
VGX-3100	50%	56%	89%
TSPP 펩타이드 백신	48%	31%	65%
KIF20A-66 펩타이드 백신	26%	7%	27%
펩타이드 백신	27%	10%	37%
7-펩타이드 카테일 백신	10%	9%	90%
GVX301	29%	7%	24%
MAGE-A3 Trojan	35%	10%	29%
PepCan	52%	26%	50%
흑생종 펩타이드 백신	12%	6%	50%

[0374]

실시에 13 - 큰 집단(large population) 및 조성물을 위한 유방암 백신 설계

[0375]

본 발명자는 종양 항원 및 환자의 HLA 모두의 이질성을 고려하여, 많은 환자에서 효과적인 유방암 백신에 사용
하기 위한 펩타이드를 설계하기 위해 상술한 PEPI3+ 테스트를 사용하였다.

[0376]

유방암 CTA는 리뷰된 출판물에 보고된 바와 같은 유방암 종양 치료에서 발견된 항원의 전체 발현 빈도에 기초하

여 확인되고 랭크(ranked)되었다(Chen et al. Multiple Cancer/Testis Antigens Are Preferentially Expressed in Hormone-Receptor Negative and High-Grade Breast Cancers. Plos One 2011; 6(3): e17876.; Kanojia et al. Sperm-Associated Antigen 9, a Novel Biomarker for Early Detection of Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(2):630 -639.; Saini et al. A Novel Cancer Testis Antigen, A-Kinase Anchor Protein 4 (AKAP4) Is a Potential Biomarker for Breast Cancer. Plos One 2013; 8(2): e57095).

[0377] 랭크된 발현율에 기초하여, 본 발명자는 가장 빈번하게 발현된 CTA를 유방암 백신에 대한 표적항원으로 선택하였다. 선택된 유방암 특이적 CTA의 발현율은 도 11에서 예시되었다.

[0378] 표적 CTA로부터 면역원성 펩타이드를 선택하기 위해, 실시예 8에 기술된 모델집단 및 PEPI3+ 테스트를 사용하여 모델 집단에서 개인의 적어도 3개의 HLA에 의해 가장 빈번하게 제시되는 9 mer 에피토프(PEPI3+)를 확인하였다. 본 발명자는 본원에서 이들 에피토프를 "bestEPIs"라고 지칭한다. "PEPI3+ hotspot"분석 및 bestEPI 식별의 예시적인 예가 PRAME 을 위한 도 10에 나타난다.

[0379] 가장 높은 비율의 개인에 유방암 항원에 대한 면역반응을 유도할 것인 T 세포 에피토프(9 mer)를 확인하기 위해, 본 발명자는 모델 집단의 PEPI3+ 핫스팟(hotspot) 빈도와 각 CTA에서의 보고된 발현 빈도를 곱하였다(표 17). 그후 본 발명자는 선택된 9개의 mer를 각각 포함하는 15개의 mer를 선택했습니다(표 17). 하기 실시예 19에 기재된 과정을 사용하여, 대부분의 대상의 대부분의 HLA 클래스 II 대립 유전자에 결합하도록 15 mer 를 선택하였다. 이들 15 mer는 높은 비율의 대상에서 CTL 및 T 도움 반응을 유도할 수 있다.

표 17

[0380] 백신 조성물을 위한 유방암 펩타이드를 선택하기 위한 BestEPI 목록(9-mer 밀줄), N%: 결장직장암(colorectal cancer)에서의 항원 발현의 빈도; B%: bestEPI 빈도, 즉 모델 집단에서 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I에 결합하는 에피토프를 갖는 개체의 퍼센트(433명의 대상); HLAII**: 정상 도너(donor)내에서 CD4+ T 세포 특이적 PEPI4+를 갖는 개인의 퍼센트(n=400); N % * B % : N %에 B %를 곱한 값

서열 번호. 9mer	서열번 호. 15mer	항원		BestEPIs 및 최적화된 15 mer				
		항원	N%	최적. 15mer	최적 위치 Opt. Position	B%	HLAII** (CD4)	B%*N%
172	195	PIWIL-2	94%	FVASINLTCLKWYSR	760	67%	93%	64%
173	196	PIWIL-2	94%	RNFYDPTSAMVLQOH	341	60%	49%	57%
1	41	AKAP4	85%	DQVNIDYLMNRPQNL	161	52%	46%	44%
1	197	AKAP4	85%	VNIDYLMNRPQNRL	163	52%	57%	44%
174	198	EpCam	84%	RTYWIIIECLKHKARE	140	51%	100%	43%
2	42	AKAP4	85%	MMAYSDTTMMSDDID	1	49%	0%	41%
3	43	BORIS	71%	MFTSSRMSSFNHRMK	263	57%	66%	40%
3	199	BORIS	71%	VCMFTSSRMSSFNHRH	261	57%	96%	40%
175	200	HIWI	100%	HAFDGTILFLPKRLQ	161	39%	83%	39%
4	201	AKAP4	85%	SDLQKYGALGFQHALS	116	46%	81%	39%
4	44	AKAP4	85%	LQKYGALGFQHALSPS	118	46%	88%	39%
24	64	SPAG9	88%	GTGKLGFSEFVRITAL	1137	44%	94%	39%
24	202	SPAG9	88%	KLGFSEFVRITAMVS	1140	44%	100%	39%
5	45	SPAG9	88%	AQKMSSLLPTMWLGA	962	43%	69%	38%
176	203	PIWIL-2	94%	YSRVVFQMPHQEIVD	772	40%	77%	38%
177	204	HIWI	100%	GFTTSILQYENSIML	251	37%	86%	37%
178	205	PLU-1	82%	LRRYRTLDDLYPMN	732	45%	84%	37%
179	206	TSGA10	70%	YSSNAYHMSSTMKPN	653	48%	33%	34%
180	207	TSGA10	70%	LQKVQFEKVSALADL	494	46%	97%	32%
181	208	PLU-1	82%	NRTSYLHSPFSTGRS	1321	38%	37%	31%
6	46	SPAG9	88%	GNILDSFTVCNSHVL	779	36%	4%	31%
6	209	SPAG9	88%	LDSFTVCNSHVLCA	782	36%	6%	31%
7	47	BORIS	71%	NMAFVTSGLVVRHRR	319	44%	75%	31%
182	210	ODF-4	63%	NSPLPFQWRITHSFR	63	49%	35%	30%
183	211	SP17	47%	AFAAAYFESLLEKRE	37	65%	100%	30%

184	212	AKAP4	85%	DLSFYVNRLSSLVIQ	216	36%	100%	30%
185	213	ODF-4	63%	QDGRLLSSTLSLSSN	41	47%	75%	29%
186	214	RHOXF-2	60%	WEEAYTFEGARYYIN	62	48%	79%	29%
187	215	PLU-1	82%	EKAMARLOELLTVSE	955	34%	69%	28%
188	216	HIWI	100%	RSIAGFVASINEGMT	642	28%	57%	28%
8	48	PRAME	53%	LERLAYLHARLRELL	457	52%	100%	28%
189	217	RHOXF-2	60%	SDYAVHPMPVGRS	132	43%	5%	26%
190	218	NY-SAR-35	55%	MMQMFLGALSLILV	184	46%	69%	25%
11	51	NY-SAR-35	55%	FSSSGTTSFKCFAPF	163	45%	0%	25%
11	219	NY-SAR-35	55%	LRHKCCFSSSGTTSE	157	45%	1%	25%
9	49	SPAG9	88%	SGAVMSERVSGLAGS	16	28%	9%	25%
10	220	BORIS	71%	RFTQSGTMKIHILQK	406	35%	69%	25%
10	50	BORIS	71%	HTRFTQSGTMKIHIL	404	35%	80%	25%
191	221	EpCam	84%	QTLIYYVDEKAPEFS	246	28%	34%	24%
13	222	NY-SAR-35	55%	FVLANGHILPNSENA	97	42%	6%	23%
13	53	NY-SAR-35	55%	CSGSSYFVLANGHIL	91	42%	78%	23%
13	223	NY-SAR-35	55%	SSYFVLANGHILPNS	94	42%	85%	23%
12	224	MAGE-A9	44%	FMFQEALKLKVAELV	102	49%	100%	22%
12	52	MAGE-A9	44%	QLEFMFQEALKLKVA	99	49%	100%	22%
14	54	PRAME	53%	RHSQTLKAMVQAWPF	64	37%	38%	20%
14	225	PRAME	53%	HSQTLKAMVQAWPFT	65	37%	37%	20%
14	226	PRAME	53%	QTLKAMVQAWPFTCL	67	37%	85%	20%
15	55	NY-BR-1	47%	YSCDSRSLFESSAKI	424	39%	0%	18%
16	56	Survivin	66%	TAKKVRRAIEQLAAM	127	26%	26%	17%
192	227	MAGE-A11	59%	SHSYVLVTSLNLSYD	286	26%	100%	15%
192	228	MAGE-A11	59%	TSHSYVLVTSLNLSY	285	26%	100%	15%
17	229	MAGE-A11	59%	AMDAIFGSLDEGSG	184	23%	0%	14%
17	230	MAGE-A11	59%	ESFSPTAMDAIFGSL	178	23%	0%	14%
17	57	MAGE-A11	59%	SPTAMDAIFGSLSDE	181	23%	0%	14%
18	58	HOM-TES-85	47%	MASFRKLTLEKVP	1	29%	51%	13%
19	59	MAGE-A9	44%	SSISVYYTLWSQFDE	67	30%	97%	13%
20	231	NY-BR-1	47%	KPSAFEPATEMQSV	582	27%	0%	12%
20	60	NY-BR-1	47%	PGKPSAFEPATEMQK	580	27%	0%	12%
193	232	NY-ESO-1	9%	SRLLEFYLPMPFATP	85	52%	98%	5%
194	233	NY-ESO-1	9%	FYLPMPFATPMEAE	90	51%	96%	5%

[0381]

그 후 본 발명자는 31개의 30 mer 펩타이드를 설계했다 (표 18). 30 mer는 각각 두개의 최적화된 15 mer 단편으로 이루어질 수 있으며, 일반적으로 상이한 빈도의 CTA로부터의 단편이며, 끝에서 끝까지 배열되며, 각 단편을 표 17로부터의 9 mer(BestEPIs) 중 하나를 포함한다. 이들 30 mer 펩타이드 중 9개는 PolyPEPI915로 지칭되는 펩타이드의 패널에 의해 선택되었다 (표 19). 단독 또는 조합된, PolyPEPI915에 의해 표적화된 10 개의 CTA에 대한 발현 빈도는 도 11에 나타난다.

표 18

[0382]

30 mer 유방암 백신 펩타이드

서열 번호	TREOSID	소스 항원	펩타이드 (30mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
81	BCV900-2-1	AKAP4	LQKYALGFQHALSPSMAYSDTTMMSDDID	69%	88%
82	BCV900-2-2	BORIS/AKAP4	VCMFTSSRMSSFNHRVNIIDLMNRPQNRL	76%	97%
83	BCV900-2-3	BORIS	NMAFVTSGELVRHRRHTRFTQSGTMKIHIL	57%	92%
84	BCV900-2-4	SPAG9	LDSFTVCNSHVLCAIKLGFVFRITAMVS	58%	100%
85	BCV900-2-5	SPAG9/NY-SAR-35	AQKMSSLLPTMWLGAMMQMFLGALSLILV	66%	83%
86	BCV900-2-6	PRAME	LERLAYLHARLRELLQTLKAMVQAWPFTCL	71%	100%
87	BCV900-2-7	NY-SAR-35	SSYFVLANGHILPNSLRHKCCFSSSGTTSE	64%	85%
88	BCV900-2-8	Survivin/MAGE-A9	TAKKVRRAIEQLAAMQLEFMFQEALKLKVA	58%	100%
89	BCV900-2-9	MAGE-A11/NY-BR-1	TSHSYVLVTSLNLSYSCDSRSLFESSAKI	65%	100%

90	BCV900-3-1	SPAG9/BORIS	LDSFTVCNSHVLCAVCMFTSSRMSSFNRH	65%	96%
91	BCV900-3-2	NY-SAR-35/PRAME	LRHKCCFSSSGTTSFQTLKAMVQAWPFTCL	59%	85%
92	BCV900-3-3	NY-BR-1/SURVIVIN	YSCDSRSLFESSAKITAKKVRRAIEQLAAM	55%	26%
93	BCV900-3-4	AKAP-4/BORIS	MMAYSDTTMMSDDIDHTRFTQSGTMKIHIL	72%	80%
94	BCV900-3-5	SPAG9/AKAP-4	AQKMSSLLPTMWLGALQKYALGFQHALSPS	64%	92%
95	BCV900-3-6	MAGE-A11/BORIS	TSHSYVLVTSLNLSYNMAFVTSGELVRHRR	61%	100%
96	BCV900-3-7	NY-SAR-35/AKAP-4	MMQMFGLGAIISLLVVDYLMNRPQNRL	71%	84%
97	BCV900-3-8	NY-SAR-35/SPAG-9	SSYFVLANGHILPNSKLGFSFVRITAMVS	65%	100%
98	BCV900-3-9	PRAME/MAGE-A9	LERLAYLHARLRELLQLEFMFQEALKLKVA	73%	100%
99	BCV900-4-1	SPAG9/AKAP4	GNILDSFTVCNSHVLQKYALGFQHALSPS	53%	88%
100	BCV900-4-2	BORIS/NY-SAR-35	NMAFVTSGELVRHRRFSSSGTTSFKCFAPF	65%	75%
101	BCV900-4-5	SPAG9/BORIS	AQKMSSLLPTMWLGAMFTSSRMSSFNRHMK	72%	87%
102	BCV900-4-6	MAGE-A11/PRAME	TSHSYVLVTSLNLSYHSQTLKAMVQAWPFT	60%	100%
103	BCV900-5-6	HomTes85/MageA11	MASFRKLTSEKVPSPPTAMDAIFGSLSDE	45%	51%
104	BCV900-5-7	AKAP4/PRAME	DQVNDYLMNRPQNLRHSQTLKAMVQAWPF	64%	67%
105	BCV900-5-8	NYSAR/SPAG9	CSGSSYFVLANGHILSGAVMSERVSGLAGS	46%	78%
106	BCV900-S-2	AKAP-4/MAGE-A9	DLSFYVNRSSLVIQSSISVYITLWSQFDE	60%	100%
107	BCV900-S-4	SPAG9/NY-ESO-1	SGAVMSERVSGLAGSSRLLEFYLAMPFATP	59%	98%
108	BCV900-S-6	HOM-TES-85/MAGE-A11	MASFRKLTSEKVPSPESFPTAMDAIFGSL	46%	51%
109	BCV900-S-7	NY-ESO-1/NY-BR-1	FYLAMPFATPMEAEKPSAFEPATEMQKSV	60%	96%
110	BCV900-T-27	MAGE-A11/PRAME	AMDAIFGSLSDESGHSQTLKAMVQAWPFT	54%	37%
111	BCV900-T-28	NY-SAR-35/SPAG9	FVLANGHILPNSENAGTGKLGFSFVRITAL	61%	94%
435	BCV900-6-1	TSGA10 / PIWIL-2	YSSNAYHMSSTMKNFVASINLTWKYSR	80%	95%
436	BCV900-6-2	PIWIL-2 / AKAP4	RNFYDPTSAMVLQQHMMAYSDTTMMSDDID	88%	49%
437	BCV900-6-3	PLU-1 / RHOXF-2	LRYRYTLDDLPMMSDYAVHPMSPVGRTS	67%	85%
438	BCV900-6-4	SPAG9 / EpCam	SGAVMSERVSGLAGSRTYWIIEELKHKARE	60%	100%
439	BCV900-6-5	AKAP4 / PLU-1	DLSFYVNRSSLVIQNRTSYLHSPFSTGRS	66%	100%
440	BCV900-6-6	AKAP4 / HIWI	VNIDYLMNRPQNLRHAFDGTILFLPKRLQ	70%	94%
441	BCV900-6-7	AKAP4 / PLU-1	SDLQKYALGFQHALSEKAMARLQELLTVSE	56%	92%
442	BCV900-6-8	HIWI / ODF-4	GFTTSLQYENSIMLQDGRLLSSTLSLSSN	61%	94%
443	BCV900-6-9	PIWIL-2 / BORIS	YSRVVFQMPHQEIVDNMAFVTSGELVRHRR	61%	85%
444	BCV900-6-10	SP17 / BORIS	AFAAAYFESLLEKREMTSSRMSSFNRHMK	82%	100%
445	BCV900-6-11	ODF-4 / HIWI	NSPLPFQWRITHSFRRSIAGFVASINEGMT	60%	69%
446	BCV900-6-12	NY-SAR-35 / RHOXF-2	SSYFVLANGHILPNSWEEAYTFEGARYYIN	74%	93%
447	BCV900-6-13	TSGA10 / PRAME	LQKQVFEKVSALADLLERLAYLHARLRELL	68%	100%
448	BCV900-6-14	MAGE-A11 / MAGE-A9	SHSYVLVTSLNLSYDFMFQEALKLKVAELV	65%	100%
449	BCV900-6-15	BORIS / EpCam	RFTQSGTMKIHILQKQTLIYYVDEKAPEFS	53%	80%

표 19

[0383]

PolyPEPI915 패널 / 조성물에 대해 선택된 유방암 백신 펩타이드

서열번호	TREOSID	소스 항원	펩타이드 (30mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
99	BCV900-4-1	SPAG9/AKAP4	GNILDSFTVCNSHVLQKYALGFQHALSPS	53%	75%
100	BCV900-4-2	BORIS/NY-SAR-35	NMAFVTSGELVRHRRFSSSGTTSFKCFAPF	65%	46%
92	BCV900-3-3	NY-BR-1/SURVIVIN	YSCDSRSLFESSAKITAKKVRRAIEQLAAM	55%	11%
93	BCV900-3-4	AKAP-4/BORIS	MMAYSDTTMMSDDIDHTRFTQSGTMKIHIL	72%	45%
101	BCV900-4-5	SPAG9/BORIS	AQKMSSLLPTMWLGAMFTSSRMSSFNRHMK	72%	50%
103	BCV900-5-6	HomTes85/MageA11	MASFRKLTSEKVPSPPTAMDAIFGSLSDE	45%	16%
104	BCV900-5-7	AKAP4/PRAME	DQVNDYLMNRPQNLRHSQTLKAMVQAWPF	64%	33%
105	BCV900-5-8	NYSAR/SPAG9	CSGSSYFVLANGHILSGAVMSERVSGLAGS	46%	48%
98	BCV900-3-9	PRAME/MAGE-A9	LERLAYLHARLRELLQLEFMFQEALKLKVA	73%	100%
			PolyPEPI915 (9 peptide together)	96%	100%

[0384]

* HLA 클래스 I 모델 집단 내에서 CD8 + T 세포 특이적 PEPI3+를 갖는 개체의 퍼센트 (n=433).

- [0385] ** 정상 도너 내에서 CD4+ T 세포 특이적 PEPI4+를 갖는 개체의 퍼센트 (n=400).
- [0386] PolyPEPI915의 특성
- [0387] 종양 이질성은 백신 또는 면역요법 체계(regime)에서 다수의(multiple) CTA를 표적으로하는 펩타이드 서열을 포함함으로써 해결할 수 있다(be addressed by). PolyPEPI915 조성물은 10개의 상이한 CTA를 표적으로 한다. 이들 10 개의 CTA에 대한 항원발현율에 기초하여, 본 발명자들은 암세포에서 95 %의 가능성을 갖는 발현된 항원의 최소수(AG95) 및 예측된 발현된 항원의 평균수(Ag50)를 모델링 하였다. 개인의 95 %는 **도 12**의 항원 발현 곡선에서 보여지는 것처럼, 10개의 표적 항원 중 최소 4개를(AG95=4) 발현하였다.
- [0388] 상기 기재된 AG 값은 표적 환자 집단과 독립적인 백신을 특징으로한다. 이들은 특정암이 특정 백신 또는 면역요법 조성물에 의해 표적화된 항원을 발현 할 가능성을 예측하는데 사용될 수 있다. AG 값은 공지된 종양 이질성에 기초하지만, HLA 이질성은 고려하지 않는다.
- [0389] 특정 집단의 HLA 이질성은 PEPI3+를 나타내는 항원의 수에 의한 면역요법 또는 백신 조성물의 관점(viewpoint)에서 특징될 수 있다. 이들은 본원에서 "AP"로 지칭되는 ≥ 1 PEPI3+가 예측되는 백신-특이적 CTA 항원이다. PEPI3+에 의한 항원의 평균 수(AP50)는 백신이 조성물에의해 표적화된 항원에 대한 면역 반응을 유도할 수 있는 방법을 보여준다(유방암 백신 특이적 면역 반응). PolyPEPI915 조성물은 평균 5.3 백신 항원에 대한 면역 반응을 유도할 수 있으며(AP50=5.30), 95 %의 모델집단은 적어도 하나의 백신 항원에 대해 면역 반응을 유도할 수 있다(AP95=1)(도 13).
- [0390] 백신은 PEPIs"를 가진 항원을 지칭하는 AGP 값으로 추가적으로 특징될 수 있다. 이 파라미터는 이전 두 파라미터의 조합이다: (1) AG는 특정 종양 유형에서 항원 발현 빈도에 의존하지만 집단에서 개인 HLA 유전자형에는 의존하지 않으며, 및 (2) AP는 항원의 발현 빈도 고려없이 집단에서 개인의 HLA 유전자형에 의존한다. AGP는 질환에서 백신 항원의 발현 빈도 및 집단 내 개인의 HLA 유전자형 둘 다에 의존한다.
- [0391] 유방암에서의 AG 및 모델 집단에서의 AP 데이터를 조합하여, 본 발명자는 유방암에서 발현되는 항원에 대한 면역반응을 유도하는 백신 항원의 확률 분포를 나타내는 PolyPEPI915 AGP 값을 결정하였다. PolyPEPI915의 경우, 모델집단에서 AGP50 값은 3.37이다. AGP92=1은 모델 집단에서 92% 대상이 적어도 하나의 발현된 백신 항원에 대한 면역반응을 유도하는 것을 의미한다 (도 14).
- [0392] 실시예 14 - 유방암 백신에 대한 동반 진단을 사용한 환자 선택
- [0393] 특정 환자가 하나 또는 그 이상의 암 백신 펩타이드에 의한 치료에 의해 면역반응 또는 임상 반응을 가질 가능성도, 예를들어 상술한 것과 같은 경우, 는 (i) 백신 펩타이드 내에서 PEPI3+ 확인(환자의 적어도 3개의 HLA에 결합할 수 있는 9 mer 에피토프); 및/또는 (ii) 예를 들어, 종양 생검에 의해 측정된, 환자의 암세포에서 표적 항원 발현의 결정;에 의해 결정된다. 이상적으로, 결정된 파라미터 및 백신 펩타이드의 최적 조합 모두 환자의 치료에 사용되기 위해 선택된다. 그러나, 발현된 종양 항원의 결정(예를 들어, 생검)이 생검오류 때문에(즉, 소량의 종양 또는 전이된 종양으로부터 채취된 생검 조직 샘플은 환자에서 발현된 CTA의 완전한 레퍼토리(repertoire)를 나타내지 않음) 가능하지 않거나, 권고되지 않거나, 신뢰할 수 없는 경우, PEPI3+ 분석은 단독으로 사용될 수 없다.
- [0394] 실시예 15 - 경쟁 유방암 백신과 PolyPEPI915의 비교
- [0395] 이들 물질(products)의 면역반응율은 3 % 및 91 % 사이였다.
- [0396] 단일 펩타이드 백신은 개인의 3 % 내지 23 %에서 면역원성이었다. 비교하여, 서열번호: 81 내지 111에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 펩타이드는 동일한 코호트에서 개인의 44 %부터 73 %까지에서 면역원성이었다. 이 결과는 PolyPEPI915에서 각 펩타이드의 면역 원성이 실질적으로 개선되었음을 나타낸다.
- [0397] 경쟁 조합 펩타이드 물질(products) 면역 반응율은 10 내지 62 % 었다. 발명된 PolyPEPI915 조합 물질(products)은 모델 집단의 96 % 였으며 및 개선된 면역원성을 나타내는 유방암 환자 집단의 93 % 였다.

[0398]

경쟁 유방암 백신의 예상 면역 반응을

유방암 백신	스폰서	표적 항원	예측된 면역반응율*	
			433 명의 정상 도너 (모델 집단)	유방암을 가진 90 명의 환자
DPX0907 Multipeptide	ImmunoVaccine Tech.	7	58%	62%
Multipeptide vaccine	University of Virginia	5	22%	31%
Ad-sig-hMUC-1/ecdCD40L	Singapore CRI	1	91%	80%
NY-ESO-1 IDC-G305	Immune Design Corp.	1	84%	84%
6 HER2 peptide pulsed DC	University Pennsylvania	1	29%	36%
HER-2 B Cell peptide	Ohio State University	1	18%	23%
HER-2/neu ID protein	University Washington	1	10%	11%
NeuVax peptide	Galena Biopharma	1	6%	3%
StimuVax®(L-BLP25) peptide	EMD Serono	1	6%	8%
PolyPEPI915	Treos Bio	10	96%	93%
* ≥1 PEPI3 +를 가진 대상의 비율				

[0399]

PolyPEPI915 백신 사용의 또 다른 개선점은 종양 탈출(tumor escape) 가능성이 낮다는 것이다. PolyPEPI915에서 각 30 mer 펩타이드는 2개의 종양 항원을 표적으로 한다. 더 많은 종양 항원에 대한 CTL은 단일 종양 항원에 대한 CTL 인이종(heterologous) 종양 세포에 대해 더욱 효과적이다.

[0400]

또 다른 개선점은 백신접종에 반응할 가능성이 있는 개인이 본원에서 서술한 방법을 사용하여 종양에서 선택적인 항원 발현 및 HLA 유전자형(서열)에 기초하여 확인 될 수 있는 PolyPEPI915 백신이다. PolyPEPI 백신이 포함된 억제학적 조성물은 HLA가 백신으로부터 어떠한 PEPI3도 제시할 수 없는 개인에게는 투여되지 않을 것이다. 임상 시험동안, mAGP 또는 PolyPEPI915 요법에서 AGP의 수와 개인의 반응 시간 사이에 상관관계가 있을 것이다. 1 이상의 AGP를 가진 백신 조합은 이중 종양 세포를 파괴하기 위해 요구될 가능성이 높다. PolyPEPI 백신이 포함된 억제학적 조성물은 HLA가 백신으로부터 어떠한 PEPI3도 제시할 수 없는 개인에게는 투여되지 않을 것이다.

[0401]

실시예 16 - 결장직장암(colorectal cancer) 백신의 설계 및 조성물

[0402]

본 발명자는 상술한 동일한 설계 방법을 사용하는 결장직장(colorectal) 백신 조성물에 대한 다른 실시예를 보여준다. 본 발명자는 종양 항원 및 환자의 HLA 모두의 이종성을 고려하여, 많은 비율의 환자에게 효과적인 결장직장암(colorectal cancer) 백신에 사용하기 위한 펩타이드를 설계하기 위하여 상술한 PEPI3+ 테스트를 사용하였다.

[0403]

결장직장암(colorectal cancer) CTA는 리뷰된 출판물에 보고된 것처럼 유방 암 종양 치료에서 발견된 항원의 전체 발현 빈도에 기초하여 확인되고 랭크되었다 (도 15). (Choi J, Chang H. The expression of MAGE and SSX, and correlation of COX2, VEGF, and survivin in colorectal cancer. Anticancer Res 2012. 32(2):559-564.; Goossens-Beumer IJ, Zeestraten EC, Benard A, Christen T, Reimers MS, Keijzer R, Sier CF, Liefers GJ, Morreau H, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1, Survivin, and EpCAM expression in colorectal cancer. Br J Cancer 2014. 110(12):2935-2944.; Li M, Yuan YH, Han Y, Liu YX, Yan L, Wang Y, Gu J. Expression profile of cancer-testis genes in 121 human colorectal cancer tissue and adjacent normal tissue. Clinical Cancer Res 2005. 11(5):1809-1814).

[0404]

랭크된 발현율에 기초하여, 본 발명자는 결장직장암(colorectal cancer) 백신의 표적항원으로써, 가장 자주 발현되는 CTA를 선택하였다. 선택된 유방암 특이적 CTA의 발현율은 도 15에서 예시되었다.

[0405]

가장 빈번하게 발현되는 결장직장암(colorectal cancer) CTA로부터 면역원성 펩타이드를 선택하기 위해, 실시예 8에 기재된 PEPI3+ 테스트 및 모델 집단을 사용하여 "bestEPIs"를 확인하였다.

[0406]

가장 높은 비율의 개인에 결장직장암(colorectal cancer) 항원에 대한 면역반응을 유도할 것인 T 세포 에피토프(9 mer)를 확인하기위해, 본 발명자는 모델 집단의 PEPI3+ 핫스팟(hotspot) 빈도(B%)와 각 CTA에서의 보고된 발현 빈도(N%)를 곱하였다(표 21). 그 후 본 발명자는 선택된 9 mer를 포함하는 15 mer 를 선택하였다(표 21).

하기 실시예 19에서 기재된 과정을 사용하여 대부분의 대상의 대부분의 HLA 클래스 II 대립유전자에 결합할 수 있도록 15 mer를 선택하였다. 이들 15 mer는 높은 비율의 대상에서 CTL 및 T 도움 반응 모두를 유도할 수 있다.

표 21

백신 조성물을 위한 결장직장암(colorectal cancer) 펩타이드를 선택하기 위한 BestEPI 목록 (9-mers 밑줄). N%: 결장직장암(colorectal cancer)에서 항원 발현 빈도; B%: BestEPI 빈도, 즉, 모델 집단(433 명의 대상)에서 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I에 결합할 수 있는 에피토프를 가지는 개인의 퍼센트; HLAII**: 정상 도너(donor)내에서 CD4+ T 세포 특이적 PEPI4+를 갖는 개인의 퍼센트(n=400); N % * B %: N %에 B %를 곱한 값.

서열 번호 9mer	서열번호 15mer	항원		BestEPIs 및 최적화된 15 mer				
		항원	N%	최적, 15mer	최적, 위치	B%	HLAII** (CD4)	B%*N%
234	251	TSP50	89%	VCSMEGTWYLVGLVS	315	58%	72%	52%
21	252	TSP50	89%	GFSYEQDPTLRDPEA	105	51%	0%	45%
21	61	TSP50	89%	RSCGFSYEQDPTLRD	102	51%	0%	45%
21	253	TSP50	89%	YRSCGFSYEQDPTLR	101	51%	0%	45%
22	62	EpCAM	88%	VRTYWIIIELKHKAR	139	51%	100%	45%
235	254	EpCAM	88%	LLAAATATFAAAQEE	12	39%	28%	34%
24	255	SPAG9	74%	KLGSFVRITAMVS	1140	44%	100%	33%
23	63	TSP50	89%	PSTTMEQTFPVSEGK	83	36%	0%	32%
24	64	SPAG9	74%	GTGKLGSFVRITAM	1137	44%	94%	32%
23	256	TSP50	89%	LPSTTMEQTFPVSEG	82	36%	0%	32%
25	65	SPAG9	74%	AQKMSSLLPTMWLGA	962	43%	69%	32%
26	66	CAGE1	74%	LASKMHSLALMVGL	613	42%	99%	31%
27	67	FBX039	39%	KFMNPYNVLTKKFQ	95	78%	43%	30%
28	68	CAGE1	74%	PKSMTMPALFKENR	759	37%	87%	27%
238	257	SPAG9	74%	LDSFTVCNSHVLCA	782	36%	6%	27%
236	258	SPAG9	74%	GNILDSFTVCNSHVL	779	36%	4%	26%
29	69	EpCAM	88%	YVDEKAPEFSMQGLK	251	28%	0%	25%
29	259	EpCAM	88%	QTLIYYVDEKAPEFS	246	28%	34%	25%
30	70	FBX039	39%	FKKTMSTFHNLSLN	216	58%	92%	23%
31	71	Survivin	86%	TAKKVRRAIEQLAAM	127	26%	26%	22%
237	260	TSP50	89%	SRTLLALPLPLSLL	368	24%	100%	21%
32	72	SPAG9	74%	SGAVMSERVSGLAGS	16	28%	9%	21%
238	260	TSP50	89%	SRTLLALPLPLSLL	368	23%	100%	20%
34	74	FBX039	39%	KVNFFFERIMKYERL	284	46%	100%	18%
33	73	TSP50	89%	SRYRAQRFWSVVGQA	190	20%	88%	18%
239	261	LEMD1	56%	FIIIVFVYLTVENKS	164	30%	97%	17%
240	66	CAGE1	74%	LASKMHSLALMVGL	613	22%	99%	16%
241	262	FBX039	39%	RNSIRSSFISLSFF	142	40%	100%	16%
242	263	CAGE1	74%	NIENYSTNALIQPVD	97	21%	14%	16%
243	264	Survivin	86%	MGAPTLPAPWQFLK	1	17%	0%	15%
244	265	CAGE1	74%	RQFETVCKFHWVEAF	119	18%	45%	13%
35	75	Survivin	86%	KDHRI STFKNWPFL	15	15%	83%	13%
36	266	MAGE-A8	44%	PEEAIWEALSVMGLY	220	20%	78%	9%
36	76	MAGE-A8	44%	SRAPEEAIWEALSVM	217	20%	6%	9%
37	77	MAGE-A8	44%	DEKVAELVRFLRKY	113	18%	95%	8%
37	267	MAGE-A8	44%	EKVAELVRFLRKYQ	114	18%	99%	8%
38	268	MAGE-A6	28%	KLLTQYFVQENYLEY	244	27%	98%	8%
38	78	MAGE-A6	28%	QYFVQENYLEYRQVP	248	27%	93%	8%
40	80	MAGE-A6	28%	IGHVYIFATCLGLSY	172	25%	82%	7%
39	79	MAGE-A8	44%	EFLWGPRALAETSYV	273	16%	44%	7%
245	269	MAGE-A3	23%	IGHLYIFATCLGLSY	172	28%	85%	6%
246	270	MAGE-A3	23%	KLLTQHFVQENYLEY	244	27%	77%	6%
247	271	MAGE-A8	44%	ASSSSTLIMGTLEEV	39	14%	19%	6%
248	269	MAGE-A3	23%	IGHLYIFATCLGLSY	172	25%	85%	6%

249	264	Survivin	86%	MGAPTLPPAWQPFLK	1	5%	0%	4%
250	75	Survivin	86%	KDHRISTFKNWPFLE	15	4%	83%	3%

[0408]

그후 본 발명자는 31개의 30 mer 펩타이드를 설계했다 (표 22). 30 mer 는 각각 두개의 최적화된 15 mer 단편으로 이루어지며, 일반적으로 상이한 CTA로부터의 단편이며, 각 30 mer는 일반적으로 적어도 하나의 높은 빈도 HLA 클래스- II 결합 PEPI를 포함하는 것이다. 상기 15 mer 단편은 끝에서 끝까지 배열되며, 각각 상술한 표 21의 9 mer 중 하나(BestEPis)를 포함한다. 이들 30 mer 펩타이드 중 9개는 PolyPEPI1015로 지칭되는, 펩타이드의 패널에 의해 선택되었다 (표 23). 단독 또는 조합된, PolyPEPI1015에 의해 표적화 된 8 개의 CTA에 대한 발현빈도는 도 15에 나타난다.

표 22

[0409]

30 mer 결장직장암(colorectal cancer) 백신 펩타이드

서열 번호	TREOSID	소스 항원	펩타이드 (30mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
112	CCV1000-1-1	TSP50	VCSMEGTWYLVGLVSYRSCGFSYEQDPTLR	71%	72%
113	CCV1000-1-2	EpCAM/TSP50	VRTYWI I IELKHKARLPSTTMTQFPVSEG	62%	100%
114	CCV1000-1-4	Survivin	TAKKVRRAIEQLAAMMGAPTLPPAWQPFLK	39%	26%
115	CCV1000-1-5	CAGE1	LASKMHSLALMVGLPKSMTMPALFKENR	68%	99%
116	CCV1000-1-6	Spag9	KLGSFVFRITALMVSLDSFTVCNSHVLCA	58%	100%
117	CCV1000-1-7	FBX039	KFMNPYNAVLTKKFQFKKTMTFHNLSLN	91%	92%
118	CCV1000-1-8	Spag9/FBX039	AQKMSSLLPTMWLGAKVNFFFERIMKYERL	75%	100%
119	CCV1000-1-9	Survivin/Mage-A8	KDHRISTFKNWPFLEPEEA IWEALSVMGLY	39%	93%
120	CCV1000-2-1	TSP50	YRSCGFSYEQDPTLRVCSMEGTWYLVGLVS	71%	72%
121	CCV1000-2-2	EpCAM/Survivin	VRTYWI I IELKHKARTAKKVRRAIEQLAAM	57%	100%
122	CCV1000-2-4	TSP50/Spag9	LPSTTMTQFPVSEGKLGFSFVRITALMVS	61%	100%
123	CCV1000-2-5	Survivin/Mage-A8	MGAPTLPPAWQPFLKPEEA IWEALSVMGLY	40%	78%
124	CCV1000-2-6	CAGE1/Survivin	LASKMHSLALMVGKDHRI STFKNWPFLE	58%	99%
125	CCV1000-2-7	CAGE1/Spag9	PKSMTMPALFKENRLDSFTVCNSHVLCA	61%	87%
126	CCV1000-2-8	FBX039	KFMNPYNAVLTKKFQKVNFFFERIMKYERL	90%	100%
127	CCV1000-2-9	Spag9/FBX039	AQKMSSLLPTMWLGAFKKTMTFHNLSLN	67%	92%
128	CCV1000-3-1	TSP50	GFSYEQDPTLRDPEAVCSMEGTWYLVGLVS	71%	72%
129	CCV1000-3-7	CAGE1/Spag9	PKSMTMPALFKENRGNILDSFTVCNSHVL	61%	87%
130	CCV1000-5-1	TSP50	PSTTMTQFPVSEGKSRVRAQRFSWVGQA	53%	88%
131	CCV1000-5-3	EpCAM /Mage-A8	YVDEKAPEFSMQGLKDEKVAELVRFLRKY	43%	95%
132	CCV1000-5-4	TSP50/Spag9	RSCGFSYEQDPTLRDGTGKLGFSFVRITAL	67%	94%
133	CCV1000-5-5	Mage-A8/Mage-A6	SRAPEEA IWEALSVMQYFVQENYLEYRQVP	45%	94%
134	CCV1000-5-7	CAGE1/Spag9	PKSMTMPALFKENRSGAVMSERVSGLAGS	57%	87%
135	CCV1000-S-1	SPAG9/FBX039	SGAVMSERVSGLAGSRNSIRSSF ISSLFFF	64%	100%
136	CCV1000-S-2	CAGE1/MAGE-A8	NIENYSTNALIQPVDEKVAELVRFLRKYQ	28%	99%
137	CCV1000-S-3	CAGE1/MAGE-A6	RQFETVCKFHWVEAFKLLTQYFVQENYLEY	46%	98%
138	CCV1000-S-5	MAGE-A8/MAGE-A3	EFLWGPRLAETSIVKLLTQHFVQENYLEY	39%	91%
139	CCV1000-S-6	MAGE-A8/EpCAM	ASSSSTLIMGTLEEVQTL IYVDEKAPEFS	41%	41%
140	CCV1000-S-7	TSP50/MAGE-A3	SRTLLALPLPLSLLIGHLYIFATCLGLSY	60%	100%
141	CCV1000-S-9	LEMD1/MAGE-A6	FIIIVFVYLTVENKSI GHVYIFATCLGLSY	51%	99%
142	CCV1000-S-17	EPCAM	LLAAATATFAAAQEEQTL IYVDEKAPEFS	52%	54%

[0410]

* 모델 집단 내에서 CD8+ T 세포 특이적 PEPI3+를 갖는 개체의 퍼센트 (n=433).

[0411]

** 정상 도너 내에서 CD4+ T 세포 특이적 PEPI4+를 갖는 개체의 퍼센트 (n=400).

표 23

[0412]

PolyPEPI1015 조성물에 대해 선택된 결장직장암(colorectal cancer) 백신

서열번호	TREOSID	소스항원	펩타이드 (30mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
130	CCV1000-5-1	TSP50	PSTTMTQFPVSEGKSRYRAQRFWSWVGQA	53%	53%
121	CCV1000-2-2	EpCAM/Survivin	VRTYWII IELKHKARTAKKVRRAIEQLAAM	57%	98%
131	CCV1000-5-3	EpCAM /Mage-A8	YVDEKAPEFSMQGLKDEKVAELVRFLRKY	43%	72%
132	CCV1000-5-4	TSP50/Spag9	RSCGFSYEQDPTLRDGTGKLGFSFVRITAL	67%	82%
133	CCV1000-5-5	Mage-A8/Mage-A6	SRAPEEAIWEALSVMQYFVQENYLEYRQVP	45%	76%
124	CCV1000-2-6	CAGE1/Survivin	LASKMHSLLALMVGLKDHRISTFKNWPFLFLE	58%	95%
134	CCV1000-5-7	CAGE1/Spag9	PKSMTMMPALFKENRSGAVMSERVSGLAGS	57%	57%
126	CCV1000-2-8	FBX039	KFMNPYNAVLTKKFQKVNFFFERIMKYERL	90%	98%
127	CCV1000-2-9	Spag9/FBX039	AQKMSLLPTMWLGAFKKTMSTFHNLSLN	67%	66%
PolyPEPI1015 (9 peptide together)				100%	99%

[0413]

* 모델 집단 내에서 CD8+ T 세포 특이적 PEPI3+를 갖는 개체의 퍼센트 (n=433).

[0414]

** 정상 도너 내에서 CD4+ T 세포 특이적 PEPI4+를 갖는 개체의 퍼센트 (n=400).

[0415]

PolyPEPI1015 결장직장암(colorectal cancer) 백신의 특성

[0416]

종양 이질성: PolyPEPI1015 조성물은 8개 상이한 CTA를 표적으로 한다 (도 15). 이들 8개의 CTA에 대한 항원발 현율에 기초하여, AG50 = 5.22 및 AG95 = 3 도 16. 환자 이질성: AP50=4.73 및 AP95 = 2 (AP95=2) (도 17). 종양 및 환자 이질성 모두: AGP50 = 3.16 및 AGP95 = 1 (모델 집단) (도 18).

[0417]

실시예 17 - 경쟁 결장직장암(colorectal cancer) 백신과 결장직장암(colorectal cancer) 백신 펩타이드의 비 교

[0418]

본 발명자는 상술한 인 실리코 임상 실험 모델을 사용하여 최신 기술의 T 세포 반응자 및 현재 개발된 CRC 펩타 이드 백신을 결정하고 polyPEPI1015와 비교하였다 (표 24). 본원의 PEPI3+ 테스트는 경쟁 백신이 대상의 일부(2 % 내지 77 %)에서 하나의 종양 항원에 대한 면역 반응을 유도 할 수 있음을 설명한다. 그러나, 2종의 경쟁자 다 중-항원 백신(competitor multi-antigen vaccines)에 대한 다중-항원(다중-PEPI) 반응 결정(multi-antigen (multi-PEPI) response determination)은 반응자가 없거나 2 % 였다. 반응자의 * %는 백신 조성물의 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 항원인 경우 HLA I (CD8+ T 세포 반응)에 대한 1≥PEPI3+ 가진 모델 집단의 피험자 비율이다. 다중-PEPI 반응은 종양 백신에 의해 유도된 임상 반응과 상관관계가 있기 때문에, 경쟁 백신 중 어느 것도 환자 의 98 %에서 임상적 이점을 설명할 수 없다. 대조적으로, 본 발명자는 대다수의 환자에서 임상적 이점에 대한 가능성을 시사하는 대상의 95 %에 대한 다중-PEPI 반응을 예측했다.

표 24

[0419]

polyPEPI1015 및 경쟁 결장직장암(colorectal cancer) 백신의 예상 면역 반응을

결장직장암(colorectal cancer) 백신	스폰서	433명의 대상에서 CD8+ T 세포 반응자 % *					
		백신 항원 (Ags)	다수의 항원에 대한 반응자 %				
			1 Ag	2 Ags	3 Ags	4 Ags	5 Ags
Stimuvax ^{??*} (L-BLP25) 펩타이드 백신	Johannes Huttenverg University Mainz	1	6%	-	-	-	-
WT1 멀티펩타이드 백신	Shinshu University, Japan	1	79%	-	-	-	-
p53 합성 롱 펩타이드 백신	Kinki University	7	5%	2%	0%	0%	0%
멀티에피토프 펩타이드 각 테일 백신	Leiden University Medical Center	1	77%	-	-	-	-
Her-2 B 세포 펩타이드 백 신	Ohio State University Comprehensive Cancer Center	1	18%	-	-	-	-

NY-ESO-1 펩타이드 펄스 수 지상 세포 백신	Jonsson Comprehensive Cancer Center	1	0%	-	-	-	-
OCV-C02	Otsuka Pharmaceutical Co., LTd.	2	2%	0%			
PolyPEPI1015	Treos bio	8	100%	95%	87%	70%	54%

[0420] 실시예 18 - 난소 암 백신 설계 및 조성물

[0421] 본 발명자는 상기 실시예 13 및 16에서 기술한 동일한 설계 방법을 본질적으로(essentially) 사용하는 난소 암 백신에서 사용할 펩타이드를 설계하기 위해 PEPI3+ 테스트를 사용하였다.

[0422] 가장 높은 비율의 개인에 난소 암 항원에 대한 면역 반응을 유도할 것인 T 세포 에피토프 (9 mer)를 확인하기 위해, 본 발명자는 모델 집단의 PEPI3+ 핫스팟(hotspot) 빈도(B%)와 난소암과 관련된 CTA에서 보고된 발현 빈도(N%)를 곱하였다 (표 25). 그 후 본 발명자는 선택된 9 mer를 포함하는 15 mer를 선택하였다 (표 25). 하기 실시예 20에서 기재된 과정을 사용하여, 대부분의 대상의 대부분의 HLA 클래스 II 대립유전자에 결합할 수 있도록 15 mer를 선택하였다.

표 25

[0423] 백신 조성물을 위한 난소 암 펩타이드를 선택하기 위한 BestEPI 목록 (9-mers 밑줄). N%: 결장직장암(colorectal cancer)에서 항원 발현 빈도; B%: BestEPI 빈도, 즉, 모델 집단(433 명의 대상)에서 대상의 적어도 3개의 HLA 클래스 I에 결합할 수 있는 에피토프를 가지는 개인의 퍼센트; HLAII**: 정상 도너(donor)내에서 CD4+ T 세포 특이적 PEPI4+를 갖는 개인의 퍼센트(n=400); N % * B % : N %에 B %를 곱한 값.

서열 번호. 9mer	서열번 호 15mer	Antigen		BestEPIs 및 최적화된 15 mer				
		Antigen	N%	최적. 15mer	최적위치	B%	HLAII** (CD4)	B%*N%
272	302	PIWIL-4	90%	QGMMMSIATKIAMQM	585	79%	72%	71%
273	303	PIWIL-4	90%	KAKAFDGAIFLSQK	153	62%	80%	56%
274	304	WT1	63%	SSGQARMFPNAPYLP	121	78%	0%	49%
275	305	EpCam	92%	RTYWII IELKHKARE	140	51%	100%	47%
276	306	BORIS	82%	MFTSSRMSSFNRHMK	263	57%	66%	46%
277	307	AKAP4	88%	QVNIDYLMNRPQNLR	162	52%	46%	46%
278	308	OY-TES-1	65%	STPMIMENIQELIRS	277	67%	82%	43%
279	309	AKAP4	88%	MMAYSDDTTMMSDDID	1	49%	0%	43%
280	310	SP17	65%	AFAAAYFESLLEKRE	37	65%	100%	42%
281	311	PIWIL-4	90%	RAIQQYVDPDVQLVM	534	46%	5%	42%
282	312	PIWIL-2	61%	GFVASINLTITKWYS	759	67%	93%	41%
283	313	AKAP4	88%	DLQKYALGFQHALSP	117	46%	82%	40%
284	314	PIWIL-3	88%	GYVTSVLQENSITL	266	44%	54%	39%
285	315	SPAG9	90%	VREEAQKMSSLLPTM	958	43%	1%	39%
286	316	PIWIL-3	88%	MSLKGHLQSVTAPMG	523	42%	17%	37%
287	317	PIWIL-3	88%	QKSIAGFVASTNAEL	663	42%	37%	37%
288	318	PIWIL-2	61%	RNFYDPTSAMVLQQH	341	60%	49%	37%
289	319	BORIS	82%	NMAFVTSGELVRHRR	319	44%	75%	36%
290	320	AKAP4	88%	LSFYVNRLSSSLVIQM	217	36%	100%	31%
291	321	PRAME	59%	LERLAYLHARLRELL	457	52%	100%	30%
292	322	BORIS	82%	RFTQSGTMKIHILQK	406	35%	69%	29%
293	323	HIWI	68%	HAFDGTILFLPKRLQ	161	39%	83%	27%
294	324	EpCam	92%	YVDEKAPEFSMQGLK	251	28%	0%	26%
295	325	SPAG9	90%	SGAVMSERVSGLAGS	16	28%	9%	25%
296	326	HIWI	68%	GFTTSILQENSIML	251	37%	86%	25%
297	327	PIWIL-2	61%	YSRVVFQMPHQEIVD	772	40%	77%	24%
298	328	PRAME	59%	RHSQTLKAMVQAWPF	64	37%	38%	22%
299	329	Survivin	84%	AKKVRRAIEQLAAMD	128	26%	25%	22%

300	330	BORIS	82%	ERSDEIVLTVSNSNV	210	25%	2%	21%
301	331	WT1	63%	RTPYSSDNLQMTSQ	218	32%	0%	20%

[0424] 그 후 본 발명자는 15 개의 30 mer 펩타이드를 설계하였다 (표 26).

표 26

[0425] 30 mer 난소 암 백신 펩타이드

서열번호	TREOSID	소스 항원	펩타이드 (30mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
332	OC1212-01	OY-TES-1/PIWIL-4	STPMIMENIQELIRSQGMMSIATKIAMQM	94%	98%
333	OC1212-02	PIWIL-2/PIWIL-4	RNFYDPTSAMVLQQHKAKAFDGAFLSQQ	89%	90%
334	OC1212-03	BORIS/AKAP4	NMAFVTSGELVRHRRMMAYSDTTMSDDID	68%	75%
335	OC1212-04	WT1/WT1	SSGQARMFPNAPYLPRTPYSSDNLQMTSQ	84%	0%
336	OC1212-05	BORIS/HIWI	MFTSSRMSSFNRHMKHAFDGTILFLPKRLQ	67%	94%
337	OC1212-06	PIWIL-2/EpCam	YSRVVFQMPHQEI VDRTYWII IELKHKARE	67%	100%
338	OC1212-07	AKAP4/PIWIL-4	LSFYVNRSLSLVIQMRAIQYVDPDVQLVM	71%	100%
339	OC1212-08	AKAP4/ SP17	QVNIDYLMNRPQNLRFAAAAYFESLLEKRE	78%	100%
340	OC1212-09	PIWIL-3/PIWIL-3	GYVTSVLQYENSITLQKSIAGFVASTNAEL	64%	65%
341	OC1212-10	SPAG9/BORIS	VREEAQKMSLLPTMRFTQSGTMKIHILQK	62%	69%
342	OC1212-11	PIWIL-2/EpCam	GFVASINLTLTWKVSYVDEKAPEFSMQGLK	74%	93%
343	OC1212-12	PIWIL-3/SPAG9	MSLKGHLSVTPMGSAGVMSERVSGLAGS	52%	19%
344	OC1212-13	AKAP4/PRAME	DLQKYLGFQHALSPLERLAYLHARLRELL	67%	100%
345	OC1212-14	HIWI/BORIS	GFTTSLQYENSIMLERSDEIVLTVSNSNV	49%	86%
346	OC1212-15	PRAME/Survivin	RHSQTLKAMVQAWPFQKVRRAIEQLAAMD	48%	42%

[0426] * 모델 집단 내에서 CD8+ T 세포 특이적 PEPI3+를 갖는 개체의 퍼센트 (n=433).

[0427] ** 정상 도너 내에서 CD4+ T 세포 특이 적 PEPI4+를 갖는 개체의 퍼센트(n=400).

[0428] 실시예 19 - PolyPEPI1018 결장직장암(colorectal cancer) 백신의 설계 절차에 따른 효능

[0429] PolyPEPI1018 결장직장암(colorectal cancer) (CRC) 백신 (PolyPEPI1018) 조성물은 인 비트로 진단 시험 (CDx)을 사용하여 가능성 반응자로 확인된 환자에서 케어 CRC 처치 옵션의 표준기준(standard of care CRC treatment options)에 대한 추가 면역 요법으로 사용되는 펩타이드 백신이다. 전이성 결장직장암(colorectal cancer) 환자에서 PolyPEPI1018을 평가하기 위해 미국과 이탈리아에서 임상 시험이 진행 중이다. 물질(product)은 애주번트 Montanide와 혼합된 6개의 펩타이드(실시예 16 및 17에 기재된 30mer 펩타이드 PolyPEPI1015 중 6 개)를 포함한다. 6개의 펩타이드는 CRC에서 가장 빈번하게 발현되는 7개의 암 고환 항원(cancer testis antigens, CTA)으로부터 12개의 에피토프에 대한 T 세포 반응을 유도하도록 선택되었다. 6개의 펩타이드는 오래 지속되는 CRC 특이적 T 세포 반응을 유도하도록 최적화되었다. 종양에서 발현되는 다수의(multiple) CTA에 관한 T 세포 반응을 갖는 가능성 반응자 환자는 동반 진단(CDx)으로 선택될 수 있다. 이 실시예에서는 PolyPEPI1018을 설계하는 데 사용되는 정밀 과정을 설명한다. 이 과정은 다른 암 및 질병에 대한 백신을 설계하는데 적용될 수 있다.

[0430] A. 다수의(multiple) 항원 표적의 선택

[0431] 종양 항원의 선택은 암 백신의 안정성 및 효능을 위해 필수적이다. 좋은 항원의 특징은 자가 면역(autoimmunity)을 예방되도록 정상 조직에서 발현이 제한되는 것이다. 고유한(uniquely) 돌연변이 항원(예: p53), 바이러스 항원(예: 자궁 경부암의 인간 파필로마바이러스(papillomavirus) 항원), 및 분화 항원(differentiation antigen)(예: B 세포 림프종의 CD20)을 포함하는 여러 범주의 항원이 상기 요구를 충족한다.

[0432] CTA가 다양한 유형의 종양 세포 및 고환 세포에서 발현되지만 임의의 다른 정상 체세포 조직 또는 체세포 세포에서 발현되지 않기 때문에, 본 발명자는 다수의(multiple) 암 고환 항원(CTAs)를 표적 항원으로 선택하였다. CTA는 다음과 같은 이유로 백신의 바람직한(desirable) 표적이다.

[0433] * 조직학적 등급이 높고 후기(later) 임상 단계의 종양은 종종 높은 빈도로 CTA 발현을 나타낸다.

- [0434] * 종양세포의 아집단 만이 특정 CTA를 발현한다.
- [0435] * 상이한 암유형은 CTA 발현 빈도에 있어서 크게 다르다.
- [0436] * CTA 양성인 종양은 종종 하나 이상의 CTA가 동시에 발현한다.
- [0437] * CTA 중 어느 것도 세포 표면 항원으로 보이지 않으므로, 이들은 암 백신의 고유한 표적이다 (그들은 항원 기반 면역 요법의 적합한 표적이 아니다)
- [0438] PolyPEPI1018에 대한 표적 CTA를 확인하기 위해, 본 발명자는 CTA 발현 지식베이스(knowledgebase)를 구축하였다. 상기 지식베이스는 발현을 순서로 랭크된 CRC에서 발현된 CTAs를 함유한다. 본 발명자들에 의해 수행된 상관관계 연구(실시예 11 참조)는 종양 세포에서 발현되는 다수의(multiple) 항원에 대해 CTL 반응을 유도하는 백신이 환자에게 유익할 수 있음을 시사한다. 따라서, CRC에서 높은 발현율을 갖는 7개의 CTA가 PolyPEPI1018 개발에 포함되도록 선택되었다. 자세한 내용은 표 27에 나타난다.

표 27

[0439] PolyPEPI1018 CRC 백신에서 표적 CTA

CTA 이름	발현율	특징
TSP50	89.47%	고환 특이적 단백질 분해 효소-유사 단백질 50(<i>Testis-Specific Protease-Like Protein 50</i>)은 세포 증식, 세포 침습 및 종양 성장을 유도하는 종양 유전자이다. 이는 위암, 유방암, 자궁 경부암 및 결장직장암(colorectal cancer) 샘플에서 자주 발현되며; 고환의 정자 세포를 제외하고 정상적인 인간 조직에서는 거의 발현되지 않는다.
EpCAM	88.35%	상피 세포 접착 분자(<i>Epithelial Cell Adhesion Molecule</i>)는 종양 관련 항원으로, 결장암(colon cancer)에서 발현되고 다양한 인간암종에서 과발현된다. 암 개시 줄기 세포(cancer-initiating stem cells)에서 EpCAM의 높은 발현은 암 백신의 가치있는 표적이 된다. EpCAM은 또한 편평 상피, 간세포 및 각질 세포를 제외한 정상 상피 세포에서 낮거나 무시할만한 수준으로 발현된다.
Survivin	87.28%	서비빈(<i>Survivin</i>) (<i>Baculoviral IAP 반복 함유 단백질 5</i>)은 세포 증식을 촉진하고 세포자멸사(apoptosis)를 억제하는 멀티 태스킹 단백질이다. 비록 서비빈은 태아 조직에서 강하게 발현되고 정상 발달을 위해 필요하지만, 대부분의 성인 조직에서는 발현되지 않는다. 서비빈은 암종을 포함한 다양한 암에서 발현된다. 낮은 수준의 서비빈을 발현하는 정상 조직은 흉선, CD34 ⁺ 골수유래줄기세포, 기저 결장 상피(basal colonic epithelium)를 포함한다. 정상조직과 비교했을 때 서비빈의 극적인 과발현은 폐암, 유방암, 결장암, 위암, 식도암, 췌장암, 방광암, 자궁암, 대 세포 비 호지킨 림프종(large-cell non-Hodgkin's lymphoma), 백혈병, 신경모세포종, 흑색종 및 비 흑색종 피부 암에서 관찰된다.
CAGE1	74.47%	암 관련 유전자 1 단백질(<i>Cancer-associated gene 1 protein</i>)은 전형적인 CTA이며, 이는 세포증식 및 종양생성에서 역할을 할 수 있다. CAGE1은 결장직장암(colorectal cancer) 조직에서 과 발현되고 있으며 인접한 정상 결장직장 점막(colorectal mucosa)에서는 약하게 발현된다. 또한, CAGE1은 흑색종, 간암 및 유방암에서 발현된다. 고환 이외의 건강한 인간 조직에서는 CAGE1 단백질 발현이 검출되지 않는다.
SPAG9	74.36%	정자 관련 항원 9(<i>Sperm-associated antigen 9</i>)은 c-Jun N-말단 키나제-신호(c-Jun N-terminal kinase-signaling)에 관여하고 스캐폴드 단백질(scaffold protein)로서 기능하며, 세포 생존, 세포 증식, 세포자멸사 및 종양 발달에서 중요한 역할을 한다. SPAG9 발현은 상피성 난소암 (90 %), 유방암 (88 %), 자궁 경부암 (82 %), 신장 세포 암 (88 %) 및 결장직장암(colorectal cancer) (74 %) 환자에서 검출되었다. 인접한 비암성 조직은 항원 발현을 보이지 않았다. SPAG9 발현은 고환으로 제한된다.

FBX039	38.60%	FBX039 (BCP-20) 는 고환 특이적 단백질이며 E3 유비퀴틴 리가아제 복합체(E3 ubiquitin ligase complex)의 중요한 부분이다. FBX039는 유비퀴틴화에 참여하고 단백질의 세포주기, 면역 반응, 신호 및 단백질의 프로테아좀 분해(proteasomal degradation of proteins)에서 역할을 가진다. FBX039는 결장암 및 유방암에서 발현된다. FBX039 발현은 또한 난소, 태반 및 폐에서 검출되었다. FBX039 발현은 정상 조직과 비교하여 고환에서 100 배이고, 결장직장암(colorectal cancer)에서 1,000배 더 높다.
MAGEA8	43.75%	흑색종 관련 항원 8(Melanoma-associated antigen 8)의 기능은 알려져 있지 않지만, 배아 발생 및 종양 형질 전환 또는 종양 진행의 측면에서 역할을 할 수 있다. MAGE-A8 유전자는 CRC 및 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)에서 발현된다. 정상 조직에서의 MAGE-A8 발현은 고환 및 태반으로 제한된다.

[0440] B. PEPI3+ 바이오 마커 기반 백신 설계로 정밀한 표적화를 달성

[0441] 상술한 바와 같이 PEPI3+ 바이오마커는 대상의 백신 유도 T 세포 반응을 예측한다. 본 발명자들은 항원 서열 및 HLA 유전자형으로부터 PEPI를 정확하게 확인하는 테스트를 개발하고 검증하였다 (실시예 1, 2, 3). PEPI 테스트 알고리즘(algorithm)을 사용하여 PolyPEPI1018 CRC 백신에 포함시킬 7 개의 표적 CTA에서 주요(dominant) PEPI (besEPI)를 확인하였다.

[0442] 본원에서 기술한 과정으로 확인된 주요 PEPI는 대상에서 가장 높은 비율로 CTL 반응을 유도할 수 있다.

[0443] i. 모델 집단에서 433 명의 대상 각각에서 7 개의 CTA 표적으로부터 모든 HLA 클래스 I 결합 PEPI의 확인

[0444] ii. 가장큰 아집단에 존재하는 PEPI 인 주요 PEPI (BestEPI)의 확인.

[0445] PolyPEPI1018의 7 개 CTA에서 파생 된 12 개의 주요 PEPI가 표 28에 나타난다. 모델 집단의 PEPI %는 표시된 PEPI를 가진 433 명의 대상의 비율, 즉 표시된 PEPI가 CTL 반응을 유도할 수 있는 대상 비율을 나타낸다. 확인 (identification) 과정에서 사용된 최적화 단계에도 불구하고, CTL 반응을 유도하는 주요 PEPI의 매우 높은 가변성(variability)(18 % 내지 78 %)이 존재한다.

표 28

[0446] PolyPEPI1018에서 주요 PEPI에 결합하는 CRC 특이적 HLA 클래스 I

CRC 환자에서 PolyPEPI1018의 7 가지 CTA 각각에 대한 주요 PEPI3+			
PolyPEPI1018에서의 펩타이드	CRC 항원	주요 PEPI3+	모델집단에서PEPI3+%
CRC-P1	TSP50	TTMETQFPV	36%
		YRAQRFWSW	20%
CRC-P2	EpCAM	RTYWII IEL	51%
	Survivin	RAIEQLAAM	26%
CRC-P3	EpCAM	YVDEKAPEF	28%
	MAGE-A8	KVAELVRFL	18%
CRC-P6	CAGE1	KMHSL LALM	42%
	Survivin	STFKNWPFL	15%
CRC-P7	CAGE1	KSMTMPAL	37%
	SPAG9	VMSESVSGL	28%
CRC-P8	FBX039	FMNPYNAVL	78%
		FFFERIMKY	46%

[0447] 본 발명자는 대부분의 대상에서 대부분의 HLA 클래스 II 대립유전자에 결합하는 각 주요한 PEPI를 최적화하였다. 이는 CD8+ CTL 반응을 증가시키고 오래 지속되는 T 세포 반응에 기여 할 수 있는 CD4+ T 도움 세포를 유도할 것이기 때문에, 이의 효능은 향상될 것이다. 도 4 에서 제시된 예는 ≥3 HLA class II 대립유전자에 결합하는 PEPI는 T 도움 세포를 활성화시킬 가능성이 가장 높다는 것을 설명한다.

[0448] 본원에서 기술한 과정에 의해 선택된 15-mer 펩타이드는 HLA 클래스 I 및 클래스 II 결합 주요 PEPI를

함유한다. 따라서, 이 펩타이드는 높은 비율의 대상에서 CTL 및 T 도움 반응을 모두 유도할 수 있다.

과정

1. 400 정상 도너의 HLA 클래스 II 유전자형 확인

2. 소스 항원(source antigen)과 일치하는 아미노산과 함께 9 mer 주요 PEPI (표 21)의 양쪽에서의 확장

3. IEDB 알고리즘을 사용한 400 명의 정상 도너의 HLA 클래스 II PEPI 예측

4. HLA 클래스 II 결합 PEPI를 갖는 높은 비율의 대상에서 15 mer 펩타이드의 선택

5. 15 mer 펩타이드에 결합할 때 각 백신에서 하나의 주요 HLA 클래스 II PEPI의 존재의 보증.

PolyPEPI1018에서 7 개의 CTA로부터 유래 된 12 개의 최적화 된 15-mer 펩타이드가 표 29에 제시되어있다. 이들 펩타이드는 상이한 HLA 클래스 II 결합 특성을 갖는다. 이러한 최적화된 개인화 백신 설계에도 불구하고 이들 펩타이드 사이에는 PEPI 생산 용량(generation capacity)(≥ 3 HLA 결합)에 높은 가변성(0 % 내지 100 %)이 있다.

표 29

PolyPEPI1018에서 항원 특이적 HLA 클래스 II 결합 PEPI

Nr.	CRC 항원	평균 HLA 클래스 II 결합 대립유전자	≥ 1 HLA 클래스 II 결합을 가지는 % 대상	≥ 2 HLA 클래스 II 결합을 가지는 % 대상	≥ 3 HLA 클래스 II 결합을 가지는 % 대상	≥ 4 HLA 클래스 II 결합을 가지는 % 대상
CRC-P1	TSP50 (83-97)	0	0%	0%	0%	0%
	TSP50 (190-204)	4	100%	99%	88%	53%
CRC-P2	EPCAM(139-153)	5	100%	100%	100%	98%
	SURVIVIN(127-141)	2	84%	58%	26%	11%
CRC-P3	EPCAM(251-265)	0	0%	0%	0%	0%
	MAGE-A8(113-127)	4	100%	100%	95%	72%
CRC-P6	CAGE1(613-627)	5	100%	100%	99%	95%
	SURVIVIN(15-29)	3	100%	97%	83%	45%
CRC-P7	CAGE1(759-773)	3	100%	98%	87%	56%
	SPAG9(16-30)	1	66%	35%	9%	2%
CRC-P8	FBX039(95-109)	3	100%	94%	43%	13%
	FBX039(284-298)	5	100%	100%	100%	98%

30 mer 백신 펩타이드는 더 짧은 펩타이드와 비교하여 다음과 같은 장점이 있다:

(i) 다수의(multiple) 정밀하게 선택된 중앙 특이적 면역원(immunogen): 각각의 30 mer는 관련 집단(모델 집단과 유사함)의 대다수에서 CTL 및 T 도움 반응을 유도할 수 있는 능력이 있는 2개의 정확하게 선택된 암 특이적 면역원성을 함유한다.

(ii) 천연 항원 제시를 보증한다. 30 mer 긴 폴리펩타이드는 전구-약물(pro-drugs)로 볼 수 있다: 이들은 자체적으로 생물학적 활성은 아니지만 전문 항원 제시 세포의 HLA 분자에 로딩되도록 더 작은 펩타이드(9 내지 15 아미노산 길이)로 가공된다. 긴 펩타이드 백신 접종으로 인한 항원 제시는 HLA 클래스 I 및 클래스 II 분자 모두에서 제시하기 위한 생리학적 경로를 반영한다. 또한, 세포에서 긴 펩타이드 가공은 큰 원형 단백질(intact proteins)의 가공보다 더 효과적이다.

(iii) 내성 T 세포 반응 유도의 배제. 9 mer 펩타이드는 전문 항원 제시 세포에 의한 가공을 필요로 하지 않으므로 HLA 클래스 I 분자에 외인성으로(exogenously) 결합한다. 따라서, 주입된 짧은 펩타이드는 표면 HLA 클래스 I을 갖는 모든 핵 형성 세포의 HLA 클래스 I 분자에 다수 결합 될 것이다. 대조적으로, > 20 -mers 길이의 펩타이드는 HLA 클래스 I에 결합하기 전에 항원 제시 세포에 의해 가공된다. 따라서, 긴 펩타이드를 사용한 백신 접종은 내성을 유발할 가능성이 적고 원하는 항 중앙 활성을 촉진할 것이다.

(iv) 다수의(multiple) HLA 클래스 II 분자에 결합함으로써 T 도움 반응을 자극할 수 있기 때문에, 오래 지속되는 T 세포 반응을 유도한다.

[0462] (v) 유틸리티. 더 적은 수의 펩타이드의 GMP 제조, 제제, 품질 관리 및 투여(각각 상기 특성을 모두 갖는)는 다른 특성을 제공하는 많은 수의 펩타이드보다 실용적(feasible)이다.

[0463] PolyPEPI1018의 각 30 mer 펩타이드는 2개의 HLA 클래스 I 결합 주요 PEPI 및 적어도 하나의 강한 HLA 클래스 II 결합 PEPI로 이루어진다. 강한 결합 PEPI는 개인의 > 50 % 에서 4개의 HLA 클래스 II 대립 유전자에 결합한다. 따라서, 백신 펩타이드는 일반 집단(CRC 백신 설계에 관련된 집단)에서 개인 대상의 HLA 클래스 I 및 클래스 II 대립 유전자 모두에 맞게 조정된다.

[0464] 상술한 것처럼, 대상의 높은 HLA 유전자형 가변성은 PolyPEPI1018에 의해 유도된 T 세포 반응의 높은 가변성을 초래한다. 이는 가능성 반응자를 결정하는 CDx의 공동개발을 정당화한다. PEPI3+ 및 >2PEPI3+ 바이오 마커는 실시예 11 및 12에서 기재된 것처럼 PolyPEPI1018로 백신 접종 된 대상의 면역 반응 및 임상 반응을 각각 예측할 수 있다. 이들 바이오마커는 PolyPEPI1018 CRC 백신에 대한 가능성 반응자를 예측하는 CDx를 공동 개발하는 데 사용된다.

[0465] 실시예 20 - PolyPEPI1018 CRC 백신의 조성물 및 면역 원성 분석

[0466] PolyPEPI1018 조성물에 대해 선택된 펩타이드는 표 30에서 나타난 바와 같다.

표 30

[0467] PolyPEPI1018 조성물에 대해 선택된 결장직장암(colorectal cancer) 백신 펩타이드

서열번호	TREOSID	소스 항원	펩타이드 (30mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
130	CCV1000-5-1	TSP50	PSTTMTQFPVSEGKSRVRAQRFWSWVGQA	53%	88%
121	CCV1000-2-2	EpCAM/Survivin	VRTYWI I IELKHKARTAKKVRRAIEQLAAM	57%	100%
131	CCV1000-5-3	EpCAM /Mage-A8	YVDEKAPEFSMQLKDEKVAELVRFLLRKY	43%	95%
124	CCV1000-2-6	Cage/Survivin	LASKMHSLALMVGLKDHRISTFKNWPFL	58%	99%
134	CCV1000-5-7	Cage/Spag9	PKSMTMPALFKENRSGAVMSERVSLAGS	57%	87%
126	CCV1000-2-8	FBX039	KFMNPYNAVLTKKFQKVNFFFERIMKYERL	90%	100%
			PolyPEPI1018 (6 펩타이드 together)	98%	100%

[0468] * 모델 집단에서 HLA 클래스 I 결합 PEPI3+를 가지는 개체의 퍼센트 (n=433).

[0469] ** 모델 집단에서 HLA 클래스 II 결합 PEPI3+를 가지는 개체의 퍼센트 (n=433).

[0470] PolyPEPI1018의 펩타이드는 서열번호 130, 131 의 펩타이드를 함유하는 MIX1 및 서열번호 121, 124, 134, 126 의 펩타이드를 함유하는 MIX2,의 2개의 혼합물로 제제화된다. MIX 1 및 MIX 2는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0471] 면역원성의 특성

[0472] 본 발명자들은 완전한 HLA 유전자형 데이터를 갖는 37 명의 CRC 환자의 코호트에서 PolyPEPI1018의 면역 원성을 특성화하기 위해 PEPI3+ 테스트를 사용하였다. 임상 시험에서 사용될 동일한 9 mer 펩타이드에 대한 각 환자에서의 T 세포 반응을 예측하였다. 이들 펩타이드는 PolyPEPI1018 펩타이드 내에서 12 개의 주요 PEPI3+를 나타낸다. 9 mer는 표 28에서 나타난다.

[0473] PEPI3+ 예측의 특이도 및 민감도는 특정 에피토프에 결합하는 것으로 예측된 HLA의 실제 수에 의존한다. 특이적으로, 본 발명자들은 하나의 HLA 제한 에피토프가 대상에서 T 세포 반응을 유도할 확률이 일반적으로 4 % 인 것을 결정하였으며, 이는 HLA 제한 에피토프 예측에 기초한 최신 예측 방법의 불량한 민감도를 설명한다. PEPI3+ 방법론(methodology)을 적용하여, 본 발명자는 37 명의 CRC 환자에서 각각의 주요 PEPI3+ 특이적 T 세포 반응이 PolyPEPI1018에 의해 유도될 확률을 결정하였다. 이 분석 결과는 표 31에 요약되었다.

표 31

[0474]

37 명의 CRC 환자에서 PolyPEPI1018의 6 개 펩타이드에서 주요 PEPI의 확률

CRC 환자	CRC-P1		CRC-P2		CRC-P3		CRC-P6		CRC-P7		CRC-P8		PEPIs의 예상 수
	TSP50 (83-97)	TSP50 (190-204)	EpCAM (139-153)	Survivin (127-141)	EpCAM (251-265)	MAGEA8 (113-127)	CAGE1 (613-627)	Survivin (15-29)	CAGE1 (759-773)	SPAG9 (16-30)	FBX039 (95-109)	FBX039 (284-298)	
CRC-01	22%	4%	22%	4%	22%	22%	100%	1%	98%	84%	100%	22%	5.01
CRC-02	22%	1%	22%	22%	22%	22%	100%	1%	98%	22%	100%	98%	5.29
CRC-03	84%	22%	84%	22%	22%	22%	84%	22%	22%	22%	100%	22%	5.29
CRC-04	22%	84%	22%	4%	22%	4%	98%	4%	4%	22%	100%	84%	4.70
CRC-05	22%	22%	4%	4%	22%	4%	98%	1%	4%	4%	100%	84%	3.68
CRC-06	84%	22%	4%	84%	98%	4%	22%	4%	4%	4%	100%	98%	5.27
CRC-07	22%	22%	22%	22%	22%	4%	98%	1%	22%	22%	100%	84%	4.41
CRC-08	22%	22%	22%	98%	84%	22%	84%	22%	22%	22%	100%	84%	6.04
CRC-09	22%	84%	84%	84%	84%	22%	100%	4%	22%	22%	98%	84%	7.10
CRC-10	4%	98%	22%	22%	4%	4%	4%	22%	22%	22%	98%	84%	4.06
CRC-11	22%	22%	4%	4%	22%	4%	84%	1%	4%	4%	98%	84%	3.53
CRC-12	84%	22%	4%	22%	4%	4%	84%	4%	84%	4%	100%	22%	4.38
CRC-13	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	1%	4%	100%	98%	5.07
CRC-14	22%	84%	4%	4%	22%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	84%	4.16
CRC-15	84%	22%	22%	22%	22%	4%	84%	4%	22%	4%	100%	84%	4.74
CRC-16	4%	84%	4%	4%	22%	4%	84%	1%	4%	22%	100%	84%	4.16
CRC-17	84%	84%	4%	84%	84%	4%	4%	4%	4%	4%	100%	22%	4.82
CRC-18	84%	22%	22%	84%	84%	4%	22%	22%	4%	4%	100%	84%	5.36
CRC-19	22%	22%	22%	22%	22%	4%	98%	4%	22%	22%	100%	84%	4.45
CRC-20	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	98%	5.10
CRC-21	22%	22%	22%	22%	84%	22%	98%	4%	4%	22%	100%	84%	5.06
CRC-22	22%	98%	84%	4%	22%	22%	84%	22%	84%	22%	98%	22%	5.84
CRC-23	84%	84%	84%	84%	84%	22%	84%	84%	84%	4%	100%	84%	8.82
CRC-24	22%	22%	4%	4%	22%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	84%	3.55
CRC-25	22%	84%	22%	4%	22%	4%	84%	4%	22%	4%	100%	84%	4.56
CRC-26	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	84%	4.97
CRC-27	22%	22%	4%	4%	22%	4%	98%	1%	4%	4%	100%	84%	3.68

CRC-28	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	98%	5.10
CRC-29	84%	84%	4%	22%	22%	4%	84%	1%	22%	22%	100%	84%	5.33
CRC-30	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	98%	5.10
CRC-31	22%	84%	22%	4%	4%	4%	22%	1%	4%	4%	98%	84%	3.53
CRC-32	84%	84%	4%	84%	22%	4%	4%	4%	4%	4%	98%	84%	4.80
CRC-33	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	98%	5.10
CRC-34	22%	22%	22%	22%	22%	4%	84%	1%	22%	4%	100%	84%	4.09
CRC-35	22%	4%	4%	1%	22%	4%	4%	1%	4%	4%	84%	84%	2.37
CRC-36	22%	4%	4%	1%	22%	4%	4%	1%	4%	4%	84%	84%	2.37
CRC-37	22%	4%	4%	1%	22%	4%	4%	1%	4%	4%	84%	84%	2.37

[0475] 약어: CRC = 결장직장암(colorectal cancer); PEPI = 개인 에피토프(personal epitope)Note: 퍼센트는 PolyPEPI1018에 의해 유도된 CD8+ T 세포 반응의 가능성을 나타낸다.

[0476] 종합하면, 이들 결과는 PolyPEPI1018에서 가장 면역원성인 펩타이드가 대부분의 환자에서 > 3 HLA에 결합하는 것으로 예측되는 CRC-P8인 것을 보여준다. 최소 면역원성 펩타이드인 CRC-P3는 많은 환자에서 > 1 HLA에 결합하고 T 세포 반응을 유도 할 가능성이 22 %이다. T 세포 반응을 검출하는데 사용된 생물검정(bioassays)이 PEPI3+보다 덜 정확하기 때문에, 이 계산은 CRC 환자에서 T 세포 반응의 가장 정확한 특징(characterization) 일 수 있다. MAGE-A8 및 SPAG9가 백신 설계에 사용된 모델 집단에서 면역원성이었지만, 37 명의 CRC 환자에서 MAGE A8 특이적 PEPI3+는 존재하지 않았고, 오직 하나의 환자(3 %)만이 SPAG9 특이적 PEPI3+를 가졌다.

[0477] 공지된 HLA 클래스 I 유전자형을 갖는 295 명의 CRC 환자 및 실시예 8에 기재된 모델집단에서의 예측된 PolyPEPI1018 반응율의 추가 특성이 표 32 및 표 33에서 나타난다.

표 32

[0478] 모델 집단(433명의 정상 도너)에서 PolyPEPI1018 반응율

PolyPEPI1018 반응율	>>=1	>>=2	>>=3	>>=4	>>=5	>>=6	>>=7	>>=8	>>=9
Multi PEPI	98%	94%	83%	70%	52%	38%	27%	18%	11%
Multi 펩타이드	98%	91%	73%	52%	30%	12%	N/D	N/D	N/D
Multi 항원	98%	92%	72%	49%	31%	14%	6%	N/D	N/D

표 33

[0479] 295명의 CRC 환자에 대한 PolyPEPI1018 반응율

PolyPEPI1018 반응율	>>=1	>>=2	>>=3	>>=4	>>=5	>=6	>>=7	>>=8	>>=9
Multi PEPI	99%	96%	92%	85%	69%	53%	40%	32%	25%
Multi 펩타이드	99%	93%	86%	71%	49%	29%	N/D	N/D	N/D
Multi 항원	99%	93%	86%	72%	49%	32%	13%	N/D	N/D

[0480] 독성의 특성- immunoBLAST

[0481] 자가 면역과 같은 독성 면역 반응을 유도 할 수 있는 가능성을 결정하기 위해 임의의 항원에 대해 수행 될 수 있는 방법이 개발되었다. 상기 방법은 본원에서 immunoBLAST로 지칭된다. PolyPEPI1018은 6 개의 30-mer 폴리펩

타이드를 포함한다. 각각의 폴리펩타이드는 CRC에서 발현된 항원으로부터 유래된 2개의 15-mer 펩타이드 단편으로 이루어진다. 네오에피토프는 2개의 15-mer 펩타이드의 접합 부위(joint region)에서 생성될 수 있으며, 건강한 세포에 대해 원하지 않는 T 세포 반응을 유도할 수 있다(자가 면역). 이것은 immunoBLAST 방법론을 사용하여 평가되었다.

[0482] PolyPEP1018의 30-mer 조성물 각각에 대한 16-mer 펩타이드를 설계 하였다. 각 16-mer는 30-mer의 첫 번째 15개 잔기의 끝에서 8개의 아미노산을 포함하고 30-mer의 두 번째 15개 잔기의 시작에서 8개의 아미노산을 포함하므로, 두 15-mer는 접합 부위에 정확하게 걸쳐있다. 단백질 서열을 서열 데이터베이스와 비교하고 매치(matches)의 통계적 의미를 계산하기 위한 BLAST(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)를 사용하여, 이들 16-mer는 인간 서열과 국소 유사성의 교차 반응 영역을 확인하기 위해 분석된다. 8-mer의 길이는 펩타이드가 에피토프를 형성하는데 필요한 최소한의 길이를 나타내며, HLA 결합동안 앵커 포인트(anchor point) 사이의 거리가기 때문에, 16-mer 내에서 8-mer는 시험길이로 선택되었다.

[0483] 도 19에 도시된 바와 같이, 폴리펩타이드에서 아미노산의 위치는 번호가 매겨진다. HLA 결합하고 네오에피토프를 형성할 수 있는 잠재적인 9-mer 펩타이드의 시작 위치는 위치 8 - 15의 8개 아미노산이다. 약제학적 활성 에피토프를 형성할 수 있는 15-mer에 의해 보유되는(harbored) 종양 항원 유래 펩타이드의 시작 위치는 포지션 1 - 7 및 16 - 22 의 7+7=14 아미노산이다. 가능한 네오에피토프 생성 펩타이드의 비율은 36.4 %(8/22)이다.

[0484] PEPI3+ 테스트는 접합 부위의 9-mer 에피토프 중에서 네오에피토프와 neoPEPI를 확인하기 위한 것이었다. 원하지 않는 T 세포 반응을 유도하는 PolyPEP1018의 위험은 접합 부위의 9-mer 중 PEPI3+를 가진 대상의 비율을 결정함으로써 모델 집단에서 433 명의 대상에서 평가되었다. 네오에피토프 / neoPEPI 분석의 결과는 표 34에 요약되었다. 모델 집단의 433 명의 대상에서, 세포내 가공에 의해 생성될 수 있는 평균 예측된 에피토프 수는 40.12였다. 네오에피토프는 빈번하게 생성되었다; 40.12 중에서 11.61 (28.9%) 에피토프는 네오에피토프였다. 대부분의 펩타이드는 네오에피토프로 확인될 수 있지만, 네오에피토프를 나타내는 대상의 수는 다양하였다. PolyPEP1018에 의해 보유되는(harbored) 에피토프는 평균 5.21의 PEPI3+를 생성한다. 이들 PEPI는 대상에서 T 세포를 활성화시킬 수 있다. 잠재적인 neoPEPI의 양은 네오에피토프보다 훨씬 낮다(3.7 %). 이들 neoPEPI가 몇몇 대상에서 PEPI와 함께 T 세포 활성화에 대해 경쟁할 가능성은 거의 없다. 중요하게, 활성화된 neoPEPI 특이적 T 세포는 건강한 조직에서는 표적이 없다.

표 34

[0485] PolyPEP1018의 잠재적인 네오에피토프 확인

PolyPEP1018 펩타이드 ID:	잠재적인 네오에피토프	모델 집단에서 433명 대상에서 에피토프 & PEPI3+ 결합							
		에피토프 결합(1 x HLA)				PEPI3+ 결합 (3 x HLA)			
		Sub#	Sub%	NeoEPI	NeoEPI 카운트	Sub#	Sub%	NeoPEPI	NeoPEPI 카운트
CRC-P1	QFPVSEGKS	0	0.0%		7	0	0.0%		3
	FPVSEGKSR	160	37.0%	X		1	0.2%	X	
	PVSEGKSR	150	34.6%	X		0	0.0%		
	VSEGKSR	194	44.8%	X		1	0.2%	X	
	SEGKSR	113	26.1%	X		0	0.0%		
	EGKSR	77	17.8%	X		0	0.0%		
	GKSR	37	8.5%	X		0	0.0%		
	KSR	337	77.8%	X		33	7.6%	X	
	SR								
CRC-P2	IELKHKART	32	7.4%	X	7	0	0.0%		1
	ELKHKARTA	63	14.5%	X		0	0.0%		
	LKHKARTAK	59	13.6%	X		0	0.0%		
	KKHKARTAKK	166	38.3%	X		1	0.2%	X	
	HKARTAKKV	0	0.0%			0	0.0%		
	KARTAKKVR	70	16.2%	X		0	0.0%		
	ARTAKKVR	134	30.9%	X		0	0.0%		
	RTAKKVRRA	41	9.5%	X		0	0.0%		

CRC-P3	EFSMQGLKD	0	0.0%		5	0	0.0%		1
	FSMQGLKDE	188	43.4%	X		0	0.0%		
	SMQGLKDEK	138	31.9%	X		0	0.0%		
	MQGLKDEKV	16	3.7%	X		0	0.0%		
	QGLKDEKVA	0	0.0%			0	0.0%		
	GLKDEKVAE	0	0.0%			0	0.0%		
	LKDEKVAEL	186	43.0%	X		3	0.7%	X	
	KDEKVAELV	51	11.8%	X		0	0.0%		
CRC-P6	LLALMVGLK	252	58.2%	X	7	0	0.0%		1
	LALMVGLKD	86	19.9%	X		0	0.0%		
	ALMVGLKDH	65	15.0%	X		0	0.0%		
	LMVGLKDHR	97	22.4%	X		0	0.0%		
	MVGLKDHR I	67	15.5%	X		0	0.0%		
	VGLKDHR I S	0	0.0%			0	0.0%		
	GLKDHR I S T	4	0.9%	X		0	0.0%		
	LKDHR I S T F	195	45.0%	X		5	1.2%	X	
CRC-P7	PALFKENRS	0	0.0%		5	0	0.0%		1
	ALFKENRSG	0	0.0%			0	0.0%		
	LFKENRSGA	41	9.5%	X		0	0.0%		
	FKENRSGAV	114	26.3%	X		0	0.0%		
	KENRSGAVM	261	60.3%	X		0	0.0%		
	ENRSGAVMS	0	0.0%			0	0.0%		
	NRSGAVMSE	227	52.4%	X		0	0.0%		
	RSGAVMSER	197	45.5%	X		2	0.5%	X	
CRC-P8	AVLTKKFQK	181	41.8%	X	7	0	0.0%		3
	VLTKKFQKV	208	48.0%	X		2	0.5%	X	
	LTKKFQKVN	0	0.0%			0	0.0%		
	TKKFQKVNF	25	5.8%	X		0	0.0%		
	KKFQKVNF	250	57.7%	X		12	2.8%	X	
	KFQKVNF	273	63.0%	X		23	5.3%	X	
	FQKVNF	163	37.6%	X		0	0.0%		
	QKVNF	110	25.4%	X		0	0.0%		

[0486] 약어: CRC = 결장직장암(colorectal cancer); HLA = 인간 백혈구 항원(human leukocytic antigen); PEPI = 개인 에피토프(personal epitope)

[0487] 집합 부위의 8-mer는 표적 CTA를 제외하고는 어떤 인간 단백질과도 일치하지 않기 때문에, PolyPEPI1018의 각 30-mer 펩타이드는 임상 개발을 위해 방출(released)되었다.

[0488] 활성(activity)/효능(efficacy)의 특성

[0489] 본 발명자는 개별 인간 대상 및 인간 대상 집단에서 백신의 활성/효과를 예측하기 위한 약역학(pharmacodynamic) 바이오마커를 개발하였다. 이들 바이오마커는 보다 효과적인 백신 개발을 촉진하고 개발 비용을 감소시킨다. 본 발명자는 다음과 같은 도구를 갖는다.

[0490] **항원 발현 지식베이스:** 본 발명자는 종양 세포에 의해 발현된 종양 항원에 관한 리뷰된 과학 저널에 발표된 실험으로부터 데이터를 수집 하였고 CTA 발현 수준의 데이터 베이스 - CTA 데이터베이스(CTADB)를 생성하기 위해 종양 유형을 계통화(organized)하였다. 2017년 4월, CTADB는 41,132 개의 조양 표본으로부터 획득한 145 CTA 데이터를 포함하며, 다양한 유형의 암을 CTA 발현 빈도에 의해 계통화되었다.

[0491] **인 실리코 시험 집단:** 본 발명자는 또한 여러 상이한 모델 집단의 HLA 유전자형에 관한 데이터를 수집하였다. 집단에서 각 개인은 완전한 4 자리 HLA 유전자형 및 민족 데이터를 갖는다. 집단은 표 35에서 요약되었다.

표 35

[0492] 인 실리코 시험 집단

집단	대상의 수	포함 기준(Inclusion criteria)
모델 집단	433	완전한 HLA 클래스 I 유전자형 다양한 민족
CRC 환자	37	완전한 HLA 클래스 I 유전자형 CRC 진단, 알 수 없는 민족
"큰" 집단	7,189	완전한 HLA 클래스 I 유전자형 다양한 민족
중국인 집단	234	완전한 HLA 클래스 I 유전자형중국인 민족
아일랜드인 집단	999	완전한 HLA 클래스 I 유전자형아일랜드인 민족

[0493] 약어: CRC = 결장직장암(colorectal cancer); HLA = 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen)

[0494] 이들 도구를 사용하여(또는 잠재적으로 동등한 데이터베이스 또는 모델 집단), 하기 마커는 평가되었다.

[0495] **AG95 - 백신의 효능:** 특정 종양 유형이 95% 확률로 발현하는 암 백신에서의 항원의 수. AG95는 백신의 효능을 나타내는 지표이며 백신 항원의 면역원성과 무관하다. AG95는 CTADB에서 수집된 종양 항원 발현을 데이터로부터 계산된다. 기술적으로, AG95는 CTA의 이항분포로부터 결정되며, 가능한 모든 변이 및 발현율을 고려한다. 본 연구에서, AG95는 확률의 합이 95 % 이하인 가장 넓은 범위의 항원에 의해 특정 수의 발현된 항원의 확률을 누적하여 계산되었다. 정확한 값은 0 (95 %의 확률로 기대되는 발현이 없음) 과 최대 항원 수 (95 %의 확률로 모든 항원은 발현됨) 사이이다.

[0496] **PEPI3+ 카운트 - 대상에서 백신의 면역원성:** 백신 유래 PEPI3+는 대상에서 T 세포 반응을 유도하는 개인 에피토프이다. 완전한 4 자리 HLA 유전자형이 알려진 대상에서 PEPI3+ 테스트를 사용하여 PEPI3+는 결정될 수 있다.

[0497] **AP 카운트: 대상에서 백신의 항원성(antigenicity):** PEPI3+가 있는 백신 항원의 수. PolyPEPI1018같은 백신은 종양 세포에 의해 발현된 항원으로부터의 서열을 포함한다. AP 카운트는 PEPI3+를 함유하는 백신의 항원 수이고, AP 카운트는 대상에서 T 세포 반응을 유도할 수 있는 백신의 항원수를 나타낸다. AP 카운트는 대상의 HLA 유전자형에만 의존하고 대상의 질환, 연령 및 약물과 무관하기 때문에 대상의 백신-항원 특이적 T 세포 반응을 특성화한다. 정확한 값은 0(항원에 의해 제시되는 PEPI 없음)과 최대 항원 수(모든 항원에 PEPI 있음)사이이다.

[0498] **AP 50: 집단에서 백신의 항원성:** 집단에서 PEPI를 가진 평균 백신 항원 수. AP50은 집단 내 대상의 HLA 유전자형에 의존하기 때문에 주어진 집단에서 백신-항원 특이적 T 세포 반응의 특성 규명에 적합하다. 기술적으로, AP 카운트는 모델 집단에서 계산되었으며 결과의 이항 분포는 AP50을 계산하는데 사용하였다.

[0499] **AGP 카운트 - 대상에서 백신의 유효성:** PEPI를 가진 종양에서 발현된 백신 항원의 수. AGP 카운트는 백신이 T 세포 반응을 인식하고 유도하는(표적에 적중) 종양 항원의 수를 나타낸다. AGP 카운트는 대상의 종양에서 백신 항원 발현율 및 대상의 HLA 유전자형에 의존한다. correct value은 0(발현된 항원에 의해 제시된 PEPI 없음)과 최대 항원수(모든 항원이 PEPI를 발현하고 제시함)사이이다.

[0500] **AGP 50 - 집단에서 암백신의 유효성:** 집단에서 PEPI(즉, AGP)로 표시된 종양에서 발현된 평균 백신 항원수. AGP50은 백신에 의해 유도된 T 세포 반응이 인식할 수 있는 평균 종양 항원 수를 나타낸다. AGP50은 지시된 종양 유형에서 항원의 발현율 및 표적 집단에서 항원의 면역원성에 의존한다. AGP50은 상이한 집단에서 백신의 유효성을 평가할 수 있으며 같은 집단내에서 상이한 백신을 비교하는데 사용할 수 있다. AGP50의 계산은 발현된 백신 항원에 대한 대상에서의 PEPI3+의 발생에 의해 발현이 가중되는 것을 제외하고는 AG50에 사용된 것과 유사하다. 각각의 대상이 각각의 백신 항원으로부터 PEPI를 갖는 이론적 집단에서, AGP 50은 AP50과 동일 할 것이다. 어떤 대상도 임의의 백신항원으로부터 PEPI를 갖지 않는 다른 이론적 집단에서, AGP50은 0 일 것이다. 일반적으로, 다음 기재는 유효하다: $0 \leq AGP50 \leq AG50$.

[0501] **mAGP - 가능성 반응자(likely responder)의 선택을 위한 후보 바이오마커:** 표시된 종양에서 발현된 다수의(multiple) 항원에 대해 T 세포 반응을 유도할 암 백신 가능성. mAGP는 CRC에서 백신-항원의 발현율 및 대상에서 백신 유래 PEPI의 존재로부터 계산된다. 기술적으로 AGP 분포를 기초하여, mAGP는 다수의(multiple) AGP(≥ 2 AGP)의 확률의 합이다.

[0502] CRC를 가진 개별 환자에서 항원성과 유효성 PolyPEPI1018을 평가하기 위해 이들 마커의 적용

[0503] 표 36는 각각 AP 및 AGP50을 사용하는 37 명의 CRC 환자에서 PolyPEPI1018의 항원성 및 유효성을 보여준다. PolyPEPI1018 특이적 T 세포 반응(표 31 참조)의 높은 가변성으로부터 예상되는 바와 같이, AP 및 AP50은 높은 가변성을 갖는다. PolyPEPI1018에서 가장 면역원성인 항원은 FOX039였다; 각 환자는 PEPI3+를 가졌다. 그러나, FOX039는 CRC 종양의 39 %에서만 발현되며, 환자의 61 %가 종양을 인식하지 못하는 FOX039 특이적 T 세포 반응을 가질 것이라는 것을 시사한다. 최소 면역원성 항원은 MAGE-A8이고; CRC 종양의 44%에서 항원이 발현되었음에도 불구하고 37 명의 CRC 환자 중 아무도 PEPI3+를 갖지 않았다. 이러한 결과는 암 백신의 유효성을 결정할 때 항원의 발현 및 면역원성을 모두 고려할 수 있음을 보여준다.

[0504] AGP50은 PEPI를 갖는 CRC 종양에서 발현된 항원의 평균수를 가리킨다. 높은 AGP50 값은 백신이 CRC 세포에서 발현된 더 많은 항원에 대해 T 세포 반응을 유도할 수 있음을 나타내기 때문에, 높은 AGP50 값을 갖는 환자는 PolyPEPI1018에 반응할 가능성이 높다.

[0505] 표 34의 마지막 열은 37명의 CRC 환자 각각에서 mAGP(다수의(multiple) AGP; 적어도 2 개의 AGP)의 확률을 나타낸다. CRC 환자의 평균 mAGP는 66 %이며, 이는 CRC환자가 종양에서 발현된 다수의(multiple) 항원에 대해 T 세포 반응을 유도할 가능성이 66 % 임을 시사한다.

표 36

[0506] 37 명의 CRC 환자에서 PolyPEPI1018의 항원 성 (AP 카운트), 유효성 (AGP50 카운트) 및 mAGP

PolyPEPI1018 의 항원(CTAs)	TSP50	EpCAM	Survivin	CAGE1	SPAG9	FBX039	MAGE-A8	AP의 수 (AP 카운트)	AGP50의 수 (AGP50 카운트)	mAGP
발현율	89%	88%	87%	74%	74%	39%	44%			
CRC 환자										
CRC-01	0	0	0	1	1	1	0	3	1.87	90%
CRC-02	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	85%
CRC-03	1	1	0	1	0	1	0	4	2.91	97%
CRC-04	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	91%
CRC-05	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	78%
CRC-06	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	99%
CRC-07	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	84%
CRC-08	0	1	1	1	0	1	0	4	2.89	98%
CRC-09	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	99%
CRC-10	1	0	0	0	0	1	0	2	1.28	86%
CRC-11	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	79%
CRC-12	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	88%
CRC-13	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%
CRC-14	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	87%
CRC-15	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	90%
CRC-16	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	85%
CRC-17	1	1	1	0	0	1	0	4	3.04	96%
CRC-18	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%
CRC-19	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	85%
CRC-20	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%
CRC-21	0	1	0	1	0	1	0	3	2.01	93%
CRC-22	1	1	0	1	0	1	0	4	2.91	97%
CRC-23	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	99%
CRC-24	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	82%
CRC-25	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	89%
CRC-26	1	1	0	1	0	1	0	4	2.91	95%
CRC-27	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	78%
CRC-28	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%

CRC-29	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	92%
CRC-30	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%
CRC-31	1	0	0	0	0	1	0	2	1.28	80%
CRC-32	1	0	1	0	0	1	0	3	2.15	91%
CRC-33	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%
CRC-34	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	82%
CRC-35	0	0	0	0	0	1	0	1	0.39	55%
CRC-36	0	0	0	0	0	1	0	1	0.39	55%
CRC-37	0	0	0	0	0	1	0	1	0.39	55%

[0507] 약어: CRC = 결장직장암(colorectal cancer); PEPI =개인 에피토프 (personal epitope); CTA = 암 고환 항원 (cancer testis antigen); AP = ≥ 1 PEPI 을 가진 발현된 항원

[0508] 이들 바이오마커는 침습적인 생검을 필요로 하지 않기 때문에, 백신 개발 및 실제 임상 실무에 즉시 유용성을 가진다. 항원 발현 데이터는 일정수준(achieved)의 종양 표본으로부터 획득될 수 있으며 데이터베이스로 조직될 (organized) 수 있다. 타액 표본으로부터 4자리 HLA 유전자형 분석을 수행할 수 있다. 이는 이식 및 친자 확인 테스트를 위해 전 세계적으로 인증된 실험에서 수행하는 검증된 테스트이다. 이들 평가를 통해 약물 개발자 및 의사는 종양 반응의 면역원성 및 활성화와 가능한 내성 출현에 대한 심층적인 통찰을 얻을 수 있다.

[0509] 집단에서 항원성 및 유효성 PolyPEPI1018를 평가하기 위한 이들 마커의 적용

[0510] 일반 집단에서 PolyPEPI1018 CRC 백신의 항원성

[0511] 대상에서 PolyPEPI1018의 항원성은 AP 수에 의해 결정되며, AP 카운트는 대상에서 T 세포 반응을 유도하는 백신 항원의 수를 가리킨다. PolyPEPI1018의 AP 카운트는 PEPI 테스트를 사용하여 모델 집단에서 433 대상 각각에서 결정되며, 그 후 AP50 카운트는 모델 집단에서 계산되었다.

[0512] 도 20에서 나타난 것처럼, PolyPEPI1018의 AP50은 3.62이다. 따라서, 일반 집단에서 PolyPEPI1018의 면역원성 항원(즉, PEPI가 1 이상인 항원)의 평균 수는 3.62이다.

[0513] 일반 집단에서 PolyPEPI1018 CRC 백신의 유효성

[0514] 백신의 PEPI가 종양 세포에 의해 제시된다면, 백신 유도 T 세포는 종양 세포를 인식하고 사멸시킬 수 있다. AGP(PEPI를 갖는 발현된 항원)의 수는 개인에서 백신 유효성의 지표이며, AGP의 수는 PolyPEPI1018의 효능 및 항원성 모두에 의존한다. 도 21에 도시된 바와 같이, PolyPEPI1018에서 면역원성 CTA(즉, AP[≥ 1 PEPI를 갖는 발현된 항원])의 평균 수는 모델집단에서 2.54이다. PolyPEPI1018이 모델 집단의 대상에서 다수의(multiple) 항원에 대한 T 세포 반응을 유도할 가능성도(즉, mAGP)는 77 %이다.

[0515] 상이한 집단에서 PolyPEPI1018 CRC 백신 활성화의 비교

[0517] 표 37 내지 37은 상이한 집단에서 PolyPEPI1018의 면역원성, 항원성 및 유효성의 비교를 보여준다.

표 37

[0518] 상이한 아집단에서 PolyPEPI1018의 면역원성, 항원성 및 유효성의 비교를 보여준다.

집단	대상의 수	PEPI3+의 수		AP의 수		AGP50의 수	
		평균	SD	평균	SD	평균	SD
CRC	37	5.16	1.98	3.19	1.31	2.21	1.13
모델(Model)	433	5.02	2.62	3.62	1.67	2.54	1.25
큰(BIG)	7,189	5.20	2.82	3.75	1.74	2.66	1.30
중국인	324	5.97	3.16	4.28	1.78	3.11	1.30
아일랜드인	999	3.72	1.92	2.86	1.46	1.94	1.10

[0519] 약어: CRC = 결장직장암(colorectal cancer); PEPI = 개인 에피토프(personal epitope); SD = 표준 편차

(standard deviation); AP ≥ 1 PEPI를 가진 발현된 항원

[0520]

PEPI3+ 및 AP 결과의 평균 수는 PolyPEPI1018이 모든 집단에서 면역 원성이 높고 항원성이 있는 것을 설명한다; PolyPEPI1018은 2.9 - 3.7 CRC 항원에 대해 평균 3.7 - 6.8 CRC 특이적 T 세포 클론을 유도할 수 있다. PolyPEPI1018 면역원성은 CRC 및 평균 집단에서의 환자에서 유사했으며, 이 유사성은 CRC 집단의 작은 시료 사이즈 때문일 수 있다. 추가적인 분석은 PolyPEPI1018가 아일랜드인 또는 일반 집단과 비교했을 때 중국인 집단에서 훨씬 더 면역원성이 있음을 시사한다($p < 0.0001$). 면역원성의 차이는 AGP50에 의해 특징되는 백신의 유효성에도 반영된다; PolyPEPI1018은 중국인 집단에서 효과적이고 아일랜드인 집단에서는 덜 효과적이다. CDX는 PolyPEPI1018에 대한 가능성 반응을 선택하는데 사용될 수 있으므로, 민족 차이는 아일랜드인 집단과 비교하여 치료 조건을 갖춘 중국인 집단의 높은 비율에서만 반영된다.

표 38

[0521]

PolyPEPI1018 CRC 백신, 다수의(multiple) CRC 항원에 대한 예측된 면역 반응을

집단		No. subjects	PolyPEPI1018 MultiAG CTL 반응				
			≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7
CRC 환자	베트남인	211	91%	81%	56%	38%	17%
	미국인	44	57%	34%	20%	5%	0%
	코카서스인	83	75%	51%	30%	17%	4%
정상 도너	미국인	400	61%	39%	25%	12%	3%
	유럽	1,386	55%	30%	18%	7%	1%
	중국인	324	84%	68%	45%	26%	15%
	오키나와 (JP)	104	81%	57%	36%	16%	13%
	일본인	45	77%	55%	34%	16%	13%

표 39

[0522]

PolyPEPI1018 CRC 백신, 다수의(multiple) CRC 항원에 대한 예측된 면역 반응을

집단		No. subjects	PEPI의 수		AP의 수		AGP50의 수	
			평균	SD	평균	SD	평균	SD
CRC 환자	베트남인	211	6.96	3.01	4.81	1.58	3.47	1.16
	미국인	44	4.05	2.05	3.00	1.46	2.05	1.12
	코카서스인	83	4.75	2.39	3.57	1.76	2.50	1.27
정상 도너	미국인	400	4.30	2.50	3.19	1.74	2.17	1.30
	유럽	1,386	3.84	2.01	2.94	1.51	2.00	1.14
	중국인	324	5.97	3.16	4.28	1.78	3.11	1.30
	오키나와 (JP)	104	5.29	2.58	4.01	1.63	2.91	1.19
	일본인	45	5.31	3.27	3.67	1.77	2.66	1.29

[0523]

실시예 21 - 난소암 치료를 위한 개인화된(Personalised) 면역요법 조성물

[0524]

본 실시예는 개인화된 면역요법 조성물을 이용한 난소암 환자의 치료에 대해 기술하며, 상기 조성물은 본원에 기재된 발명에 기초하여 그녀의 HLA 유전자형에 기초하여 환자를 위해 특이적으로(specifically) 설계된다. 본 실시예 및 이하의 실시예 22는 본 발명의 기초가 되는 세포독성 T 세포 반응을 유도하기 위해 대상의 다수의(multiple) HLA에 의한 에피토프의 결합에 관한 원리를 지지하는 임상 데이터를 제공한다.

[0525]

전이성 난소 선암종(metastatic ovarian adenocarcinoma cancer) 환자 XYZ의 HLZ 클래스 I 및 클래스 II 유전자형을 타액 시료로부터 결정하였다.

[0526]

환자 XYZ를 위한 개인화된 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 13개의 펩타이드가 선택되었고, 각각은 하기 두가지 기준을 만족한다: (i) 리뷰된 과학 출판물에 보고된것으로, 난소암에서 발현되는 항원으로부터 유래; 및 (ii) 환자 XYZ의 적어도 3개의 HLA 클래스 I에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프인 단편을 포함 (표 40). 또한, 각 펩타이드는 환자의 최대 HLA 클래스 II에 결합하도록 최적화되었다.

표 40

[0527] XYZ 난소 암 환자의 개인화된 백신

XYZ's 백신	표적 항원	항원 발현	20mer 펩타이드s	MAX HLA 클래스I	MAX HLA 클래스II
POC01_P1	AKAP4	89%	NSLQKQLQAVLQWIAASQFN	3	5
POC01_P2	BORIS	82%	SGDERSDEIVLTVSNSNVEE	4	2
POC01_P3	SPAG9	76%	VQKEDGRVQAFGWSLPQKYK	3	3
POC01_P4	OY-TES-1	75%	EVESPMIMENIQELIRSAQ	3	4
POC01_P5	SP17	69%	AYFESLLEKREKTNFDPAEW	3	1
POC01_P6	WT1	63%	PSQASSGQARMFPNAPYLPS	4	1
POC01_P7	HIWI	63%	RRSIAGFVASINEGMTRWFS	3	4
POC01_P8	PRAME	60%	MQDIKMILKMVQLDSIEDLE	3	4
POC01_P9	AKAP-3	58%	ANSVVSDDMMVSIMKTLKIQV	3	4
POC01_P10	MAGE-A4	37%	REALSNKVDELAFLLRKYR	3	2
POC01_P11	MAGE-A9	37%	ETSYEKVINYLMLNAREPI	3	4
POC01_P12a	MAGE-A10	52%	DVKEVDPTGHSFVLVTSGL	3	4
POC01_P12b	BAGE	30%	SAQLLQARLMKEESPVSWR	3	2

[0528] 표 3에 나타난 PEPI 테스트의 검증에 따라, 이 면역요법 조성물에서 11개의 PEPI3 펩타이드는 XYZ에서 T 세포 반응을 84 % 확률로 유도할 수 있으며 2개의 PEPI4 펩타이드(POC01-P2 및 POC01-P5)는 98 % 확률이다. T 세포 반응은 난소암에서 발현되는 13개의 항원을 표적으로 한다. 환자 XYZ에서 이들 암 항원의 발현은 테스트되지 않았다. 대신에, 암세포의 성공적인 사멸 확률은 환자의 암세포에서의 항원 발현 확률 및 ≥ 1 PEPI3+ 시험의 양성 예측 값 (AGP 카운트)에 기초하여 결정되었다. AGP 카운트는 대상에서 백신의 유효성을 예측한다: PEPI를 가진 환자의 종양(난소 선암종)에서 발현된 백신항원의 수. AGP 카운트는 환자의 종양에 대해 T 세포 반응을 인식하고 유도하는(표적에 적중) 종양 항원의 수를 가리킨다. 정확한 값은 0(항원에 의해 제시되는 PEPI 없음)과 최대 항원 수(모든 항원에 PEPI 있음)사이이다.

[0529] 환자 XYZ가 12개 항원 중 하나 또는 그 이상을 발현할 확률은 도 22에 나타난다. AGP95 = 5, AGP50 = 7.9, mAGP = 100 %, AP = 13.

[0530] 개인의 적어도 3개의 HLA(≥ 2 PEPI3+)에 결합할 수 있는 적어도 2개의 폴리펩타이드 단편(에피토프)의 백신 또는 면역요법 조성물의 존재때문에, 환자 XYZ를 위한 약제학적 조성물은 13개의 펩타이드(표 40)에서 적어도 2개 포함될 수 있다. 주사 전에, 펩타이드는 합성되고, 약제학적으로 허용되는 용매에 용해되고, 애주번트와 혼합된다. 환자는 적어도 2개의 펩타이드 백신을 포함하는 개인화된 면역요법을 받는 것이 바람직하지만, 암 세포를 사멸할 확률을 증가시키고 재발의 기회를 감소시키는 것이 더 바람직하다.

[0531] 환자 XYZ의 치료를 위해, 12개의 펩타이드를 4 x 3/4 펩타이드로 체제화 하였다 (POC01/1, POC01/2, POC01/3, POC01/4). 한 치료주기는 30 일 이내에 모든 13개의 펩타이드를 투여하는 것으로 정의된다.

[0532] **환자 병력(Patient history):**

[0533] 진단: 전이성 난소 선암종(Metastatic ovarian adenocarcinoma)

[0534] 나이: 51

[0535] **가족의 병력(Family anamnesis):** 결장 및 난소암(모) 유방암(조모)

[0536] **종양 병리학(Tumor pathology)**

[0537] BRCA1-185delAG, BRAF-D594Y, MAP2K1-P293S, NOTCH1-S2450N

[0538] * 2011: 난소 선암종의 첫번째 발견; Wertheim 수술 및 화학요법; 림프절 제거

[0539] * 2015: 심낭 지방 조직에 전이, 절제

[0540] * 2016: 간 전이

[0541] * 2017: 복막뒤(retroperitoneal) 및 장간막 림프절로 진행됨; 작은 동반 복수를 가지는 초기 복막 암종증

(incipient peritoneal carcinosis with small accompanying ascites)

이전 치료(Prior Therapy)

- * 2012: 파클리탁셀-카보플라틴(Paclitaxel-carboplatin)(6x)
- * 2014: 케릭스-카보플라틴(Caelyx- carboplatin)(1x)
- * 2016-2017 (9 달): Lymparza(올라파립, Olaparib) 2x400 mg/day, 경구
- * 2017: Hycamtin inf 5x2, 5 mg(3x 1 seria/month)
- PIT 백신 처치는 2017년 4월 21일에 시작함.

표 41

환자 XYZ 캡타이드 치료 일정

Lot #		백신접종			
		1 st 주기	2 nd 주기	3 rd 주기	4 th 주기
POC01/1	N1727	21.04.2017	16.06.2017	30.08.2017	19.10.2017
POC01/2	N1728	28.04.2017	31.05.2017		
POC01/3	N1732		16.06.2017	02.08.2017	20.09.2017
POC01/4	N1736	15.05.2017	06.07.2017		

환자의 종양 MRI 결과(Patient'tumor MRI findings)(2016년 4월 15일 기준)

- * 질병은 주로 간과 림프절에 국한되어있었다. MRI의 사용은 폐 전이의 검출을 제한한다.
- * 2016년 5월 - 2017년 1월: 올라파립 처치
- * 2016년 12월 25일 (PIT 백신 처치 전)FU2에서 얻은 반응의 확인으로 종양 부담이 크게 감소하였다.
- * 2017년 1월-3월 - TOPO 프로토콜(토포이소머라제, topoisomerase)
- * 2017년 4월 6일 - FU3은 질병 진행으로 이어지는 기존 병변의 재성장 및 새로운 병변의 출현을 설명하였다.
- * **2017년 4월 21일 PIT을 시작(START PIT)**
- * 2017년 7월 21일 (PIT의 두 번째 주기 이후)FU4는 병변의 지속적인 성장 및 췌장의 일반적인 확대 및 복수의 증가와 함께 비정상적인 옆 췌장(parapancreatic) 신호를 설명하였다.
- * 2017년 7월 26일 - CBP + Gem + Avastin
- * 2017년 9월 20일 (PIT의 세 번째 주기 이후)FU5는 병변 성장의 반전 및 개선된 췌장/옆췌장(parapancreatic) 신호를 설명한다. 상기 결과는 가짜 진행(pseudo progression)을 시사한다.
- * 2017년 11월 28일 (PIT의 네 번째 주기 이후)FU6는 비 표적 병변의 분해와 함께 최고의 반응을 설명하였다.
- 환자 XYZ의 MRI 데이터는 표 42 및 도 23에서 나타난다.

표 42

병변(Lesion) 반응의 요약 표

병변/ 시점(Time Point)	기준선(Base line) (BL에서 % Δ)	FU1 (BL에서 % Δ)	FU2 (BL에서 % Δ)	FU3 (BL에서 % Δ)	FU4 (BL에서 % Δ)	FU5 (BL에서 % Δ)	FU6 (BL에서 % Δ)	최상의 응답 주기(Best Response Cycle)	PD 시점(PD Time Point)
TL1	NA	-56.1	-44.4	-44.8	+109.3	-47.8	-67.3	FU6	FU4
TL2	NA	-100.0	-100.0	-47.1	-13.1	-100.0	-100.0	FU1	FU3
TL3	NA	-59.4	-62.3	-62.0	-30.9	-66.7	-75.9	FU6	FU4
TL4	NA	-65.8	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	FU2	NA

SUM	NA	-66.3	-76.0	-68.9	-23.5	-78.2	-85.2	FU6	FU4
-----	----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-----	-----

실시에 22 유방암 치료를 위한 개인화된 면역 요법 조성물의 설계

전이성 유방암 환자 ABC의 HLA 클래스 I 및 클래스 II 유전자형을 타액 시료로부터 결정하였다. 환자 ABC를 위한 개인화된 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 12개의 펩타이드가 선택되었고, 각각은 하기 두가지 기준을 만족한다: (i) 리뷰된 과학 출판물에 보고된것으로, 유방암에서 발현되는 항원으로부터 유래; 및 (ii) 환자 ABC의 적어도 3개의 HLA 클래스 I에 결합할 수 있는 T 세포 에피토프인 단편을 포함 (표 43). 또한, 각 펩타이드는 환자의 최대 HLA 클래스 II에 결합하도록 최적화되었다. 12개의 펩타이드는 12개의 유방암 항원을 표적으로하였다. 환자 ABC가 하나 또는 그 이상의 12개의 항원을 발현할 확률은 도 24에 나타났다.

표 43

ABC 유방 암 환자의 12개의 펩타이드

BRC09 백신 펩타이드s	표적 항원	항원 발현	20mer 펩타이드	MAXHLA 클래스 I	MAXHLA 클래스 II
PBRC01_cP1	FSIP1	49%	ISDTKDYFMSKTLGIGRLKR	3	6
PBRC01_cP2	SPAG9	88%	FDRNTESLFEELSSAGSGLI	3	2
PBRC01_cP3	AKAP4	85%	SQKMDMSNIVLMLIQKLLNE	3	6
PBRC01_cP4	BORIS	71%	SAVFHERYALIQHQTHKNE	3	6
PBRC01_cP5	MAGE-A11	59%	DVKEVDPTSHSYVLVTSNL	3	4
PBRC01_cP6	NY-SAR-35	49%	ENAHGQSLEEDSAEALLNF	3	2
PBRC01_cP7	HOM-TES-85	47%	MASFRKLTSEKVPNHPNR	3	5
PBRC01_cP8	NY-BR-1	47%	KRASQYSGQLKVLIAENTML	3	6
PBRC01_cP9	MAGE-A9	44%	VDPAQLEFMFQEALKLKVAE	3	8
PBRC01_cP10	SCP-1	38%	EYEREETRQVYMDLNNIEK	3	3
PBRC01_cP11	MAGE-A1	37%	PEIFGKASESLQLVFGIDVK	3	3
PBRC01_cP12	MAGE-C2	21%	DSESSFTYTLDEKVAELVEF	4	2

예측된 효능: AGP95 = 4; PIT 백신이 BRC09의 유방암 세포에서 발현된 4 개의 CTA에 대해 CTL 반응을 유도할 가능성은 95 %이다. 추가 효능 파라미터: AGP50 = 6.3, mAGP = 100 %, AP = 12.

모든 12개의 펩타이드에 의한 1 차 백신 접종 후 검출될 효능: 중앙 대사 활성의 83 % 감소(PET CT 데이터).

환자 ABC의 치료를 위해, 12 개의 펩타이드를 4 x 3 펩타이드로 제제화하였다

(PBR01 / 1, PBR01 / 2, PBR01 / 3, PBR01 / 4). 하나의 치료주기는 30 일 이내에 12 개의 상이한 펩타이드 백신을 모두 투여하는 것으로 정의된다.

환자 병력

진단: 양측 전이성 유방 암종: 오른쪽 유방은 ER 양성, PR 음성, Her2 음성; 왼쪽 유방은 ER, PR 및 Her2 음성.

첫 번째 진단: 2013(PIT 백신 치료 4년 전)

2016: 횡격막 위 및 아래 모두에 결절 관여를 갖는 광범위한 전이성 질환.

다수의 간 및 폐 전이.

2016-2017 치료: Etrazole, Ibrance (팔보시클립, Palbociclib) 및 졸라텍스(Zoladex)

결과

2017년 3월 7일: PIT 백신 치료 이전

총담낭관(choledochal duct)의 기원의 진정 외부 압박 및 전체 간내 담관(intrahepatic biliary tract)의 대량 확장이 있는 간 다발성-전이 질환. 복강(Celiac), 간 폐문(hepatic hilar) 및 복강뒤(retroperitoneal) 선병.

2017년 5월 26일: PIT 첫 번째 주기 이후

- [0579] 검출된 효능: 종양 대사 활동(PET CT) 간, 폐 림프절 및 다른 전이의 83 % 감소
- [0580] 검출된 안전: 피부 반응
- [0581] 백신 투여 후 48 시간 내에 주사 부위의 국소 염증
- [0582] **후속 조치(Follow up):**
- [0583] BRC-09는 5 주기의 PIT 백신으로 처리되었다. 그녀는 기분이 매우 좋았으며 2017년 9월에 PET CT 검사를 거부하였다. 11월에 그녀는 증상이 있었고, PET CT 스캔은 질병의 진행을 나타냈지만, 그녀는 모든 치료를 거부하였다. 또한, 그녀의 종양전문가는 그녀가 봄/여름 이후 팔보시클립을 복용하지 않았다는 것을 알게되었다. 환자 ABC는 2018년 1월에 사망하였다.
- [0584] 팔보시클립과 개인화된 백신의 조합은 백신 투여 후 관찰되는 주목할만한 초기 반응의 주요한 원인인 것으로 보인다. 팔보시클립은 HLA에 의한 CTA 제시를 증가 및 Treg 증식의 감소에 의해 면역요법의 활성을 향상시키는 것으로 보고되었다:(Goel et al. Nature. 2017:471-475). PIT 백신은 최대 효능을 얻기 위해 최신 치료법에 대한 에드온(add-on)으로 사용될 수 있다.
- [0585] 실시예 23 - 말기 전이성 유방암 환자의 치료를 위한 개인화된 면역요법 조성물 환자 BRC05는 광범위한 암종성 림프관염(lymphangiosis carcinomatosa)과 함께 오른쪽 유방에 염증성 유방암 진단을 받았다. 염증성 유방암(IBC)은 드물지만, 공격적인 형태의 국소 진행성 유방암이다. 상기 질환의 주요 증상이 붓기와 발적이기 때문에 염증성 유방암이라고 지칭된다(유방에는 종종 염증이 발생). 대부분의 염증성 유방암은 침습성 도관 암종(invasive ductal carcinomas)이다(유관(milk duct)에서 시작). 이 유형의 유방암은 고 위험 인간 파필로마 바이러스의 종양단백질 발현과 관계가 있다¹. 정말로, HPV16 DNA는 이 환자의 종양에서 진단되었다.
- [0586] 2011년 환자의 단계 (PIT 백신 치료 6 년전)
- [0587] T4: 흉벽 및 / 또는 피부 (케양 또는 피부 결절)로 직접 연장되는 모든 크기의 종양
- [0588] pN3a: ≥ 10 거드랑이 림프절에서의 전이 (적어도 1 개의 종양 침전물(tumor deposit) > 2.0 mm); 또는 쇄골하(레벨 III 액와 림프) 림프절로의 전이.
- [0589] 14 개의 백신 펩타이드는 환자 BRC05를 위해 설계되고 제조되었다 (표 44). 펩타이드 PBRC05-P01-P10은 집단 발현 데이터에 기초하여 상기 환자를 위해 제조되었다. 표 44의 마지막 3개의 펩타이드(SSX-2, MORC, MAGE-B1)는 환자의 종양에서 발현이 직접 측정되는 항원으로부터 설계되었다.

표 44

[0590] 환자 BRC05를 위한 백신 펩타이드

BRC05 백신 펩타이드s	표적 항원	항원 발현	20mer 펩타이드	MAXHLA 클래스 I	MAXHLA 클래스 II
PBRC05_P1	SPAG9	88%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P2	AKAP4	85%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P3	MAGE-A11	59%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P4	NY-SAR-35	49%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P5	FSIP1	49%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P6	NY-BR-1	47%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P7	MAGE-A9	44%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P8	SCP-1	38%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	6
PBRC05_P9	MAGE-A1	37%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P10	MAGE-C2	21%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P11	MAGE-A12	13%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P12	SSX-2	6%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	1
PBRC05_P13	MORC	ND	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P14	MAGE-B1	ND	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3

[0591] Note: 굵은 빨간은 CD8 PEPI를 의미하고, 밑줄은 means 최상의 결합 CD4 대립유전자를 의미한다.

[0592] T 세포 반응은 펩타이드 PBRC05_P1, PBRC05_P2, PBRC05_P3, PBRC05_P4, PBRC05_P5, PBRC05_P6, PBRC05_P7의 혼

합물로 1 차 백신 접종 2 주 후 말초 단핵 세포에서 측정되었다.

표 45

[0593]

항원 특이적 T 세포 반응: 스팟 수(Number of spots)/300,000 PBMC

항원	자극제(Stimulant)	Exp1	Exp2	평균
SPAG9	PBRC05_P1	2	1	1.5
AKAP4	PBRC05_P2	11	4	7.5
MAGE-A11	PBRC05_P3	26	32	29
NY-SAR-35	PBRC05_P4	472	497	484.5
FSIP1	PBRC05_P5	317	321	319
NY-BR-1	PBRC05_P6	8	12	10
MAGE-A9	PBRC05_P7	23	27	25
None	음성 대조군(DMSO)	0	3	1.5

[0594]

상기 결과는 7개의 펩타이드를 가지는 단일 면역화(immunization)가 탁월한(potent) MAGE-A11, NY-SAR-35, FSIP1 및 MAGE-A9 특이적 T 세포 반응을 나타내는 7개의 펩타이드중 3개에 대해 탁월한 T 세포 반응을 유도함을 보여준다. AKAP4 및 NY-BR-1에 대해서는 약한 반응이 있었고 SPAG9에 대해서는 반응이 없었다.

[0595]

References

[0596]

¹ Bagarazzi et al. Immunotherapy against HPV16/18 generates potent TH1 and cytotoxic cellular immune responses. Science Translational Medicine. 2012; 4(155):155ra138.

[0597]

² Gudmundsdotter et al. Amplified antigen-specific immune responses in HIV-1 infected individuals in a double blind DNA immunization and therapy interruption trial. Vaccine. 2011; 29(33):5558-66.

[0598]

³ Bioley et al. HLA class I - associated immunodominance affects CTL responsiveness to an ESO recombinant protein tumor antigen vaccine. Clin Cancer Res. 2009; 15(1):299-306.

[0599]

⁴ Valmori et al. Vaccination with NY-ESO-1 protein and CpG in Montanide induces integrated antibody/Th1 responses and CD8 T cells through cross-priming. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007; 104(21):8947-52.

[0600]

⁵ Yuan et al. Integrated NY-ESO-1 antibody and CD8+ T-cell responses correlate with clinical benefit in advanced melanoma patients treated with ipilimumab.Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(40):16723-16728.

[0601]

⁶ Kakimi et al. A phase I study of vaccination with NY-ESO-1f peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen.Int J Cancer. 2011;129(12):2836-46.

[0602]

⁷ Wada et al. Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. J Immunother. 2014;37(2):84-92.

[0603]

⁸ Welters et al. Induction of tumor-specific CD4+ and CD8+ T-cell immunity in cervical cancer patients by a human papillomavirus type 16 E6 and E7 long peptides vaccine. Clin. Cancer Res. 2008; 14(1):178-87.

[0604]

⁹ Kenter et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2009; 361(19):1838-47.

[0605]

²⁰ Welters et al. Success or failure of vaccination for HPV16-positive vulvar lesions correlates with kinetics and phenotype of induced T-cell responses. PNAS. 2010; 107(26):11895-9.

- [0606] ³¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/main.fcgi?cmd=init>The MHC database, NCBI (Accessed Mar 7, 2016).
- [0607] ¹² Karkada et al. Therapeutic vaccines and cancer: focus on DPX-0907. *Biologics*. 2014;8:27-38.
- [0608] ¹³ Butts et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIB and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6674-81.
- [0609] ¹⁴ Yuan et al. Safety and immunogenicity of a human and mouse gp100 DNA vaccine in a phase I trial of patients with melanoma. *Cancer Immun*. 2009;9:5.
- [0610] ¹⁵ Kovjazin et al. ImMucin: a novel therapeutic vaccine with promiscuous MHC binding for the treatment of MUC1-expressing tumors. *Vaccine*. 2011;29(29-30):4676-86.
- [0611] ¹⁶ Cathcart et al. A multivalent bcr-abl fusion peptide vaccination trial in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004;103:1037-1042.
- [0612] ¹⁷ Chapuis et al. Transferred WT1-reactive CD8+ T cells can mediate antileukemic activity and persist in post-transplant patients. *Sci Transl Med*. 2013;5(174):174ra27.
- [0613] ¹⁸ Keilholz et al. A clinical and immunologic phase 2 trial of Wilms tumor gene product 1 (WT1) peptide vaccination in patients with AML and MDS. *Blood*; 2009; 113(26):6541-8.
- [0614] ⁴⁹ Walter et al. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med*. 2012;18(8):1254-61.
- [0615] ²⁰ Phuphanich et al. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62(1):125-35.
- [0616] ²¹ Kantoff et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1099-105.
- [0617] ²² Tagawa et al. Phase I study of intranodal delivery of a plasmid DNA vaccine for patients with Stage IV melanoma. *Cancer*. 2003;98(1):144-54.
- [0618] ²³ Slingluff et al. Randomized multicenter trial of the effects of melanoma-associated helper peptides and cyclophosphamide on the immunogenicity of a multi-peptide melanoma vaccine. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2924-32.
- [0619] ²⁴ Kaida et al. Phase I trial of Wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. *J Immunother*. 2011;34(1):92-9.
- [0620] ²⁵ Fenoglio et al. A multi-peptide, dual-adjuvant telomerase vaccine (GX301) is highly immunogenic in patients with prostate and renal cancer. *Cancer Immunol Immunother*; 2013; 62:1041-1052.
- [0621] ²⁶ Krug et al. WT1 peptide vaccinations induce CD4 and CD8 T cell immune responses in patients with mesothelioma and non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*; 2010; 59(10):1467-79.
- [0622] ²⁷ Slingluff et al. Clinical and immunologic results of a randomized phase II trial of vaccination using four melanoma peptides either administered in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adjuvant or pulsed on dendritic cells. *J Clin Oncol*; 2003; 21(21):4016-26.
- [0623] ²⁸ Hodi et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*;

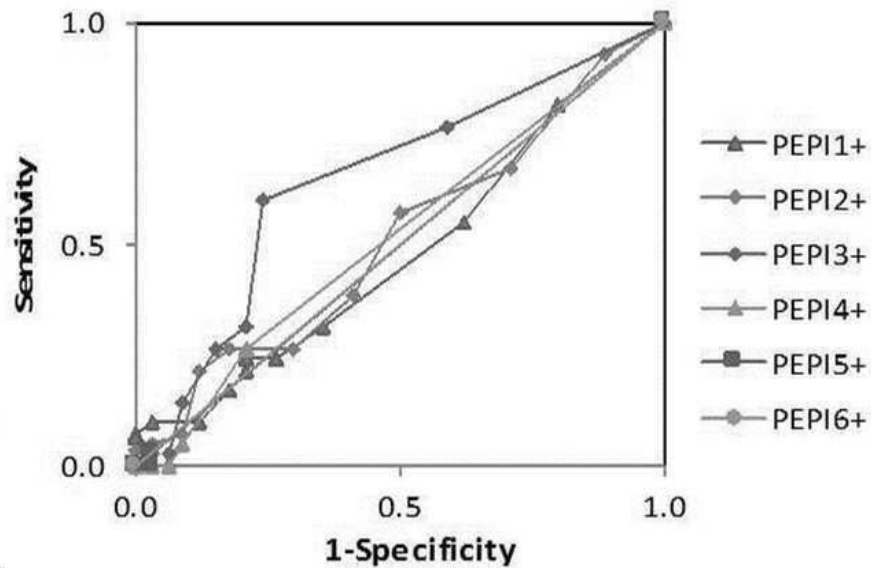
2010;363(8):711-23.

- [0624] ²⁹ Carmon et al. Phase I/II study exploring ImMucin, a pan-major histocompatibility complex, anti-MUC1 signal peptide vaccine, in multiple myeloma patients. *Br J Hematol.* 2014; 169(1):44-56.
- [0625] ³⁰ <http://www.merckgroup.com/en/media/extNewsDetail.html?newsId=EB4A46A2AC4A52E7C1257AD9001F3186&newsType=1>(Accessed Mar 28, 2016)
- [0626] ³¹ Trimble et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2078-88.
- [0627] ³² Cusi et al. Phase I trial of thymidylate synthase poly epitope peptide (TSPP) vaccine in advanced cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*; 2015; 64:1159-1173.
- [0628] ³³ Asahara et al. Phase I/II clinical trial using HLA-A24-restricted peptide vaccine derived from KIF20A for patients with advanced pancreatic cancer. *J Transl Med*; 2013;11:291.
- [0629] ³⁴ Yoshitake et al. Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS. *Clin Cancer Res*; 2014;21(2):312-21.
- [0630] ³⁵ Okuno et al. Clinical Trial of a 7-Peptide Cocktail Vaccine with Oral Chemotherapy for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*; 2014; 34: 3045-305.
- [0631] ³⁶ Rapoport et al. Combination Immunotherapy after ASCT for Multiple Myeloma Using MAGE-A3/Poly-ICL Immune Responses Followed by Adoptive Transfer of Vaccine-Primed and Costimulated Autologous T Cells. *Clin Cancer Res*; 2014; 20(5): 1355-1365.
- [0632] ³⁷ Greenfield et al. A phase I dose-escalation clinical trial of a peptidebased human papillomavirus therapeutic vaccine with Candida skin test reagent as a novel vaccine adjuvant for treating women with biopsy-proven cervical intraepithelial neoplasia 2/3. *Oncoimmunol*; 2015; 4:10, e1031439.
- [0633] ³⁸ Snyder et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 371(23):2189-99.
- [0634] ³⁹ Van Allen et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*; 2015; 350:6257.
- [0635] ⁴⁰ Li et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*; 2001; 98:3241-3248
- [0636] ⁴¹ Takedatsu et al. Determination of Thrombopoietin-Derived Peptides Recognized by Both Cellular and Humoral Immunities in Healthy Donors and Patients with Thrombocytopenia. 2005; 23(7): 975-982
- [0637] ⁴² Eisenhauer et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*; 2009; 45(2):228-47.
- [0638] ⁴³ Therasse et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*; 2000; 92:205-216.
- [0639] ⁴⁴ Tsuchida & Therasse. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST): New guidelines. *Med Pediatr Oncol.* 2001; 37:1-3.

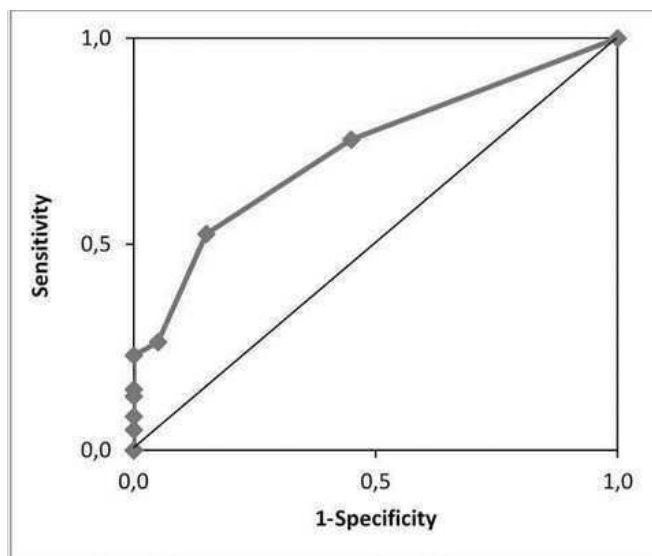
[0640] ⁴⁵ Durie et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia; 2006;20:1467-1473.

도면

도면1



도면2



도면3

Fig. 3A

Patient ID	#epitope / HPV-16 E6 Pools										#epitope / HPV-16 E17 Pools													
	1-19	11-29	21-39	31-49	41-59	51-69	61-79	71-89	81-99	91-109	101-119	111-129	121-139	131-149	141-158	1-19	11-29	21-39	31-49	41-59	51-69	61-79	71-89	81-98
1	TN	FN	TN	FN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN
2	FN	FN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN
3	TN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
6	TN	TN	TN	FN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP
7	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
8	TN	FN	TN	FN	TN	FN	TN	FP	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	TN
9	TN	TN	TN	TN	FN	FN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
10	TN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN
11	FN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
13	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
16	TN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
18	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	TN
22	FN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN
23	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
27	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
28	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN
29	FN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
30	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
100	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
102	TN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN
103	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
105	TN	TN	TN	TN	TN	TP	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN
107	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN

도면4

Fig. 3B

Patient ID	#epitope / HPV-16 E6 Pools										#epitope / HPV-16 E17 Pools									
	1-19	11-29	21-39	31-49	41-59	51-69	61-79	71-89	81-99	141-158	1-19	11-29	21-39	31-49	41-59	51-69	61-79	71-89	81-98	
1	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	
2	TP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	
3	FP	FP	TN	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	TN	TN	TN	FP	TN	FP	FP	FP	
9	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	
7	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	FP	FP	FP	
8	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	FP	FP	FP	
6	FP	FP	TN	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	FP	FP	FP	
10	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	FP	FP	FP	
11	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	FP	FP	FP	
13	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	FP	FP	FP	
16	FP	FP	FP	FP	TN	FP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	
18	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	
22	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	
23	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	TN	FP	FP	
27	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	
28	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	TN	FP	FP	
29	TP	FP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	
30	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	TN	FP	FP	
100	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	TN	FP	TN	
102	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	TN	FP	TN	
103	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	TN	FP	FP	
105	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	TN	FP	FP	
107	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	TN	FP	FP	

도면5

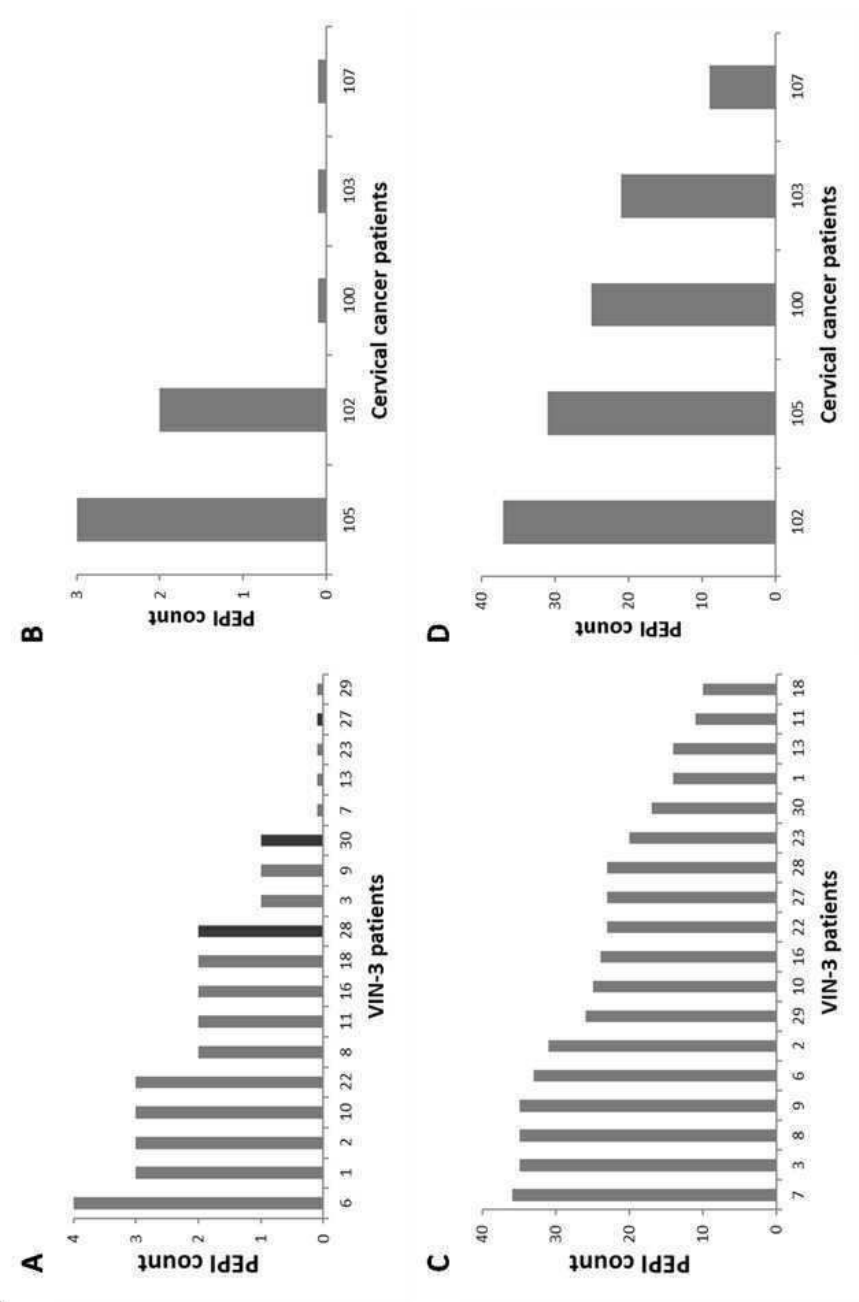
Fig. 4A

Patent ID	#PEPI / HPV-16 E6				E7	
	E6.1	E6.2	E6.3	E6.4	E7.1	E7.2
1	FP	TP	TP	FN	TN	FN
2	FP	TP	TP	TN	TN	TP
3	TP	TP	TP	TP	TN	TP
6	TP	TP	TP	FN	TP	TP
7	TP	TP	TP	TP	TN	TP
8	TP	TP	TP	FN	FP	TP
9	TP	TP	TP	FN	FP	TP
10	FP	TP	TP	FN	TN	TP
11	TP	TP	FN	FN	TN	TP
13	TP	TP	FN	FN	TN	FN
16	TP	TP	TP	FN	FN	TP
18	FP	TP	FN	FN	FN	TP
22	TP	TP	TP	FN	FN	FN
23	FP	TP	TP	FN	TN	TN
27	TP	TP	TP	FN	FN	FN
28	TP	TP	TP	FN	TN	FN
29	FP	TP	TP	FN	FP	TP
30	FP	FP	TN	TN	FN	FN
100	TP	TP	TP	FN	TN	TP
102	TP	TP	TP	FN	FN	TP
103	TP	TP	TP	FN	TN	TN
105	TP	TP	TP	TP	TN	TN
107	TP	TP	FP	FN	TN	FN

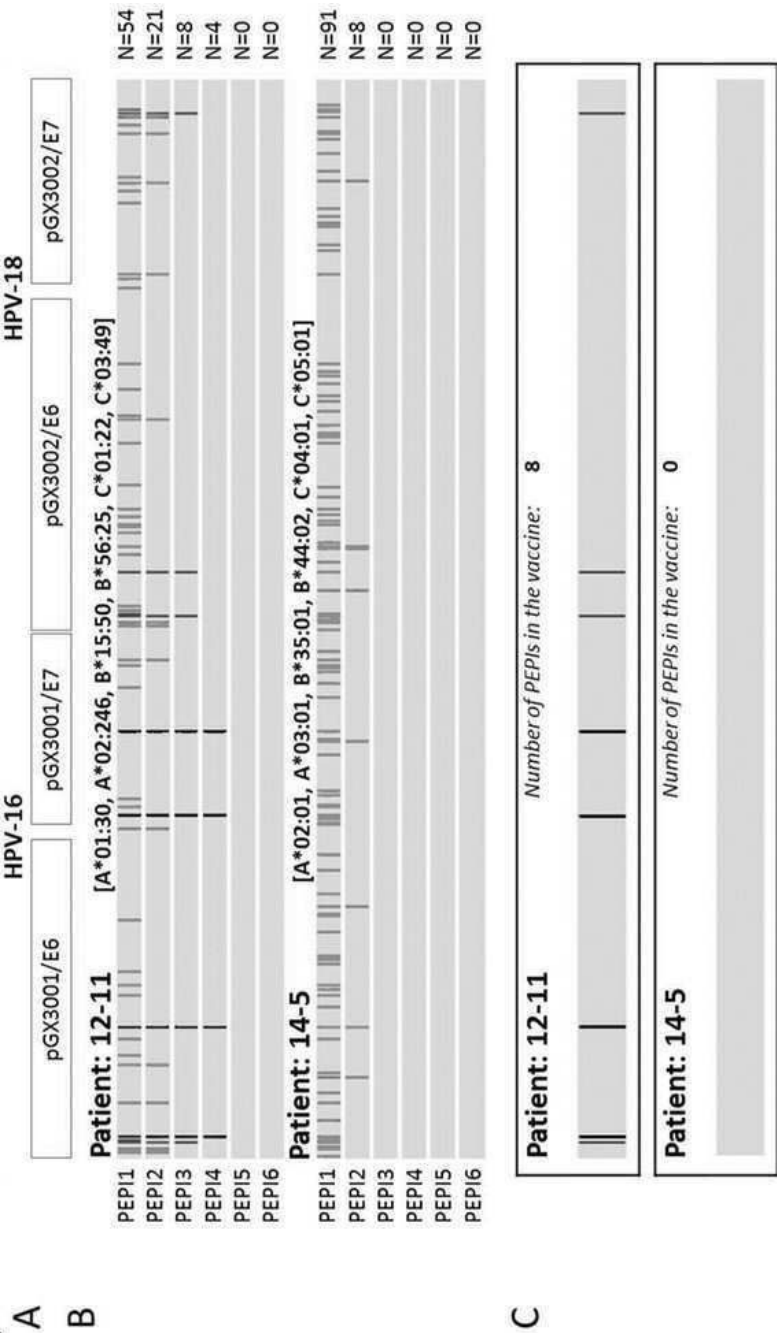
Fig. 4B

Patent ID	#epitope / HPV-16 E6&E7 Pools					
	E6.1	E6.2	E6.3	E6.4	E7.1	E7.2
1	FP	TP	TP	FN	FP	TP
2	FP	TP	TP	TN	TN	TP
3	TP	TP	TP	FN	FP	TP
6	TP	TP	TP	FN	TP	TP
7	TP	TP	TP	FN	FP	TP
8	TP	TP	TP	FN	FP	TP
9	TP	TP	TP	FN	FP	TP
10	FP	TP	TP	FN	FP	TP
11	TP	TP	TP	FN	FP	TP
13	TP	TP	TP	FN	TN	TP
16	TP	TP	TP	FN	TN	TP
18	FP	TP	TP	FN	FN	TP
22	TP	TP	TP	FN	TP	TP
23	FP	TP	TP	FN	FP	FP
27	TP	TP	TP	FN	TP	TP
28	TP	TP	TP	FN	FP	TP
29	FP	TP	TP	FN	FP	TP
30	FP	FP	FP	TN	FN	TP
100	TP	TP	TP	FN	FP	TP
102	TP	TP	TP	FN	TP	TP
103	TP	TP	TP	FN	TN	FP
105	TP	TP	TP	FN	TN	FP
107	TP	TP	TP	FN	FP	TP

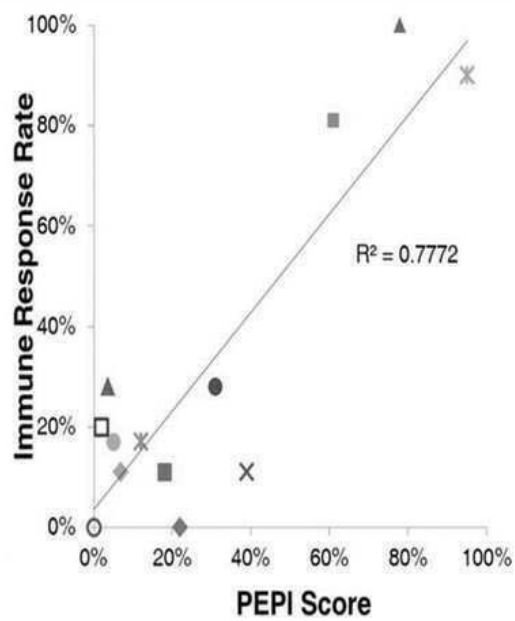
도면6



도면7



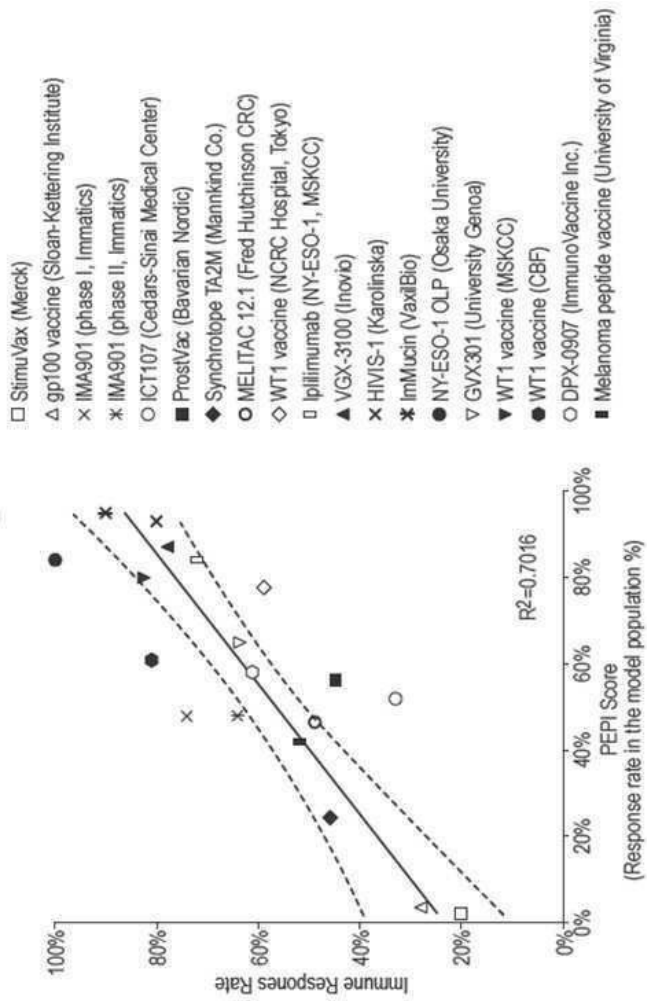
도면8



- ◆ MMNLMQPKTQQTYYD (JUP)
- GRGSTTTNYLLDRDDYRNTSD (ADA17)
- ◆ LKKGAADGGKLDGNAKLNRLK (BAP31)
- × FPPKDDHTLKFLYDDNQRPYPP (TOP2A)
- QRPPFSQLHRFLADALNT (DDR1)
- × RYRKPDYTLDDGHLLRFKST (Abl-2)
- ALDQCKTSCALMQQHYDQTSCFSSP (ITGB8)
- STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP (Muc-1)
- ▲ YLEPGPVTA (gp-100)
- × MTPGTQSPFFLLLLTLTVV (Muc-1)
- SSKALQRPV (Bcr-abl)
- ▲ RMFPNAPYL (WT1)
- RMFPNAPYL (WT1, HLA-A*0201)

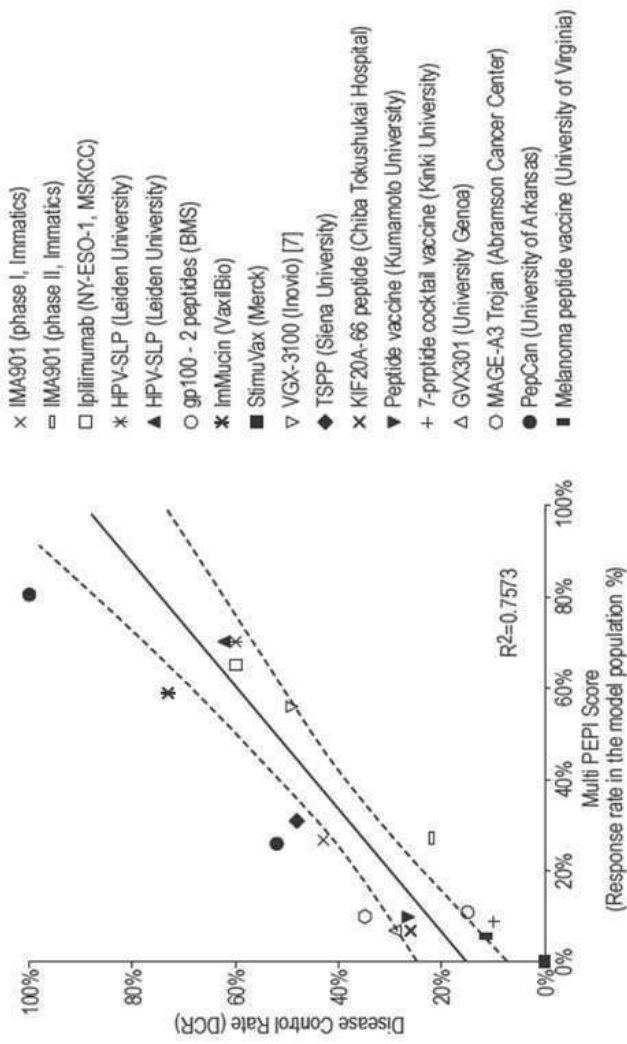
도면9

Fig. 8



도면10

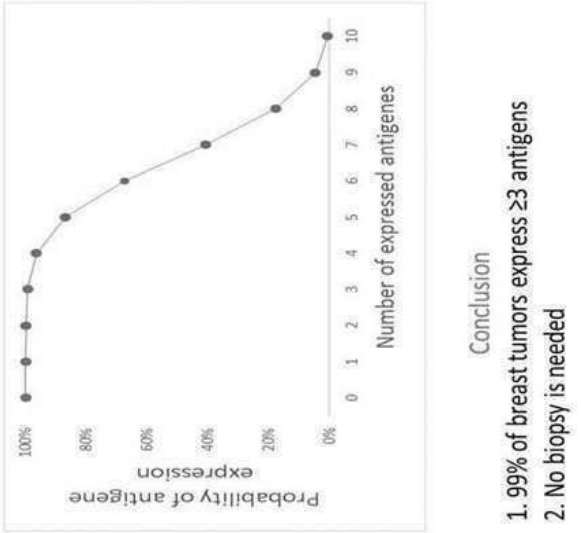
Fig. 9



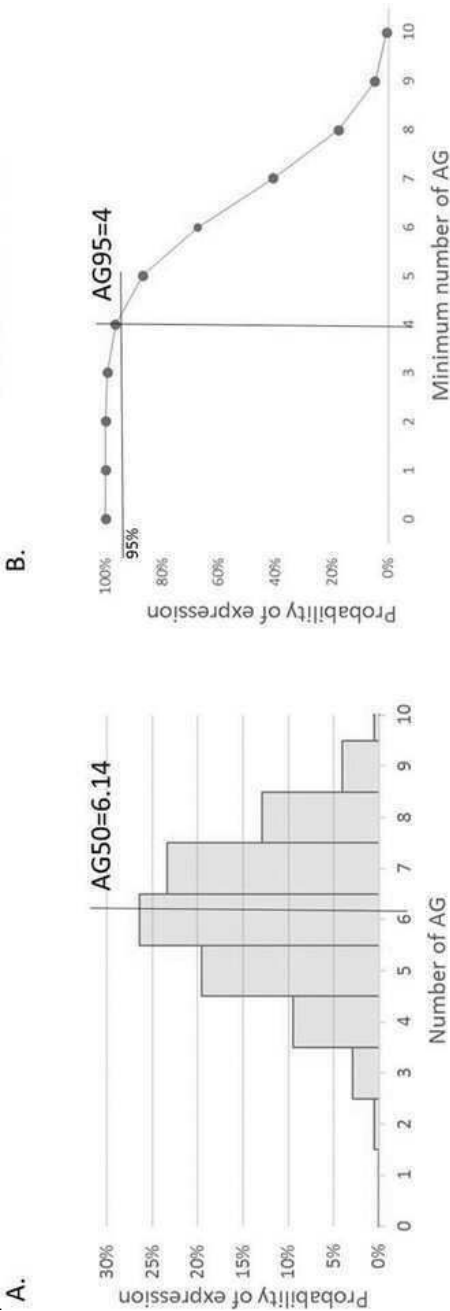
도면11

Amino acid	509			
	1	2	3	4
1	1	2	3	4
2	1	2	3	4
3	1	2	3	4
4	1	2	3	4
5	1	2	3	4
6	1	2	3	4
7	1	2	3	4
8	1	2	3	4
9	1	2	3	4
10	1	2	3	4
11	1	2	3	4
12	1	2	3	4
13	1	2	3	4
14	1	2	3	4
15	1	2	3	4
16	1	2	3	4
17	1	2	3	4
18	1	2	3	4
19	1	2	3	4
20	1	2	3	4
21	1	2	3	4
22	1	2	3	4
23	1	2	3	4
24	1	2	3	4
25	1	2	3	4
26	1	2	3	4
27	1	2	3	4
28	1	2	3	4
29	1	2	3	4
30	1	2	3	4
31	1	2	3	4
32	1	2	3	4
33	1	2	3	4
34	1	2	3	4
35	1	2	3	4
36	1	2	3	4
37	1	2	3	4
38	1	2	3	4
39	1	2	3	4
40	1	2	3	4
41	1	2	3	4
42	1	2	3	4
43	1	2	3	4
44	1	2	3	4
45	1	2	3	4
46	1	2	3	4
47	1	2	3	4
48	1	2	3	4
49	1	2	3	4
50	1	2	3	4
51	1	2	3	4
52	1	2	3	4
53	1	2	3	4
54	1	2	3	4
55	1	2	3	4
56	1	2	3	4
57	1	2	3	4
58	1	2	3	4
59	1	2	3	4
60	1	2	3	4
61	1	2	3	4
62	1	2	3	4
63	1	2	3	4
64	1	2	3	4
65	1	2	3	4
66	1	2	3	4
67	1	2	3	4
68	1	2	3	4
69	1	2	3	4
70	1	2	3	4
71	1	2	3	4
72	1	2	3	4
73	1	2	3	4
74	1	2	3	4
75	1	2	3	4
76	1	2	3	4
77	1	2	3	4
78	1	2	3	4
79	1	2	3	4
80	1	2	3	4
81	1	2	3	4
82	1	2	3	4
83	1	2	3	4
84	1	2	3	4
85	1	2	3	4
86	1	2	3	4
87	1	2	3	4
88	1	2	3	4
89	1	2	3	4
90	1	2	3	4
91	1	2	3	4
92	1	2	3	4
93	1	2	3	4
94	1	2	3	4
95	1	2	3	4
96	1	2	3	4
97	1	2	3	4
98	1	2	3	4
99	1	2	3	4
100	1	2	3	4

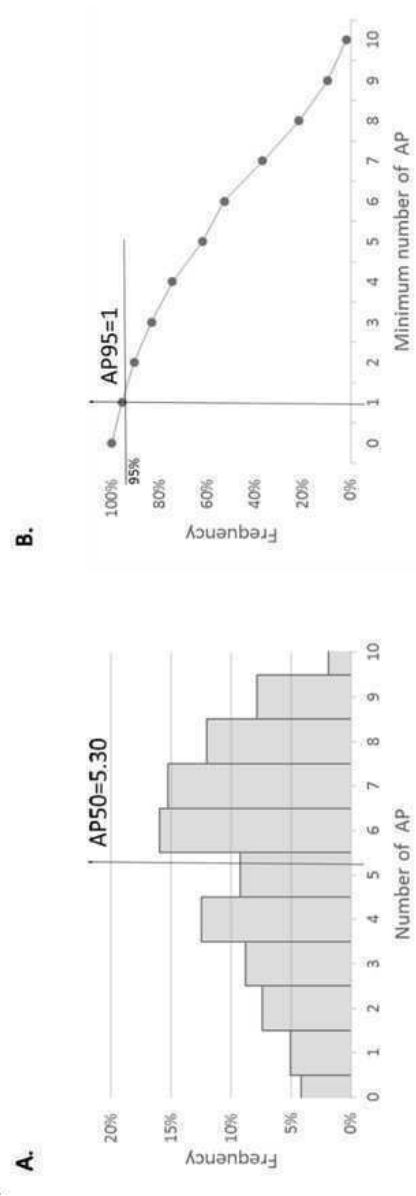
도면12



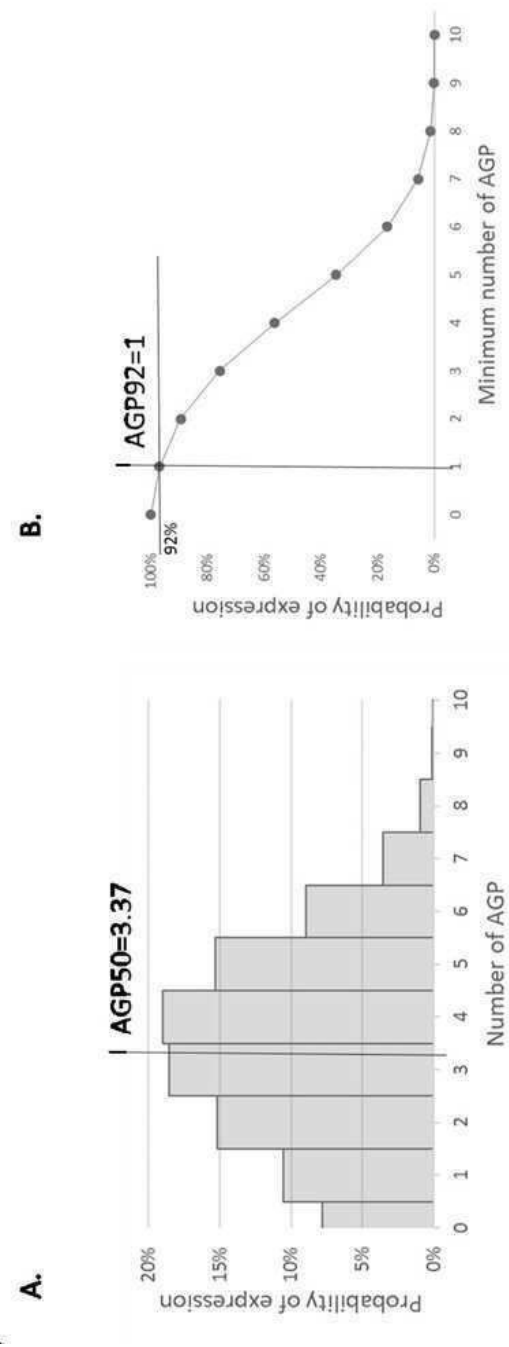
도면13



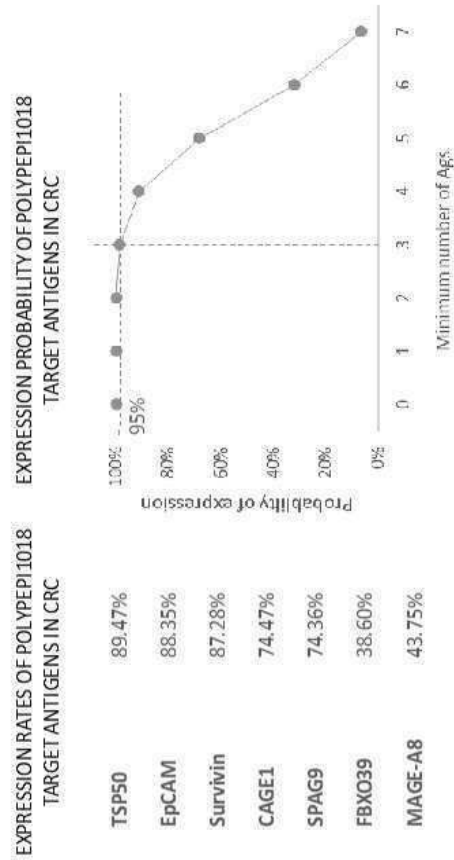
도면14



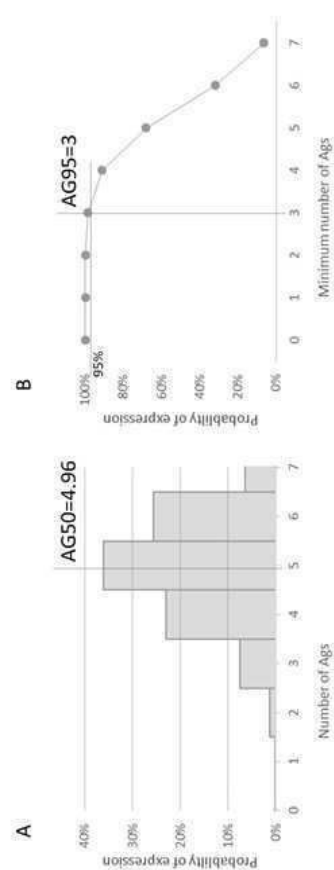
도면15



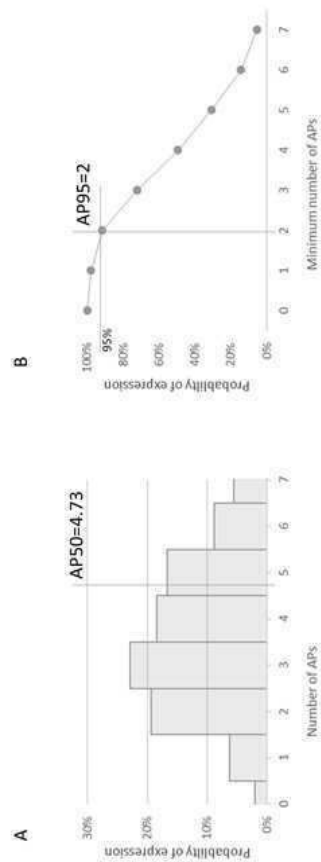
도면16



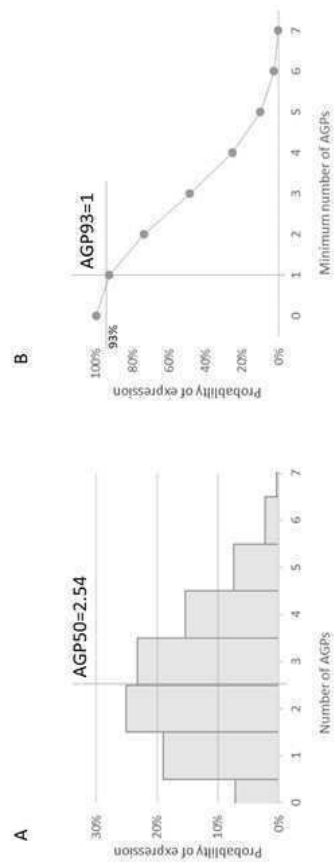
도면17



도면18

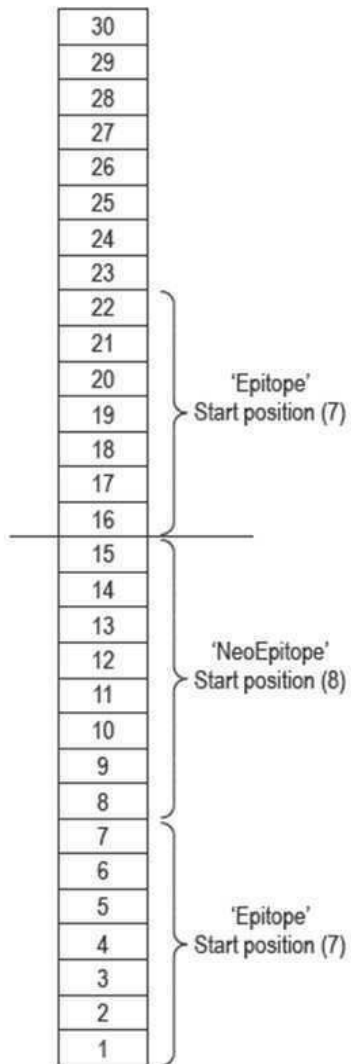


도면19

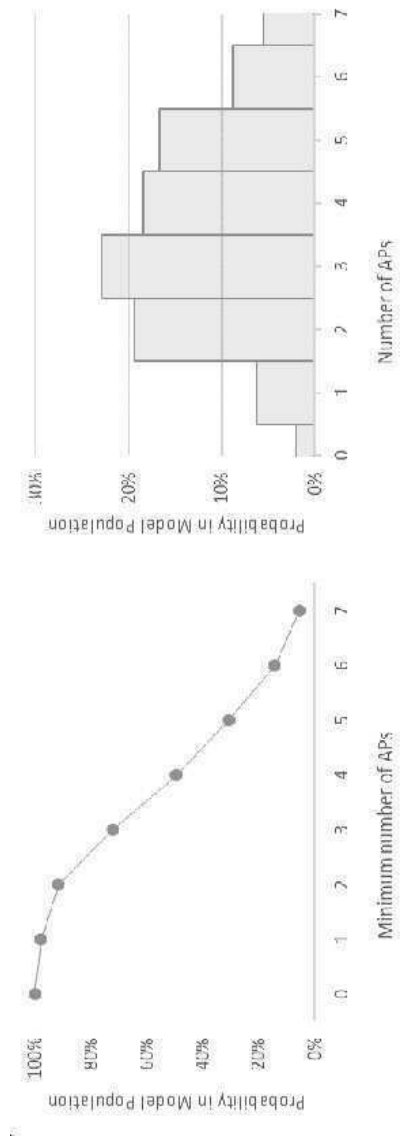


도면20

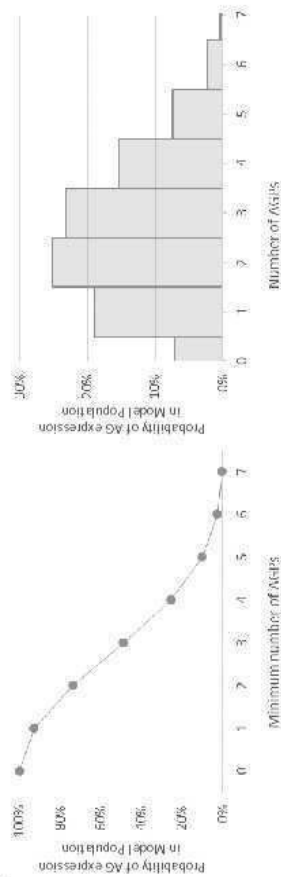
Fig. 19



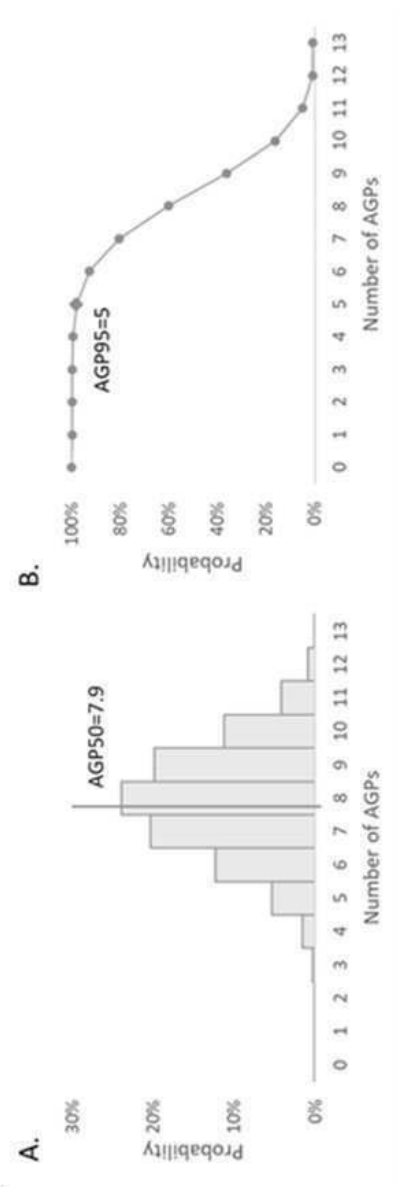
도면21



도면22

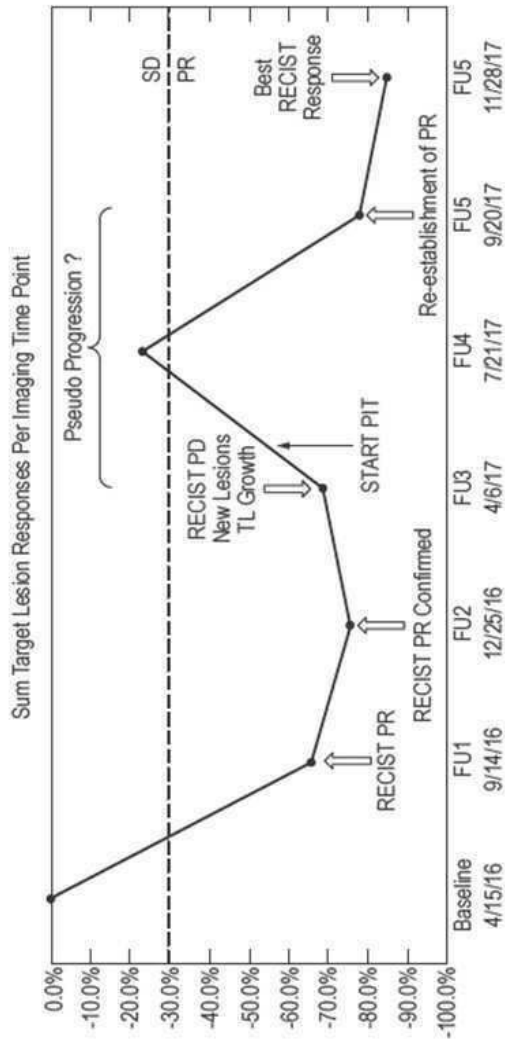


도면23

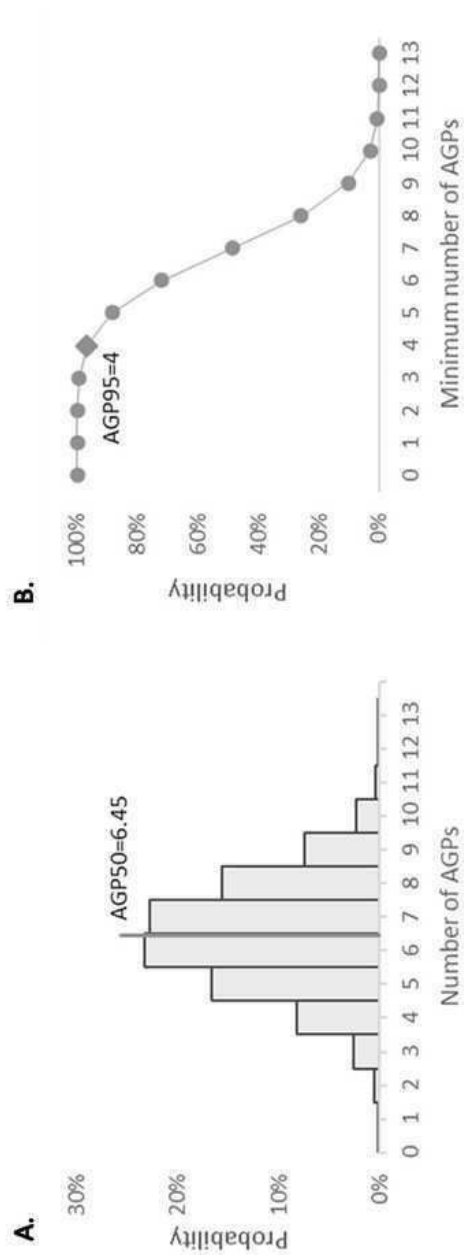


도면24

Fig. 23



도면25



서열 목록

- <110> TREOS BIO KFT
- <120> Vaccine
- <130> N409651W0
- <150> EP 17159242.1
- <151> 2017-03-03
- <150> GB 1703809.2
- <151> 2017-03-09
- <150> EP 17159243.9

<151> 2017-03-03
 <160> 449
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 1
 <400> 1
 Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu
 1 5
 <210> 2
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> 9mer T cell epitope 2
 <400> 2
 Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met
 1 5
 <210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 3
 <400> 3
 Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe
 1 5
 <210> 4
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 4
 <400> 4
 Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu

1 5

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 5

<400> 5

Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 6

<400> 6

Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 8

<400>

7

Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 8

<400> 8

Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu

1 5

<210> 9
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 9
 <400> 9

Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu
 1 5

<210> 10
 <211> 9
 <212>

> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 10
 <400> 10

Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile
 1 5

<210> 11
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 11
 <400> 11

Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe
 1 5

<210> 12
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 12
 <400> 12

Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu

1 5
 <210> 13

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 13
 <400> 13

Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu
 1 5

<210> 14
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 15
 <400> 14

Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe
 1 5

<210> 15
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 15
 <400> 15

Tyr Ser Cys Asp Ser Arg Ser Leu Phe
 1 5

<210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 16
 <400> 16

Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met
 1 5

<210> 17
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 17

<400> 17

Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 18

<400> 18

Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu

1 5

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 19

<400> 19

Ser Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Thr Leu

1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 20

<400> 20

Ser Ala Phe Glu Pro Ala Thr Glu Met

1 5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 21

<400> 21

Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 22

<400> 22

Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu

1 5

<210> 23

<211>

9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 23

<400> 23

Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 24

<400> 24

Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 25

<400> 25

Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met

1 5
 <210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 26
 <400> 26

Lys Met His Ser Leu Leu Ala Leu Met

1 5
 <210> 27
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 27
 <400> 27

Phe Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu

1 5
 <210> 28
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 28
 <400> 28

Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu

1 5
 <210> 29
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 29
 <400> 29

Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe

1 5
 <210> 30
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 30
 <400> 30
 Lys Thr Met Ser Thr Phe His Asn Leu

1 5
 <210> 31
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 31
 <400> 31
 Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met

1 5
 <210> 32
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 32
 <400> 32
 Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu

1 5
 <210> 33
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 33
 <400> 33

Tyr Arg Ala Gln Arg Phe Trp Ser Trp
 1 5

<210> 34
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 34
 <400> 34

Phe Phe Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr
 1 5

<210> 35
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 35
 <400> 35

Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu
 1 5

<210> 36
 <211>
 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 36
 <400> 36

Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met
 1 5

<210> 37
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 37
 <400> 37

Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu
 1 5

<210> 38
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 38
 <400> 38
 Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr

1 5
 <210> 39
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 39
 <400> 39
 Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val

1 5
 <210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 40
 <400> 40
 Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu

1 5
 <210> 41
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 1
 <400> 41
 Asp Gln Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu
 1 5 10 15
 <210> 42
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 2

<400> 42

Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp

1 5 10 15

<210> 43

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 3

<400> 43

Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Met Lys

1 5 10 15

<210> 44

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 4

<400> 44

Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Ser

1 5 10 15

<210> 45

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 5

<400> 45

Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala

1 5 10 15

<210> 46

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 6

<400> 46

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

1 5 10 15

<210> 47

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 7

<400> 47

Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg

1 5 10 15

<210> 48

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 8

<400> 48

Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu

1 5 10 15

<210> 49

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 9

<400> 49

Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser

1 5 10 15

<210> 50

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 10

<400> 50
His Thr Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu
1 5 10 15

<210> 51

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 11

<400> 51

Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe Lys Cys Phe Ala Pro Phe
1 5 10 15

<210> 52

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 12

<400> 52

Gln Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala
1 5 10 15

<210> 53

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 13

<400> 53

Cys Ser Gly Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu
1 5 10 15

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 14

<400> 54

Arg His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe

1 5 10 15

<210> 55

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 15

<400> 55

Tyr Ser Cys Asp Ser Arg Ser Leu Phe Glu Ser Ser Ala Lys Ile

1 5 10 15

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 16

<400> 56

Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met

1 5 10 15

<210> 57

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 17

<400> 57

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

1 5 10 15

<210> 58

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 18

<400> 58

Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu Ser Glu Lys Val Pro Pro

1	5	10	15
<210> 59			
<211> 15			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> 15mer T cell epitope 19			
<400> 59			
Ser Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Thr Leu Trp Ser Gln Phe Asp Glu			
1	5	10	15
<210> 60			
<211> 15			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223>			
> 15mer T cell epitope 20			
<400> 60			
Pro Gly Lys Pro Ser Ala Phe Glu Pro Ala Thr Glu Met Gln Lys			
1	5	10	15
<210> 61			
<211> 15			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> 15mer T cell epitope 21			
<400> 61			
Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Asp			
1	5	10	15
<210> 62			
<211> 15			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> 15mer T cell epitope 22			
<400> 62			
Val Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg			
1	5	10	15

<210> 63
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 23
 <400> 63
 Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys
 1 5 10 15

<210> 64
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 24
 <400> 64

Gly Thr Gly Lys Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu
 1 5 10 15

<210> 65
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 25
 <400> 65

Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala
 1 5 10 15

<210> 66
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 26
 <400> 66

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

<210> 67

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 27
 <400> 67
 Lys Phe Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 <210> 68
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 68
 <400> 68
 Pro Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg
 1 5 10 15
 <210> 69
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 29
 <400> 69
 Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys
 1 5 10 15
 <210> 70
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 30
 <400> 70
 Phe Lys Lys Thr Met Ser Thr Phe His Asn Leu Val Ser Leu Asn
 1 5 10 15
 <210> 71
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 31
 <400> 71
 Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met
 1 5 10 15
 <210> 72
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 32
 <400> 72
 Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser
 1 5 10 15
 <210> 73
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 33
 <400> 73
 Ser Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Phe Trp Ser Trp Val Gly Gln Ala
 1 5 10 15
 <210> 74
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 34
 <400> 74
 Lys Val Asn Phe Phe Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr Glu Arg Leu
 1 5 10 15
 <210> 75
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 35

<400> 75

Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu

1 5 10 15

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 36

<400> 76

Ser Arg Ala Pro Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met

1 5 10 15

<210> 77

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 37

<400> 77

Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr

1 5 10 15

<210> 78

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 38

<400> 78

Gln Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr Arg Gln Val Pro

1 5 10 15

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> 15mer T cell epitope 39

<400> 79

Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val

1 5 10 15

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 80

<400> 80

Ile Gly His Val Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr

1 5 10 15

<210> 81

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 1

<400> 81

Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Ser Met

1 5 10 15

Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp

20 25 30

<210> 82

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 2

<400> 82

Val Cys Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Val

1 5 10 15

Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg Leu

20 25 30

<210> 83

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> breast vaccine pep 3
 <400> 83
 Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg His
 1 5 10 15
 Thr Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu
 20 25 30

<210> 84
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> breast vaccine pep 4

<400> 84
 Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala Lys
 1 5 10 15
 Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser
 20 25 30

<210> 85
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> breast vaccine pep 5

<400> 85
 Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala Met
 1 5 10 15
 Met Gln Met Phe Gly Leu Gly Ala Ile Ser Leu Ile Leu Val

20 25 30
 <210> 86
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 6

<400> 86

Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Gln

1 5 10 15

Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys Leu

20 25 30

<210> 87

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 7

<400> 87

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

1 5 10 15

Arg His Lys Cys Cys Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe

20 25 30

<210> 88

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 8

<400> 88

Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Gln

1 5 10 15

Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala

20 25 30

<210> 89

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 9

<400> 89

Thr Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Tyr

1 5 10 15
Ser Cys Asp Ser Arg Ser Leu Phe Glu Ser Ser Ala Lys Ile
20 25 30

<210> 90

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 10

<400> 90

Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala Val

1 5 10 15
Cys Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His
20 25 30

<210> 91

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 11

<400> 91

Leu Arg His Lys Cys Cys Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe Gln

1 5 10 15
Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys Leu
20 25 30

<210> 92

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 12

<400> 92

Tyr Ser Cys Asp Ser Arg Ser Leu Phe Glu Ser Ser Ala Lys Ile Thr

1 5 10 15
Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met
20 25 30

<210> 93
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> breast vaccine pep 13

<400> 93
 Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp His
 1 5 10 15
 Thr Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu
 20 25 30

<210> 94
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> breast vaccine pep 14

<400> 94
 Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala Leu
 1 5 10 15
 Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Ser
 20 25 30

<210> 95
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> breast vaccine pep 15

<400> 95
 Thr Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Asn
 1 5 10 15
 Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg
 20 25 30

<210> 96
 <211> 30
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 16

<400> 96

Met Met Gln Met Phe Gly Leu Gly Ala Ile Ser Leu Ile Leu Val Val

1 5 10 15

Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg Leu

20 25 30

<210> 97

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast cancer pep 17

<400> 97

Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Lys

1 5 10 15

Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser

20 25 30

<210> 98

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 18

<400> 98

Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Gln

1 5 10 15

Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala

20 25 30

<210> 99

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 19

<400> 99

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

1 5 10 15

Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Ser

20 25 30

<210> 100

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 20

<400> 100

Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg Phe

1 5 10 15

Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe Lys Cys Phe Ala Pro Phe

20 25 30

<210> 101

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 21

<400> 101

Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala Met

1 5 10 15

Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Met Lys

20 25 30

<210> 102

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 22

<400> 102

Thr Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr His

1 5 10 15

Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr

20 25 30

<210> 103

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 23

<400> 103

Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu Ser Glu Lys Val Pro Pro Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 104

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 24

<400> 104

Asp Gln Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 105

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 25

<400> 105

Cys Ser Gly Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Ser

1 5 10 15

Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser

20 25 30

<210> 106

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> breast vaccine 26
 <400> 106
 Asp Leu Ser Phe Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val Ile Gln Ser

1 5 10 15
 Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Thr Leu Trp Ser Gln Phe Asp Glu
 20 25 30

<210> 107
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> breast vaccine pep 27
 <400> 107
 Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser Ser

1 5 10 15
 Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro
 20 25 30

<210> 108
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> breast vaccine pep 28
 <400> 108
 Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu Ser Glu Lys Val Pro Pro Glu

1 5 10 15
 Ser Phe Ser Pro Thr Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu
 20 25 30

<210> 109
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 29

<400> 109

Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Lys

1	5	10	15
Pro	Ser	Ala	Phe
Glu	Pro	Ala	Thr
Glu	Met	Gln	Lys
Ser	Val		
20	25	30	

<210> 110

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 30

<400> 110

Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu Ser Asp Glu Gly Ser Gly His

1	5	10	15
Ser	Gln	Thr	Leu
Lys	Ala	Met	Val
Gln	Ala	Trp	Pro
Phe	Thr		
20	25	30	

<210> 111

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> breast vaccine pep 31

<400> 111

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

1	5	10	15
Thr	Gly	Lys	Leu
Gly	Phe	Ser	Phe
Val	Arg	Ile	Thr
Ala	Leu		
20	25	30	

<210> 112

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 1

<400> 112

Val Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser Tyr

1 5 10 15

Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg

20 25 30

<210> 113

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 2

<400> 113

Val Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Leu

1 5 10 15

Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly

20 25 30

<210> 114

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 3

<400> 114

Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Met

1 5 10 15

Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys

20 25 30

<210> 115

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 4

<400> 115

Leu Ala Ser Lys Met His Ser Leu Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Pro

1 5 10 15

Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg
 20 25 30

<210> 116

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 5

<400> 116

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

Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala
 20 25 30

<210> 117

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 6

<400> 117

Lys Phe Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Phe
 1 5 10 15

Lys Lys Thr Met Ser Thr Phe His Asn Leu Val Ser Leu Asn
 20 25 30

<210> 118

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 7

<400> 118

Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala Lys
 1 5 10 15

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

<210> 119

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> colorectal vaccine pep 8
 <400> 119
 Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Pro
 1 5 10 15
 Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gly Leu Tyr
 20 25 30

<210> 120
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> colorectal vaccine pep 9
 <400> 120
 Tyr Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Val
 1 5 10 15
 Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser
 20 25 30

<210> 121
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> colorectal vaccine pep 10
 <400> 121
 Val Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Thr

1 5 10 15
 Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met
 20 25 30

<210> 122
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 11

<400> 122

Leu Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys

1 5 10 15

Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser

20 25 30

<210> 123

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 12

<400> 123

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

1 5 10 15

Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gly Leu Tyr

20 25 30

<210> 124

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 13

<400> 124

Leu Ala Ser Lys Met His Ser Leu Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Lys

1 5 10 15

Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu

20 25 30

<210> 125

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 14

<400> 125

Pro Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Leu

1 5 10 15
Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala
20 25 30

<210> 126

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 15

<400> 126

Lys Phe Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys

1 5 10 15
Val Asn Phe Phe Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr Glu Arg Leu
20 25 30

<210> 127

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 16

<400> 127

Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala Phe

1 5 10 15
Lys Lys Thr Met Ser Thr Phe His Asn Leu Val Ser Leu Asn
20 25 30

<210> 128

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 17

<400> 128

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

1 5 10 15
Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser

20 25 30

<210> 129

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 18

<400> 129

Pro Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Gly

1 5 10 15

Asn Ile Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu

20 25 30

<210> 130

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 19

<400> 130

Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser

1 5 10 15

Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Phe Trp Ser Trp Val Gly Gln Ala

20 25 30

<210> 131

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 20

<400> 131

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr

20 25 30

<210> 132

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> colorectal vaccine pep 21
 <400> 132
 Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Asp Gly
 1 5 10 15
 Thr Gly Lys Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu
 20 25 30

<210> 133
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> colorectal vaccine pep 22
 <400> 133
 Ser Arg Ala Pro Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gln
 1 5 10 15

Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr Arg Gln Val Pro
 20 25 30

<210> 134
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> colorectal vaccine pep 23
 <400> 134

Pro Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser
 1 5 10 15
 Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser
 20 25 30

<210> 135
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 24

<400> 135

Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser Arg

1 5 10 15

Asn Ser Ile Arg Ser Ser Phe Ile Ser Ser Leu Ser Phe Phe

20 25 30

<210> 136

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 25

<400> 136

Asn Ile Glu Asn Tyr Ser Thr Asn Ala Leu Ile Gln Pro Val Asp Glu

1 5 10 15

Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr Gln

20 25 30

<210> 137

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 26

<400> 137

Arg Gln Phe Glu Thr Val Cys Lys Phe His Trp Val Glu Ala Phe Lys

1 5 10 15

Leu Leu Thr Gln Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr

20 25 30

<210> 138

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 27

<400> 138

Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val Lys

1 5 10 15
 Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr
 20 25 30
 <210> 139
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> colorectal vaccine pep 28
 <400> 139
 Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Ile Met Gly Thr Leu Glu Glu Val Gln

1 5 10 15
 Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser
 20 25 30
 <210> 140
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> colorectal vaccine pep 29
 <400> 140
 Ser Arg Thr Leu Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro Leu Ser Leu Leu Ile

1 5 10 15
 Gly His Leu Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr
 20 25 30
 <210> 141
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> colorectal vaccine pep 30
 <400> 141
 Phe Ile Ile Val Val Phe Val Tyr Leu Thr Val Glu Asn Lys Ser Ile

1 5 10 15
 Gly His Val Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr
 20 25 30

<210> 142

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> colorectal vaccine pep 31

<400> 142

Leu Leu Ala Ala Ala Thr Ala Thr Phe Ala Ala Ala Gln Glu Glu Gln

1	5	10	15
Thr	Leu	Ile	Tyr
Tyr	Val	Asp	Glu
Lys	Ala	Pro	Glu
Phe	Ser		
20	25	30	

<210> 143

<211> 1321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SPAG9 antigen

<400> 143

Met Glu Leu Glu Asp Gly Val Val Tyr Gln Glu Glu Pro Gly Gly Ser

1	5	10	15
Gly	Ala	Val	Met
Ser	Glu	Arg	Val
Ser	Gly	Leu	Ala
Gly	Ser	Ile	Tyr
20	25	30	

Arg Glu Phe Glu Arg Leu Ile Gly Arg Tyr Asp Glu Glu Val Val Lys

35	40	45
Glu	Leu	Met
Pro	Leu	Val
Val	Ala	Val
Leu	Glu	Asn
Leu	Asp	Ser
Val		
50	55	60

Phe Ala Gln Asp Gln Glu His Gln Val Glu Leu Glu Leu Leu Arg Asp

65	70	75	80
Asp	Asn	Glu	Gln
Leu	Ile	Thr	Gln
Tyr	Glu	Arg	Glu
Lys	Ala	Leu	Arg
85	90	95	

Lys His Ala Glu Glu Lys Phe Ile Glu Phe Glu Asp Ser Gln Glu Gln

100	105	110
Glu	Lys	Lys
Asp	Leu	Gln
Thr	Arg	Val
Glu	Ser	Leu
Glu	Ser	Gln
Thr		
115	120	125

Arg Gln Leu Glu Leu Lys Ala Lys Asn Tyr Ala Asp Gln Ile Ser Arg
130 135 140

Leu Glu Glu Arg Glu Ala Glu Leu Lys Lys Glu Tyr Asn Ala Leu His
145 150 155 160

Gln Arg His Thr Glu Met Ile His Asn Tyr Met Glu His Leu Glu Arg
165 170 175

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

His Ser Arg Ile Arg Lys Glu Arg Pro Ile Ser Leu Gly Ile Phe Pro
195 200 205

Leu Pro Ala Gly Asp Gly Leu Leu Thr Pro Asp Ala Gln Lys Gly Gly
210 215 220

Glu Thr Pro Gly Ser Glu Gln Trp Lys Phe Gln Glu Leu Ser Gln Pro
225 230 235 240

Arg Ser His Thr Ser Leu Lys Val Ser Asn Ser Pro Glu Pro Gln Lys
245 250 255

Ala Val Glu Gln Glu Asp Glu Leu Ser Asp Val Ser Gln Gly Gly Ser
260 265 270

Lys Ala Thr Thr Pro Ala Ser Thr Ala Asn Ser Asp Val Ala Thr Ile
275 280 285

Pro Thr Asp Thr Pro Leu Lys Glu Glu Asn Glu Gly Phe Val Lys Val
290 295 300

Thr Asp Ala Pro Asn Lys Ser Glu Ile Ser Lys His Ile Glu Val Gln
305 310 315 320

Val Ala Gln Glu Thr Arg Asn Val Ser Thr Gly Ser Ala Glu Asn Glu
325 330 335

Glu Lys Ser Glu Val Gln Ala Ile Ile Glu Ser Thr Pro Glu Leu Asp
340 345 350

Met Asp Lys Asp Leu Ser Gly Tyr Lys Gly Ser Ser Thr Pro Thr Lys
355 360 365

Gly Ile Glu Asn Lys Ala Phe Asp Arg Asn Thr Glu Ser Leu Phe Glu
370 375 380

Glu Leu Ser Ser Ala Gly Ser Gly Leu Ile Gly Asp Val Asp Glu Gly

385 390 395 400

Ala Asp Leu Leu Gly Met Gly Arg Glu Val Glu Asn Leu Ile Leu Glu

405 410 415

Asn Thr Gln Leu Leu Glu Thr Lys Asn Ala Leu Asn Ile Val Lys Asn

420 425 430

Asp Leu Ile Ala Lys Val Asp Glu Leu Thr Cys Glu Lys Asp Val Leu

435 440 445

Gln Gly Glu Leu Glu Ala Val Lys Gln Ala Lys Leu Lys Leu Glu Glu

450 455 460

Lys Asn Arg Glu Leu Glu Glu Glu Leu Arg Lys Ala Arg Ala Glu Ala

465 470 475 480

Glu Asp Ala Arg Gln Lys Ala Lys Asp Asp Asp Asp Ser Asp Ile Pro

485 490 495

Thr Ala Gln Arg Lys Arg Phe Thr Arg Val Glu Met Ala Arg Val Leu

500 505 510

Met Glu Arg Asn Gln Tyr Lys Glu Arg Leu Met Glu Leu Gln Glu Ala

515 520 525

Val Arg Trp Thr Glu Met Ile Arg Ala Ser Arg Glu Asn Pro Ala Met

530 535 540

Gln Glu Lys Lys Arg Ser Ser Ile Trp Gln Phe Phe Ser Arg Leu Phe

545 550 555 560

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

565 570 575

Lys Tyr Asn Ala Pro Thr Ser His Val Thr Pro Ser Val Lys Lys Arg

580 585 590

Ser Ser Thr Leu Ser Gln Leu Pro Gly Asp Lys Ser Lys Ala Phe Asp

595 600 605

Phe Leu Ser Glu Glu Thr Glu Ala Ser Leu Ala Ser Arg Arg Glu Gln

610 615 620

Lys Arg Glu Gln Tyr Arg Gln Val Lys Ala His Val Gln Lys Glu Asp

625						630				635					640			
Gly	Arg	Val	Gln	Ala	Phe	Gly	Trp	Ser	Leu	Pro	Gln	Lys	Tyr	Lys	Gln			
					645				650					655				
Val	Thr	Asn	Gly	Gln	Gly	Glu	Asn	Lys	Met	Lys	Asn	Leu	Pro	Val	Pro			
					660				665					670				
Val	Tyr	Leu	Arg	Pro	Leu	Asp	Glu	Lys	Asp	Thr	Ser	Met	Lys	Leu	Trp			
					675				680					685				
Cys	Ala	Val	Gly	Val	Asn	Leu	Ser	Gly	Gly	Lys	Thr	Arg	Asp	Gly	Gly			
					690				695					700				
Ser	Val	Val	Gly	Ala	Ser	Val	Phe	Tyr	Lys	Asp	Val	Ala	Gly	Leu	Asp			
705					710				715					720				
Thr	Glu	Gly	Ser	Lys	Gln	Arg	Ser	Ala	Ser	Gln	Ser	Ser	Leu	Asp	Lys			
					725				730					735				
Leu	Asp	Gln	Glu	Leu	Lys	Glu	Gln	Gln	Lys	Glu	Leu	Lys	Asn	Gln	Glu			
					740				745					750				
Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Val	Trp	Ile	Cys	Thr	Ser	Thr	His	Ser	Ala	Thr			
755					760				765									
Lys	Val	Leu	Ile	Ile	Asp	Ala	Val	Gln	Pro	Gly	Asn	Ile	Leu	Asp	Ser			
770					775				780									
Phe	Thr	Val	Cys	Asn	Ser	His	Val	Leu	Cys	Ile	Ala	Ser	Val	Pro	Gly			
785					790				795					800				
Ala	Arg	Glu	Thr	Asp	Tyr	Pro	Ala	Gly	Glu	Asp	Leu	Ser	Glu	Ser	Gly			
					805				810					815				
Gln	Val	Asp	Lys	Ala	Ser	Leu	Cys	Gly	Ser	Met	Thr	Ser	Asn	Ser	Ser			
					820				825					830				
Ala	Glu	Thr	Asp	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Ile	Thr	Val	Val	Gly	Cys	Ser			
835					840				845									
Ala	Glu	Gly	Val	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Ser	Pro	Ser	Thr	Asn	Gly	Ala			
850					855				860									
Ser	Pro	Val	Met	Asp	Lys	Pro	Pro	Glu	Met	Glu	Ala	Glu	Asn	Ser	Glu			
865					870				875					880				
Val	Asp	Glu	Asn	Val	Pro	Thr	Ala	Glu	Glu	Ala	Thr	Glu	Ala	Thr	Glu			

885 890 895

Gly Asn Ala Gly Ser Ala Glu Asp Thr Val Asp Ile Ser Gln Thr Gly

900 905 910

Val Tyr Thr Glu His Val Phe Thr Asp Pro Leu Gly Val Gln Ile Pro

915 920 925

Glu Asp Leu Ser Pro Val Tyr Gln Ser Ser Asn Asp Ser Asp Ala Tyr

930 935 940

Lys Asp Gln Ile Ser Val Leu Pro Asn Glu Gln Asp Leu Val Arg Glu

945 950 955 960

Glu Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala

965 970 975

Gln Asn Gly Cys Leu Tyr Val His Ser Ser Val Ala Gln Trp Arg Lys

980 985 990

Cys Leu His Ser Ile Lys Leu Lys Asp Ser Ile Leu Ser Ile Val His

995 1000 1005

Val Lys Gly Ile Val Leu Val Ala Leu Ala Asp Gly Thr Leu Ala Ile

1010 1015 1020

Phe His Arg Gly Val Asp Gly Gln Trp Asp Leu Ser Asn Tyr His Leu

1025 1030 1035 1040

Leu Asp Leu Gly Arg Pro His His Ser Ile Arg Cys Met Thr Val Val

1045 1050 1055

His Asp Lys Val Trp Cys Gly Tyr Arg Asn Lys Ile Tyr Val Val Gln

1060 1065 1070

Pro Lys Ala Met Lys Ile Glu Lys Ser Phe Asp Ala His Pro Arg Lys

1075 1080 1085

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

1090 1095 1100

Ser Ile Arg Leu Asp Ser Thr Leu Arg Leu Tyr His Ala His Thr Tyr

1105 1110 1115 1120

Gln His Leu Gln Asp Val Asp Ile Glu Pro Tyr Val Ser Lys Met Leu

1125 1130 1135

Gly Thr Gly Lys Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met
1140 1145 1150
Val Ser Cys Asn Arg Leu Trp Val Gly Thr Gly Asn Gly Val Ile Ile
1155 1160 1165
Ser Ile Pro Leu Thr Glu Thr Asn Lys Thr Ser Gly Val Pro Gly Asn
1170 1175 1180

Arg Pro Gly Ser Val Ile Arg Val Tyr Gly Asp Glu Asn Ser Asp Lys
1185 1190 1195 1200
Val Thr Pro Gly Thr Phe Ile Pro Tyr Cys Ser Met Ala His Ala Gln
1205 1210 1215
Leu Cys Phe His Gly His Arg Asp Ala Val Lys Phe Phe Val Ala Val
1220 1225 1230
Pro Gly Gln Val Ile Ser Pro Gln Ser Ser Ser Ser Gly Thr Asp Leu
1235 1240 1245
Thr Gly Asp Lys Ala Gly Pro Ser Ala Gln Glu Pro Gly Ser Gln Thr

1250 1255 1260
Pro Leu Lys Ser Met Leu Val Ile Ser Gly Gly Glu Gly Tyr Ile Asp
1265 1270 1275 1280
Phe Arg Met Gly Asp Glu Gly Gly Glu Ser Glu Leu Leu Gly Glu Asp
1285 1290 1295
Leu Pro Leu Glu Pro Ser Val Thr Lys Ala Glu Arg Ser His Leu Ile
1300 1305 1310
Val Trp Gln Val Met Tyr Gly Asn Glu
1315 1320
<210
> 144
<211> 854
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> AKAP-4 antigen
<400> 144
Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp Trp
1 5 10 15

Leu Arg Ser His Arg Gly Val Cys Lys Val Asp Leu Tyr Asn Pro Glu
 20 25 30
 Gly Gln Gln Asp Gln Asp Arg Lys Val Ile Cys Phe Val Asp Val Ser
 35 40 45
 Thr Leu Asn Val Glu Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Ala Ala Ser Ser Ser
 50 55 60
 Ser Glu Gly Asn Leu Asn Leu Gly Ser Leu Glu Glu Lys Glu Ile Ile
 65 70 75 80
 Val Ile Lys Asp Thr Glu Lys Lys Asp Gln Ser Lys Thr Glu Gly Ser
 85 90 95
 Val Cys Leu Phe Lys Gln Ala Pro Ser Asp Pro Val Ser Val Leu Asn
 100 105 110
 Trp Leu Leu Ser Asp Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala
 115 120 125
 Leu Ser Pro Ser Thr Ser Thr Cys Lys His Lys Val Gly Asp Thr Glu
 130 135 140
 Gly Glu Tyr His Arg Ala Ser Ser Glu Asn Cys Tyr Ser Val Tyr Ala
 145 150 155 160
 Asp Gln Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg
 165 170 175
 Leu Glu Met Thr Ala Ala Lys Asn Thr Asn Asn Asn Gln Ser Pro Ser
 180 185 190
 Ala Pro Pro Ala Lys Pro Pro Ser Thr Gln Arg Ala Val Ile Ser Pro
 195 200 205
 Asp Gly Glu Cys Ser Ile Asp Asp Leu Ser Phe Tyr Val Asn Arg Leu
 210 215 220
 Ser Ser Leu Val Ile Gln Met Ala His Lys Glu Ile Lys Glu Lys Leu
 225 230 235 240
 Glu Gly Lys Ser Lys Cys Leu His His Ser Ile Cys Pro Ser Pro Gly
 245 250 255
 Asn Lys Glu Arg Ile Ser Pro Arg Thr Pro Ala Ser Lys Ile Ala Ser

260 265 270
 Glu Met Ala Tyr Glu Ala Val Glu Leu Thr Ala Ala Glu Met Arg Gly
 275 280 285
 Thr Gly Glu Glu Ser Arg Glu Gly Gly Gln Lys Ser Phe Leu Tyr Ser
 290 295 300
 Glu Leu Ser Asn Lys Ser Lys Ser Gly Asp Lys Gln Met Ser Gln Arg
 305 310 315 320
 Glu Ser Lys Glu Phe Ala Asp Ser Ile Ser Lys Gly Leu Met Val Tyr
 325 330 335
 Ala Asn Gln Val Ala Ser Asp Met Met Val Ser Leu Met Lys Thr Leu
 340 345 350
 Lys Val His Ser Ser Gly Lys Pro Ile Pro Ala Ser Val Val Leu Lys
 355 360 365
 Arg Val Leu Leu Arg His Thr Lys Glu Ile Val Ser Asp Leu Ile Asp
 370 375 380
 Ser Cys Met Lys Asn Leu His Asn Ile Thr Gly Val Leu Met Thr Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Phe Val Ser Ala Val Lys Arg Asn Leu Phe Asn Gln Trp Lys
 405 410 415
 Gln Asn Ala Thr Asp Ile Met Glu Ala Met Leu Lys Arg Leu Val Ser
 420 425 430
 Ala Leu Ile Gly Glu Glu Lys Glu Thr Lys Ser Gln Ser Leu Ser Tyr
 435 440 445
 Ala Ser Leu Lys Ala Gly Ser His Asp Pro Lys Cys Arg Asn Gln Ser
 450 455 460
 Leu Glu Phe Ser Thr Met Lys Ala Glu Met Lys Glu Arg Asp Lys Gly
 465 470 475 480
 Lys Met Lys Ser Asp Pro Cys Lys Ser Leu Thr Ser Ala Glu Lys Val
 485 490 495
 Gly Glu His Ile Leu Lys Glu Gly Leu Thr Ile Trp Asn Gln Lys Gln
 500 505 510

Gly Asn Ser Cys Lys Val Ala Thr Lys Ala Cys Ser Asn Lys Asp Glu
515 520 525

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

Ile Val Ser Ala Leu Lys Leu Ile Gln Tyr His Leu Thr Gln Gln Thr
545 550 555 560

Lys Gly Lys Asp Thr Cys Glu Glu Asp Cys Pro Gly Ser Thr Met Gly
565 570 575

Tyr Met Ala Gln Ser Thr Gln Tyr Glu Lys Cys Gly Gly Gly Gln Ser
580 585 590

Ala Lys Ala Leu Ser Val Lys Gln Leu Glu Ser His Arg Ala Pro Gly
595 600 605

Pro Ser Thr Cys Gln Lys Glu Asn Gln His Leu Asp Ser Gln Lys Met
610 615 620

Asp Met Ser Asn Ile Val Leu Met Leu Ile Gln Lys Leu Leu Asn Glu
625 630 635 640

Asn Pro Phe Lys Cys Glu Asp Pro Cys Glu Gly Glu Asn Lys Cys Ser
645 650 655

Glu Pro Arg Ala Ser Lys Ala Ala Ser Met Ser Asn Arg Ser Asp Lys
660 665 670

Ala Glu Glu Gln Cys Gln Glu His Gln Glu Leu Asp Cys Thr Ser Gly
675 680 685

Met Lys Gln Ala Asn Gly Gln Phe Ile Asp Lys Leu Val Glu Ser Val
690 695 700

Met Lys Leu Cys Leu Ile Met Ala Lys Tyr Ser Asn Asp Gly Ala Ala
705 710 715 720

Leu Ala Glu Leu Glu Glu Gln Ala Ala Ser Ala Asn Lys Pro Asn Phe
725 730 735

Arg Gly Thr Arg Cys Ile His Ser Gly Ala Met Pro Gln Asn Tyr Gln
740 745 750

Asp Ser Leu Gly His Glu Val Ile Val Asn Asn Gln Cys Ser Thr Asn
755 760 765

Ser Leu Gln Lys Gln Leu Gln Ala Val Leu Gln Trp Ile Ala Ala Ser

770

775

780

Gln Phe Asn Val Pro Met Leu Tyr Phe Met Gly Asp Lys Asp Gly Gln

785

790

795

800

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

805

810

815

Ser Val Gly Gly Leu Leu Gln Glu Val Met Lys Phe Ala Lys Glu Arg

820

825

830

Gln Pro Asp Glu Ala Val Gly Lys Val Ala Arg Lys Gln Leu Leu Asp

835

840

845

Trp Leu Leu Ala Asn Leu

850

<210> 145

<211> 663

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BORIS antigen

<400> 145

Met Ala Ala Thr Glu Ile Ser Val Leu Ser Glu Gln Phe Thr Lys Ile

1

5

10

15

Lys Glu Leu Glu Leu Met Pro Glu Lys Gly Leu Lys Glu Glu Glu Lys

20

25

30

Asp Gly Val Cys Arg Glu Lys Asp His Arg Ser Pro Ser Glu Leu Glu

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Thr Leu Gln Thr Val His Phe Thr Ser Glu Ala Val Glu Leu Gln Asp

85

90

95

Met Ser Leu Leu Ser Ile Gln Gln Gln Glu Gly Val Gln Val Val Val

100

105

110

Gln Gln Pro Gly Pro Gly Leu Leu Trp Leu Glu Glu Gly Pro Arg Gln

115 120 125

Ser Leu Gln Gln Cys Val Ala Ile Ser Ile Gln Gln Glu Leu Tyr Ser

130 135 140

Pro Gln Glu Met Glu Val Leu Gln Phe His Ala Leu Glu Glu Asn Val

145 150 155 160

Met Val Ala Ser Glu Asp Ser Lys Leu Ala Val Ser Leu Ala Glu Thr

165 170 175

Thr Gly Leu Ile Lys Leu Glu Glu Glu Gln Glu Lys Asn Gln Leu Leu

180 185 190

Ala Glu Arg Thr Lys Glu Gln Leu Phe Phe Val Glu Thr Met Ser Gly

195 200 205

Asp Glu Arg Ser Asp Glu Ile Val Leu Thr Val Ser Asn Ser Asn Val

210 215 220

Glu Glu Gln Glu Asp Gln Pro Thr Ala Gly Gln Ala Asp Ala Glu Lys

225 230 235 240

Ala Lys Ser Thr Lys Asn Gln Arg Lys Thr Lys Gly Ala Lys Gly Thr

245 250 255

Phe His Cys Asp Val Cys Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe

260 265 270

Asn Arg His Met Lys Thr His Thr Ser Glu Lys Pro His Leu Cys His

275 280 285

Leu Cys Leu Lys Thr Phe Arg Thr Val Thr Leu Leu Arg Asn His Val

290 295 300

Asn Thr His Thr Gly Thr Arg Pro Tyr Lys Cys Asn Asp Cys Asn Met

305 310 315 320

Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg Tyr Lys His

325 330 335

Thr His Glu Lys Pro Phe Lys Cys Ser Met Cys Lys Tyr Ala Ser Val

340 345 350

Glu Ala Ser Lys Leu Lys Arg His Val Arg Ser His Thr Gly Glu Arg

355 360 365
 Pro Phe Gln Cys Cys Gln Cys Ser Tyr Ala Ser Arg Asp Thr Tyr Lys
 370 375 380
 Leu Lys Arg His Met Arg Thr His Ser Gly Glu Lys Pro Tyr Glu Cys
 385 390 395 400
 His Ile Cys His Thr Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His

 405 410 415
 Ile Leu Gln Lys His Gly Glu Asn Val Pro Lys Tyr Gln Cys Pro His
 420 425 430
 Cys Ala Thr Ile Ile Ala Arg Lys Ser Asp Leu Arg Val His Met Arg
 435 440 445
 Asn Leu His Ala Tyr Ser Ala Ala Glu Leu Lys Cys Arg Tyr Cys Ser
 450 455 460
 Ala Val Phe His Glu Arg Tyr Ala Leu Ile Gln His Gln Lys Thr His
 465 470 475 480

 Lys Asn Glu Lys Arg Phe Lys Cys Lys His Cys Ser Tyr Ala Cys Lys
 485 490 495
 Gln Glu Arg His Met Thr Ala His Ile Arg Thr His Thr Gly Glu Lys
 500 505 510
 Pro Phe Thr Cys Leu Ser Cys Asn Lys Cys Phe Arg Gln Lys Gln Leu
 515 520 525
 Leu Asn Ala His Phe Arg Lys Tyr His Asp Ala Asn Phe Ile Pro Thr
 530 535 540
 Val Tyr Lys Cys Ser Lys Cys Gly Lys Gly Phe Ser Arg Trp Ile Asn

 545 550 555 560
 Leu His Arg His Ser Glu Lys Cys Gly Ser Gly Glu Ala Lys Ser Ala
 565 570 575
 Ala Ser Gly Lys Gly Arg Arg Thr Arg Lys Arg Lys Gln Thr Ile Leu
 580 585 590
 Lys Glu Ala Thr Lys Gly Gln Lys Glu Ala Ala Lys Gly Trp Lys Glu
 595 600 605
 Ala Ala Asn Gly Asp Glu Ala Ala Ala Glu Glu Ala Ser Thr Thr Lys

610					615					620									
Gly	Glu	Gln	Phe	Pro	Gly	Glu	Met	Phe	Pro	Val	Ala	Cys	Arg	Glu	Thr				
625					630					635					640				
Thr	Ala	Arg	Val	Lys	Glu	Glu	Val	Asp	Glu	Gly	Val	Thr	Cys	Glu	Met				
645					650					655									
Leu	Leu	Asn	Thr	Met	Asp	Lys													
660																			
<210>		146																	
<211>		255																	
<212>		PRT																	
<213>		Artificial Sequence																	
<220><223>		NY-SAR-35																	
<400>		146																	
Met	Ser	Ser	His	Arg	Arg	Lys	Ala	Lys	Gly	Arg	Asn	Arg	Arg	Ser	His				
1		5				10					15								
Arg	Ala	Met	Arg	Val	Ala	His	Leu	Glu	Leu	Ala	Thr	Tyr	Glu	Leu	Ala				
20				25					30										
Ala	Thr	Glu	Ser	Asn	Pro	Glu	Ser	Ser	His	Pro	Gly	Tyr	Glu	Ala	Ala				
35			40					45											
Met	Ala	Asp	Arg	Pro	Gln	Pro	Gly	Trp	Arg	Glu	Ser	Leu	Lys	Met	Arg				
50		55					60												
Val	Ser	Lys	Pro	Phe	Gly	Met	Leu	Met	Leu	Ser	Ile	Trp	Ile	Leu	Leu				
65		70				75									80				
Phe	Val	Cys	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Tyr	Tyr	Leu	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Tyr				
85					90					95									
Phe	Val	Leu	Ala	Asn	Gly	His	Ile	Leu	Pro	Asn	Ser	Glu	Asn	Ala	His				
100				105					110										
Gly	Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Asp	Ser	Ala	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Asn	Phe				
115			120					125											
Phe	Phe	Pro	Thr	Thr	Cys	Asn	Leu	Arg	Glu	Asn	Gln	Val	Ala	Lys	Pro				
130		135					140												
Cys	Asn	Glu	Leu	Gln	Asp	Leu	Ser	Glu	Ser	Glu	Cys	Leu	Arg	His	Lys				

145 150 155 160

Cys Cys Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe Lys Cys Phe Ala Pro

 165 170 175

Phe Arg Asp Val Pro Lys Gln Met Met Gln Met Phe Gly Leu Gly Ala

 180 185 190

Ile Ser Leu Ile Leu Val Cys Leu Pro Ile Tyr Cys Arg Ser Leu Phe

 195 200 205

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

 210 215 220

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

225 230 235 240

Met Leu Gln Lys Ala Ala Arg Gly Arg Glu Glu His Gly Asp Glu

 245 250 255

<210> 147

<211> 1341

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NY-BR-1

<400> 147

Met Thr Lys Arg Lys Lys Thr Ile Asn Leu Asn Ile Gln Asp Ala Gln

1 5 10 15

Lys Arg Thr Ala Leu His Trp Ala Cys Val Asn Gly His Glu Glu Val

20 25 30

Val Thr Phe Leu Val Asp Arg Lys Cys Gln Leu Asp Val Leu Asp Gly

35 40 45

Glu His Arg Thr Pro Leu Met Lys Ala Leu Gln Cys His Gln Glu Ala

50 55 60

Cys Ala Asn Ile Leu Ile Asp Ser Gly Ala Asp Ile Asn Leu Val Asp

65 70 75 80

Val Tyr Gly Asn Thr Ala Leu His Tyr Ala Val Tyr Ser Glu Ile Leu

85 90 95

Ser Val Val Ala Lys Leu Leu Ser His Gly Ala Val Ile Glu Val His

100 105 110

Asn Lys Ala Ser Leu Thr Pro Leu Leu Leu Ser Ile Thr Lys Arg Ser

115 120 125

Glu Gln Ile Val Glu Phe Leu Leu Ile Lys Asn Ala Asn Ala Asn Ala

130 135 140

Val Asn Lys Tyr Lys Cys Thr Ala Leu Met Leu Ala Val Cys His Gly

145 150 155 160

Ser Ser Glu Ile Val Gly Met Leu Leu Gln Gln Asn Val Asp Val Phe

165 170 175

Ala Ala Asp Ile Cys Gly Val Thr Ala Glu His Tyr Ala Val Thr Cys

180 185 190

Gly Phe His His Ile His Glu Gln Ile Met Glu Tyr Ile Arg Lys Leu

195 200 205

Ser Lys Asn His Gln Asn Thr Asn Pro Glu Gly Thr Ser Ala Gly Thr

210 215 220

Pro Asp Glu Ala Ala Pro Leu Ala Glu Arg Thr Pro Asp Thr Ala Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ala Ser Leu Val Glu Gly Thr Ser Asp Lys Ile Gln Cys Leu Glu Lys

275 280 285

Ala Thr Ser Gly Lys Phe Glu Gln Ser Ala Glu Glu Thr Pro Arg Glu

290 295 300

Ile Thr Ser Pro Ala Lys Glu Thr Ser Glu Lys Phe Thr Trp Pro Ala

305 310 315 320

Lys Gly Arg Pro Arg Lys Ile Ala Trp Glu Lys Lys Glu Asp Thr Pro

325 330 335

Arg Glu Ile Met Ser Pro Ala Lys Glu Thr Ser Glu Lys Phe Thr Trp

340 345 350
 Ala Ala Lys Gly Arg Pro Arg Lys Ile Ala Trp Glu Lys Lys Glu Thr
 355 360 365
 Pro Val Lys Thr Gly Cys Val Ala Arg Val Thr Ser Asn Lys Thr Lys
 370 375 380
 Val Leu Glu Lys Gly Arg Ser Lys Met Ile Ala Cys Pro Thr Lys Glu

 385 390 395 400
 Ser Ser Thr Lys Ala Ser Ala Asn Asp Gln Arg Phe Pro Ser Glu Ser
 405 410 415
 Lys Gln Glu Glu Asp Glu Glu Tyr Ser Cys Asp Ser Arg Ser Leu Phe
 420 425 430
 Glu Ser Ser Ala Lys Ile Gln Val Cys Ile Pro Glu Ser Ile Tyr Gln
 435 440 445
 Lys Val Met Glu Ile Asn Arg Glu Val Glu Glu Pro Pro Lys Lys Pro
 450 455 460

 Ser Ala Phe Lys Pro Ala Ile Glu Met Gln Asn Ser Val Pro Asn Lys
 465 470 475 480
 Ala Phe Glu Leu Lys Asn Glu Gln Thr Leu Arg Ala Asp Pro Met Phe
 485 490 495
 Pro Pro Glu Ser Lys Gln Lys Asp Tyr Glu Glu Asn Ser Trp Asp Ser
 500 505 510
 Glu Ser Leu Cys Glu Thr Val Ser Gln Lys Asp Val Cys Leu Pro Lys
 515 520 525
 Ala Thr His Gln Lys Glu Ile Asp Lys Ile Asn Gly Lys Leu Glu Glu

 530 535 540
 Ser Pro Asn Lys Asp Gly Leu Leu Lys Ala Thr Cys Gly Met Lys Val
 545 550 555 560
 Ser Ile Pro Thr Lys Ala Leu Glu Leu Lys Asp Met Gln Thr Phe Lys
 565 570 575
 Ala Glu Pro Pro Gly Lys Pro Ser Ala Phe Glu Pro Ala Thr Glu Met
 580 585 590
 Gln Lys Ser Val Pro Asn Lys Ala Leu Glu Leu Lys Asn Glu Gln Thr

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

Ala Asp Gln Met Phe Pro Ser Glu Ser Lys Gln Lys Lys Val Glu Glu
850 855 860

Asn Ser Trp Asp Ser Glu Ser Leu Arg Glu Thr Val Ser Gln Lys Asp
865 870 875 880

Val Cys Val Pro Lys Ala Thr His Gln Lys Glu Met Asp Lys Ile Ser
885 890 895

Gly Lys Leu Glu Asp Ser Thr Ser Leu Ser Lys Ile Leu Asp Thr Val
900 905 910

His Ser Cys Glu Arg Ala Arg Glu Leu Gln Lys Asp His Cys Glu Gln
915 920 925

Arg Thr Gly Lys Met Glu Gln Met Lys Lys Lys Phe Cys Val Leu Lys
930 935 940

Lys Lys Leu Ser Glu Ala Lys Glu Ile Lys Ser Gln Leu Glu Asn Gln
945 950 955 960

Lys Val Lys Trp Glu Gln Glu Leu Cys Ser Val Arg Leu Thr Leu Asn
965 970 975

Gln Glu Glu Glu Lys Arg Arg Asn Ala Asp Ile Leu Asn Glu Lys Ile
980 985 990

Arg Glu Glu Leu Gly Arg Ile Glu Glu Gln His Arg Lys Glu Leu Glu
995 1000 1005

Val Lys Gln Gln Leu Glu Gln Ala Leu Arg Ile Gln Asp Ile Glu Leu
1010 1015 1020

Lys Ser Val Glu Ser Asn Leu Asn Gln Val Ser His Thr His Glu Asn
1025 1030 1035 1040

Glu Asn Tyr Leu Leu His Glu Asn Cys Met Leu Lys Lys Glu Ile Ala
1045 1050 1055

Met Leu Lys Leu Glu Ile Ala Thr Leu Lys His Gln Tyr Gln Glu Lys
1060 1065 1070

Glu Asn Lys Tyr Phe Glu Asp Ile Lys Ile Leu Lys Glu Lys Asn Ala
1075 1080 1085

Glu Leu Gln Met Thr Leu Lys Leu Lys Glu Glu Ser Leu Thr Lys Arg
1090 1095 1100

Ala Ser Gln Tyr Ser Gly Gln Leu Lys Val Leu Ile Ala Glu Asn Thr

1105 1110 1115 1120

Met Leu Thr Ser Lys Leu Lys Glu Lys Gln Asp Lys Glu Ile Leu Glu

1125 1130 1135

Ala Glu Ile Glu Ser His His Pro Arg Leu Ala Ser Ala Val Gln Asp

1140 1145 1150

His Asp Gln Ile Val Thr Ser Arg Lys Ser Gln Glu Pro Ala Phe His

1155 1160 1165

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

1170 1175 1180

Ser Thr Ile Tyr Asn Asn Glu Val Leu His Gln Pro Leu Ser Glu Ala

1185 1190 1195 1200

Gln Arg Lys Ser Lys Ser Leu Lys Ile Asn Leu Asn Tyr Ala Gly Asp

1205 1210 1215

Ala Leu Arg Glu Asn Thr Leu Val Ser Glu His Ala Gln Arg Asp Gln

1220 1225 1230

Arg Glu Thr Gln Cys Gln Met Lys Glu Ala Glu His Met Tyr Gln Asn

1235 1240 1245

Glu Gln Asp Asn Val Asn Lys His Thr Glu Gln Gln Glu Ser Leu Asp

1250 1255 1260

Gln Lys Leu Phe Gln Leu Gln Ser Lys Asn Met Trp Leu Gln Gln Gln

1265 1270 1275 1280

Leu Val His Ala His Lys Lys Ala Asp Asn Lys Ser Lys Ile Thr Ile

1285 1290 1295

Asp Ile His Phe Leu Glu Arg Lys Met Gln His His Leu Leu Lys Glu

1300 1305 1310

Lys Asn Glu Glu Ile Phe Asn Tyr Asn Asn His Leu Lys Asn Arg Ile

1315 1320 1325

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

1330 1335 1340

<210> 148

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SURVIVIN antigen

<400> 148

Met Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp

1 5 10 15

His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Gly Cys Ala

20 25 30

Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe Ile His Cys Pro Thr

35 40 45

Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe Cys Phe Lys Glu Leu

50 55 60

Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu Glu His Lys Lys His

65 70 75 80

Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu

85 90 95

Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys

100 105 110

Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala

115 120 125

Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp

130 135 140

<210> 149

<211> 429

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MAGE-A11

<400> 149

Met Glu Thr Gln Phe Arg Arg Gly Gly Leu Gly Cys Ser Pro Ala Ser

1 5 10 15

Ile Lys Arg Lys Lys Lys Arg Glu Asp Ser Gly Asp Phe Gly Leu Gln

20 25 30
 Val Ser Thr Met Phe Ser Glu Asp Asp Phe Gln Ser Thr Glu Arg Ala
 35 40 45
 Pro Tyr Gly Pro Gln Leu Gln Trp Ser Gln Asp Leu Pro Arg Val Gln
 50 55 60
 Val Phe Arg Glu Gln Ala Asn Leu Glu Asp Arg Ser Pro Arg Arg Thr
 65 70 75 80
 Gln Arg Ile Thr Gly Gly Glu Gln Val Leu Trp Gly Pro Ile Thr Gln
 85 90 95

 Ile Phe Pro Thr Val Arg Pro Ala Asp Leu Thr Arg Val Ile Met Pro
 100 105 110
 Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu Gln Ala
 115 120 125
 Gln Glu Glu Asp Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Leu Gln Ala Glu
 130 135 140
 Glu Gln Glu Ala Ala Phe Phe Ser Ser Thr Leu Asn Val Gly Thr Leu
 145 150 155 160
 Glu Glu Leu Pro Ala Ala Glu Ser Pro Ser Pro Pro Gln Ser Pro Gln

 165 170 175
 Glu Glu Ser Phe Ser Pro Thr Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu
 180 185 190
 Ser Asp Glu Gly Ser Gly Ser Gln Glu Lys Glu Gly Pro Ser Thr Ser
 195 200 205
 Pro Asp Leu Ile Asp Pro Glu Ser Phe Ser Gln Asp Ile Leu His Asp
 210 215 220
 Lys Ile Ile Asp Leu Val His Leu Leu Leu Arg Lys Tyr Arg Val Lys
 225 230 235 240

 Gly Leu Ile Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Ile Lys Asn Tyr
 245 250 255
 Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Ile Phe Arg Glu Ala Ser Val Cys Met Gln
 260 265 270
 Leu Leu Phe Gly Ile Asp Val Lys Glu Val Asp Pro Thr Ser His Ser

275 280 285
Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Asp Gly Ile Gln Cys
290 295 300
Asn Glu Gln Ser Met Pro Lys Ser Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Gly

305 310 315 320
Val Ile Phe Met Glu Gly Asn Cys Ile Pro Glu Glu Val Met Trp Glu
325 330 335
Val Leu Ser Ile Met Gly Val Tyr Ala Gly Arg Glu His Phe Leu Phe
340 345 350
Gly Glu Pro Lys Arg Leu Leu Thr Gln Asn Trp Val Gln Glu Lys Tyr
355 360 365
Leu Val Tyr Arg Gln Val Pro Gly Thr Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe
370 375 380

Leu Trp Gly Pro Arg Ala His Ala Glu Thr Ser Lys Met Lys Val Leu
385 390 395 400
Glu Tyr Ile Ala Asn Ala Asn Gly Arg Asp Pro Thr Ser Tyr Pro Ser
405 410 415
Leu Tyr Glu Asp Ala Leu Arg Glu Glu Gly Glu Gly Val
420 425

<210> 150

<211> 509

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PRAME antigen

<400> 150

Met Glu Arg Arg Arg Leu Trp Gly Ser Ile Gln Ser Arg Tyr Ile Ser

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

50 55 60
 His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys
 65 70 75 80

 Leu Pro Leu Gly Val Leu Met Lys Gly Gln His Leu His Leu Glu Thr
 85 90 95
 Phe Lys Ala Val Leu Asp Gly Leu Asp Val Leu Leu Ala Gln Glu Val
 100 105 110
 Arg Pro Arg Arg Trp Lys Leu Gln Val Leu Asp Leu Arg Lys Asn Ser
 115 120 125
 His Gln Asp Phe Trp Thr Val Trp Ser Gly Asn Arg Ala Ser Leu Tyr
 130 135 140
 Ser Phe Pro Glu Pro Glu Ala Ala Gln Pro Met Thr Lys Lys Arg Lys

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

 Met Ile Leu Lys Met Val Gln Leu Asp Ser Ile Glu Asp Leu Glu Val
 225 230 235 240
 Thr Cys Thr Trp Lys Leu Pro Thr Leu Ala Lys Phe Ser Pro Tyr Leu
 245 250 255
 Gly Gln Met Ile Asn Leu Arg Arg Leu Leu Leu Ser His Ile His Ala
 260 265 270
 Ser Ser Tyr Ile Ser Pro Glu Lys Glu Glu Gln Tyr Ile Ala Gln Phe
 275 280 285
 Thr Ser Gln Phe Leu Ser Leu Gln Cys Leu Gln Ala Leu Tyr Val Asp

 290 295 300

Ser Leu Phe Phe Leu Arg Gly Arg Leu Asp Gln Leu Leu Arg His Val
305 310 315 320
Met Asn Pro Leu Glu Thr Leu Ser Ile Thr Asn Cys Arg Leu Ser Glu
325 330 335
Gly Asp Val Met His Leu Ser Gln Ser Pro Ser Val Ser Gln Leu Ser
340 345 350
Val Leu Ser Leu Ser Gly Val Met Leu Thr Asp Val Ser Pro Glu Pro
355 360 365

Leu Gln Ala Leu Leu Glu Arg Ala Ser Ala Thr Leu Gln Asp Leu Val
370 375 380
Phe Asp Glu Cys Gly Ile Thr Asp Asp Gln Leu Leu Ala Leu Leu Pro
385 390 395 400
Ser Leu Ser His Cys Ser Gln Leu Thr Thr Leu Ser Phe Tyr Gly Asn
405 410 415
Ser Ile Ser Ile Ser Ala Leu Gln Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly
420 425 430
Leu Ser Asn Leu Thr His Val Leu Tyr Pro Val Pro Leu Glu Ser Tyr

435 440 445
Glu Asp Ile His Gly Thr Leu His Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His
450 455 460
Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Cys Glu Leu Gly Arg Pro Ser Met Val
465 470 475 480
Trp Leu Ser Ala Asn Pro Cys Pro His Cys Gly Asp Arg Thr Phe Tyr
485 490 495
Asp Pro Glu Pro Ile Leu Cys Pro Cys Phe Met Pro Asn
500 505

<210> 151
<211> 315
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> MAGE-A9 antigen
<400> 151

Met Ser Leu Glu Gln Arg Ser Pro His Cys Lys Pro Asp Glu Asp Leu
1 5 10 15
Glu Ala Gln Gly Glu Asp Leu Gly Leu Met Gly Ala Gln Glu Pro Thr
20 25 30
Gly Glu Glu Glu Glu Thr Thr Ser Ser Ser Asp Ser Lys Glu Glu Glu
35 40 45
Val Ser Ala Ala Gly Ser Ser Ser Pro Pro Gln Ser Pro Gln Gly Gly
50 55 60
Ala Ser Ser Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Thr Leu Trp Ser Gln Phe Asp
65 70 75 80
Glu Gly Ser Ser Ser Gln Glu Glu Glu Glu Pro Ser Ser Ser Val Asp
85 90 95
Pro Ala Gln Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val
100 105 110
Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu His Lys Tyr Arg Val Lys Glu Pro
115 120 125
Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Glu Ser Val Ile Lys Asn Tyr Lys Arg
130 135 140
Tyr Phe Pro Val Ile Phe Gly Lys Ala Ser Glu Phe Met Gln Val Ile
145 150 155 160
Phe Gly Thr Asp Val Lys Glu Val Asp Pro Ala Gly His Ser Tyr Ile
165 170 175
Leu Val Thr Ala Leu Gly Leu Ser Cys Asp Ser Met Leu Gly Asp Gly
180 185 190
His Ser Met Pro Lys Ala Ala Leu Leu Ile Ile Val Leu Gly Val Ile
195 200 205
Leu Thr Lys Asp Asn Cys Ala Pro Glu Glu Val Ile Trp Glu Ala Leu
210 215 220
Ser Val Met Gly Val Tyr Val Gly Lys Glu His Met Phe Tyr Gly Glu
225 230 235 240
Pro Arg Lys Leu Leu Thr Gln Asp Trp Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu
245 250 255

Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala His Tyr Glu Phe Leu Trp
260 265 270

Gly Ser Lys Ala His Ala Glu Thr Ser Tyr Glu Lys Val Ile Asn Tyr
275 280 285

Leu Val Met Leu Asn Ala Arg Glu Pro Ile Cys Tyr Pro Ser Leu Tyr
290 295 300

Glu Glu Val Leu Gly Glu Glu Gln Glu Gly Val
305 310 315

<210> 152

<211> 313

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HOME-TES-85

<400> 152

Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu Ser Glu Lys Val Pro Pro Asn

1 5 10 15
His Pro Ser Arg Lys Lys Val Asn Phe Leu Asp Met Ser Leu Asp Asp
20 25 30

Ile Ile Ile Tyr Lys Glu Leu Glu Gly Thr Asn Ala Glu Glu Glu Lys
35 40 45

Asn Lys Arg Gln Asn His Ser Lys Lys Glu Ser Pro Ser Arg Gln Gln
50 55 60

Ser Lys Ala His Arg His Arg His Arg Arg Gly Tyr Ser Arg Cys Arg
65 70 75 80

Ser Asn Ser Glu Glu Gly Asn His Asp Lys Lys Pro Ser Gln Lys Pro
85 90 95

Ser Gly Phe Lys Ser Gly Gln His Pro Leu Asn Gly Gln Pro Leu Ile
100 105 110

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

Gln Gly Gln Ser Glu Gly Asn Gln His Gln Ser Glu Gly Asn Pro Asp
130 135 140

Lys Ser Glu Glu Ser Gln Gly Gln Pro Glu Glu Asn His His Ser Glu

145 150 155 160

Arg Ser Arg Asn His Leu Glu Arg Ser Leu Ser Gln Ser Asp Arg Ser

165 170 175

Gln Gly Gln Leu Lys Arg His His Pro Gln Tyr Glu Arg Ser His Gly

180 185 190

Gln Tyr Lys Arg Ser His Gly Gln Ser Glu Arg Ser His Gly His Ser

195 200 205

Glu Arg Ser His Gly His Ser Glu Arg Ser His Gly His Ser Glu Arg

210 215 220

Ser His Gly His Ser Lys Arg Ser Arg Ser Gln Gly Asp Leu Val Asp

225 230 235 240

Thr Gln Ser Asp Leu Ile Ala Thr Gln Arg Asp Leu Ile Ala Thr Gln

245 250 255

Lys Asp Leu Ile Ala Thr Gln Arg Asp Leu Ile Ala Thr Gln Arg Asp

260 265 270

Leu Ile Val Thr Gln Arg Asp Leu Val Ala Thr Glu Arg Asp Leu Ile

275 280 285

Asn Gln Ser Gly Arg Ser His Gly Gln Ser Glu Arg His Gln Arg Tyr

290 295 300

Ser Thr Gly Lys Asn Thr Ile Thr Thr

305 310

<210> 153

<211> 385

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSP50 antigen

<400> 153

Met Gly Arg Trp Cys Gln Thr Val Ala Arg Gly Gln Arg Pro Arg Thr

1 5 10 15

Ser Ala Pro Ser Arg Ala Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Thr Ala Asp Pro Ala Asp Gln Ser Val Gln Cys Val Pro Lys Ala Thr

50 55 60

Cys Pro Ser Ser Arg Pro Arg Leu Leu Trp Gln Thr Pro Thr Thr Gln

65 70 75 80

Thr Leu Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly

85 90 95

Lys Val Asp Pro Tyr Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro

100 105 110

Thr Leu Arg Asp Pro Glu Ala Val Ala Arg Arg Trp Pro Trp Met Val

115 120 125

Ser Val Arg Ala Asn Gly Thr His Ile Cys Ala Gly Thr Ile Ile Ala

130 135 140

Ser Gln Trp Val Leu Thr Val Ala His Cys Leu Ile Trp Arg Asp Val

145 150 155 160

Ile Tyr Ser Val Arg Val Gly Ser Pro Trp Ile Asp Gln Met Thr Gln

165 170 175

Thr Ala Ser Asp Val Pro Val Leu Gln Val Ile Met His Ser Arg Tyr

180 185 190

Arg Ala Gln Arg Phe Trp Ser Trp Val Gly Gln Ala Asn Asp Ile Gly

195 200 205

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

210 215 220

Ile Cys Leu Pro Gly Thr Asp Tyr Val Leu Lys Asp His Ser Arg Cys

225 230 235 240

Thr Val Thr Gly Trp Gly Leu Ser Lys Ala Asp Gly Met Trp Pro Gln

245 250 255

Phe Arg Thr Ile Gln Glu Lys Glu Val Ile Ile Leu Asn Asn Lys Glu

260 265 270

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

275 280 285
 Ile Ile Lys Ser Gln Met Met Cys Ala Glu Asp Thr His Arg Glu Lys
 290 295 300
 Phe Cys Tyr Glu Leu Thr Gly Glu Pro Leu Val Cys Ser Met Glu Gly
 305 310 315 320
 Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Gln Lys

 325 330 335
 Ser Glu Ala Pro Pro Ile Tyr Leu Gln Val Ser Ser Tyr Gln His Trp
 340 345 350
 Ile Trp Asp Cys Leu Asn Gly Gln Ala Leu Ala Leu Pro Ala Pro Ser
 355 360 365
 Arg Thr Leu Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro Leu Ser Leu Leu Ala Ala
 370 375 380
 Leu
 385
 <210> 154
 <211> 314
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220
 ><223> EpCAM antigen
 <400> 154
 Met Ala Pro Pro Gln Val Leu Ala Phe Gly Leu Leu Leu Ala Ala Ala
 1 5 10 15
 Thr Ala Thr Phe Ala Ala Ala Gln Glu Glu Cys Val Cys Glu Asn Tyr
 20 25 30
 Lys Leu Ala Val Asn Cys Phe Val Asn Asn Asn Arg Gln Cys Gln Cys
 35 40 45
 Thr Ser Val Gly Ala Gln Asn Thr Val Ile Cys Ser Lys Leu Ala Ala
 50 55 60

 Lys Cys Leu Val Met Lys Ala Glu Met Asn Gly Ser Lys Leu Gly Arg
 65 70 75 80
 Arg Ala Lys Pro Glu Gly Ala Leu Gln Asn Asn Asp Gly Leu Tyr Asp

85 90 95
 Pro Asp Cys Asp Glu Ser Gly Leu Phe Lys Ala Lys Gln Cys Asn Gly
 100 105 110
 Thr Ser Met Cys Trp Cys Val Asn Thr Ala Gly Val Arg Arg Thr Asp
 115 120 125
 Lys Asp Thr Glu Ile Thr Cys Ser Glu Arg Val Arg Thr Tyr Trp Ile

 130 135 140
 Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu Lys Pro Tyr Asp Ser Lys
 145 150 155 160
 Ser Leu Arg Thr Ala Leu Gln Lys Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Gln Leu
 165 170 175
 Asp Pro Lys Phe Ile Thr Ser Ile Leu Tyr Glu Asn Asn Val Ile Thr
 180 185 190
 Ile Asp Leu Val Gln Asn Ser Ser Gln Lys Thr Gln Asn Asp Val Asp
 195 200 205

 Ile Ala Asp Val Ala Tyr Tyr Phe Glu Lys Asp Val Lys Gly Glu Ser
 210 215 220
 Leu Phe His Ser Lys Lys Met Asp Leu Thr Val Asn Gly Glu Gln Leu
 225 230 235 240
 Asp Leu Asp Pro Gly Gln Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala
 245 250 255
 Pro Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Ala Gly Val Ile Ala Val Ile
 260 265 270
 Val Val Val Val Ile Ala Val Val Ala Gly Ile Val Val Leu Val Ile

 275 280 285
 Ser Arg Lys Lys Arg Met Ala Lys Tyr Glu Lys Ala Glu Ile Lys Glu
 290 295 300
 Met Gly Glu Met His Arg Glu Leu Asn Ala
 305 310
 <210> 155
 <211> 777
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CAGE1 antigen

<400> 155

Met Asn Lys Asp Tyr Gln Lys Phe Trp Ser Ser Pro Ser Asp Pro Val

1 5 10 15

His Phe Glu Val Asp Thr Ser His Glu Lys Val Glu Ser Met Ser Glu

20 25 30

Ser Asp Thr Met Asn Val Ser Asn Leu Ser Gln Gly Val Met Leu Ser

35 40 45

His Ser Pro Ile Cys Met Glu Thr Thr Gly Thr Thr Cys Asp Leu Pro

50 55 60

Gln Asn Glu Ile Lys Asn Phe Glu Arg Glu Asn Glu Tyr Glu Ser Thr

65 70 75 80

Leu Cys Glu Asp Ala Tyr Gly Thr Leu Asp Asn Leu Leu Asn Asp Asn

85 90 95

Asn Ile Glu Asn Tyr Ser Thr Asn Ala Leu Ile Gln Pro Val Asp Thr

100 105 110

Ile Ser Ile Ser Ser Leu Arg Gln Phe Glu Thr Val Cys Lys Phe His

115 120 125

Trp Val Glu Ala Phe Asp Asp Glu Met Thr Glu Lys Pro Glu Phe Gln

130 135 140

Ser Gln Val Tyr Asn Tyr Ala Lys Asp Asn Asn Ile Lys Gln Asp Ser

145 150 155 160

Phe Lys Glu Glu Asn Pro Met Glu Thr Ser Val Ser Ala Asn Thr Asp

165 170 175

Gln Leu Gly Asn Glu Tyr Phe Arg Gln Pro Pro Pro Arg Ser Pro Pro

180 185 190

Leu Ile His Cys Ser Gly Glu Met Leu Lys Phe Thr Glu Lys Ser Leu

195 200 205

Ala Lys Ser Ile Ala Lys Glu Ser Ala Leu Asn Pro Ser Gln Pro Pro

210 215 220

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

225						230						235					240
Gly	Glu	Ile	Pro	Glu	Met	Ser	Val	Ser	Tyr	Glu	Lys	Glu	Val	Thr	Ala		
				245					250						255		
Glu	Gly	Val	Glu	Arg	Pro	Glu	Ile	Val	Ser	Thr	Trp	Ser	Ser	Ala	Gly		
			260					265					270				
Ile	Ser	Trp	Arg	Ser	Glu	Ala	Cys	Arg	Glu	Asn	Cys	Glu	Met	Pro	Asp		
	275						280					285					
Trp	Glu	Gln	Ser	Ala	Glu	Ser	Leu	Gln	Pro	Val	Gln	Glu	Asp	Met	Ala		
	290					295					300						
Leu	Asn	Glu	Val	Leu	Gln	Lys	Leu	Lys	His	Thr	Asn	Arg	Lys	Gln	Glu		
305					310					315						320	
Val	Arg	Ile	Gln	Glu	Leu	Gln	Cys	Ser	Asn	Leu	Tyr	Leu	Glu	Lys	Arg		
			325						330					335			
Val	Lys	Glu	Leu	Gln	Met	Lys	Ile	Thr	Lys	Gln	Gln	Val	Phe	Ile	Asp		
	340							345				350					
Val	Ile	Asn	Lys	Leu	Lys	Glu	Asn	Val	Glu	Glu	Leu	Ile	Glu	Asp	Lys		
	355						360					365					
Tyr	Lys	Ile	Ile	Leu	Glu	Lys	Asn	Asp	Thr	Lys	Lys	Thr	Leu	Gln	Asn		
	370					375					380						
Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Ala	Asn	Thr	Gln	Lys	His	Leu	Gln	Glu	Ser	Arg		
385					390					395					400		
Asn	Asp	Lys	Glu	Met	Leu	Gln	Leu	Gln	Phe	Lys	Lys	Ile	Lys	Ala	Asn		
			405						410				415				
Tyr	Val	Cys	Leu	Gln	Glu	Arg	Tyr	Met	Thr	Glu	Met	Gln	Gln	Lys	Asn		
	420							425				430					
Lys	Ser	Val	Ser	Gln	Tyr	Leu	Glu	Met	Asp	Lys	Thr	Leu	Ser	Lys	Lys		
	435						440					445					
Glu	Glu	Glu	Val	Glu	Arg	Leu	Gln	Gln	Leu	Lys	Lys	Glu	Leu	Glu	Lys		
450						455					460						
Ala	Thr	Ala	Ser	Ala	Leu	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Glu	Lys	Glu	Ala	Gln		
465					470					475					480		

Glu Gln Glu Phe Leu Ser Leu Gln Glu Glu Phe Gln Lys Leu Glu Lys
 485 490 495
 Glu Asn Leu Glu Glu Arg Gln Lys Leu Lys Ser Arg Leu Glu Lys Leu
 500 505 510
 Leu Thr Gln Val Arg Asn Leu Gln Phe Met Ser Glu Asn Glu Arg Thr
 515 520 525

 Lys Asn Ile Lys Leu Gln Gln Gln Ile Asn Glu Val Lys Asn Glu Asn
 530 535 540
 Ala Lys Leu Lys Gln Gln Val Ala Arg Ser Glu Glu Gln Asn Tyr Val
 545 550 555 560
 Pro Lys Phe Glu Thr Ala Gln Leu Lys Asp Gln Leu Glu Glu Val Leu
 565 570 575
 Lys Ser Asp Ile Thr Lys Asp Thr Lys Thr Thr His Ser Asn Leu Leu
 580 585 590
 Pro Asp Cys Ser Pro Cys Glu Glu Arg Leu Asn Pro Ala Asp Ile Lys

 595 600 605
 Arg Ala Ser Gln Leu Ala Ser Lys Met His Ser Leu Leu Ala Leu Met
 610 615 620
 Val Gly Leu Leu Thr Cys Gln Asp Ile Ile Asn Ser Asp Ala Glu His
 625 630 635 640
 Phe Lys Glu Ser Glu Lys Val Ser Asp Ile Met Leu Gln Lys Leu Lys
 645 650 655
 Ser Leu His Leu Lys Lys Lys Thr Leu Asp Lys Glu Val Ile Asp Cys
 660 665 670

 Asp Ser Asp Glu Ala Lys Ser Ile Arg Asp Val Pro Thr Leu Leu Gly
 675 680 685
 Ala Lys Leu Asp Lys Tyr His Ser Leu Asn Glu Glu Leu Asp Phe Leu
 690 695 700
 Val Thr Ser Tyr Glu Glu Ile Ile Glu Cys Ala Asp Gln Arg Leu Ala
 705 710 715 720
 Ile Ser His Ser Gln Ile Ala His Leu Glu Glu Arg Asn Lys His Leu
 725 730 735

Glu Asp Leu Ile Arg Lys Pro Arg Glu Lys Ala Arg Lys Pro Arg Ser

740 745 750

Lys Ser Leu Glu Asn His Pro Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu

755 760 765

Phe Lys Glu Asn Arg Asn Asp Leu Asp

770 775

<210> 156

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FBX039 antigen

<400> 156

Met Asp Glu Glu Ser Glu Leu Ile Gln Pro Gln Asp Gln Ser Cys Trp

1 5 10 15

Ala Phe Leu Pro Asp Leu Cys Leu Cys Arg Val Phe Trp Trp Leu Gly

20 25 30

Asp Arg Asp Arg Ser Arg Ala Ala Leu Val Cys Arg Lys Trp Asn Gln

35 40 45

Met Met Tyr Ser Ala Glu Leu Trp Arg Tyr Arg Thr Ile Thr Phe Ser

50 55 60

Gly Arg Pro Ser Arg Val His Ala Ser Glu Val Glu Ser Ala Val Trp

65 70 75 80

Tyr Val Lys Lys Phe Gly Arg Tyr Leu Glu His Leu Glu Val Lys Phe

85 90 95

Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Val Thr Met

100 105 110

Arg Gly Leu Leu Ser Cys Leu Ser Lys Ser Asn Asn Arg Leu Lys Ser

115 120 125

Leu Ser Ile Gln Tyr Leu Glu Leu Asp Arg Leu Val Trp Arg Asn Ser

130 135 140

Ile Arg Ser Ser Phe Ile Ser Ser Leu Ser Phe Phe Leu Lys Lys Met

145 150 155 160

Gly Lys Arg Leu Asp Tyr Leu Asn Leu Lys Gly Ala Arg Leu Thr Val

165

170

175

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

180

185

190

Asn Val Ile Ser Glu Leu Asn Ile Glu Asp Tyr Phe Ser His His Leu

195

200

205

Ala Val Tyr Asn Ser Pro Gln Phe Lys Lys Thr Met Ser Thr Phe His

210

215

220

Asn Leu Val Ser Leu Asn Leu Asn Tyr Asn Cys Ile Ser Asp Glu Leu

225

230

235

240

Leu Glu Asn Leu Cys Glu Asn Ala Ser Thr Leu Arg Thr Ile Asn Ile

245

250

255

Lys Cys His Val His Asp Pro His Gly Gln Val Ile Trp Gly Met Ser

260

265

270

Trp Ala Lys Leu Ala Arg Gln Ala Thr Asn Leu Lys Val Asn Phe Phe

275

280

285

Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr Glu Arg Leu Ala Arg Ile Leu Leu Gln

290

295

300

Glu Ile Pro Ile Arg Ser Ile Ser Leu Arg Ser Cys Tyr Phe Ser Asp

305

310

315

320

Pro Asp Cys Ser Met Arg Pro Thr Leu Ile Asp Leu Leu Pro Thr Phe

325

330

335

Arg His Thr Leu Gln Lys Leu Thr Cys Glu Phe Asn Asn Asn His Glu

340

345

350

Ser Leu Asp Glu Glu Leu His Leu Leu Ile Ile Ser Cys Arg Lys Leu

355

360

365

Phe Tyr Phe Lys Ile Trp Ala Phe Leu Asp Val Ser Phe Val Glu Arg

370

375

380

Ile Leu Lys Ser Gln Lys Glu Arg Gln Cys Ala Leu Arg Val Phe Lys

385

390

395

400

Ala Arg Ile Tyr Thr Asn Arg Tyr Glu Thr Asn Glu Glu Asp Lys Thr

405 410 415
 Leu Gln Glu Ile Tyr Arg Lys Tyr Arg Lys Leu Ile Glu Ser Glu Leu
 420 425 430
 Ser Tyr Phe Val Ile Val Tyr Ser Val Met
 435 440
 <210> 157
 <211> 318
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MAGE-A8
 <400> 157
 Met Leu Leu Gly Gln Lys Ser Gln Arg Tyr Lys Ala Glu Glu Gly Leu
 1 5 10 15
 Gln Ala Gln Gly Glu Ala Pro Gly Leu Met Asp Val Gln Ile Pro Thr
 20 25 30
 Ala Glu Glu Gln Lys Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Ile Met Gly
 35 40 45
 Thr Leu Glu Glu Val Thr Asp Ser Gly Ser Pro Ser Pro Pro Gln Ser
 50 55 60

 Pro Glu Gly Ala Ser Ser Ser Leu Thr Val Thr Asp Ser Thr Leu Trp
 65 70 75 80
 Ser Gln Ser Asp Glu Gly Ser Ser Ser Asn Glu Glu Glu Gly Pro Ser
 85 90 95
 Thr Ser Pro Asp Pro Ala His Leu Glu Ser Leu Phe Arg Glu Ala Leu
 100 105 110
 Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr Gln
 115 120 125
 Ile Lys Glu Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Glu Ser Val Ile Lys

 130 135 140
 Asn Tyr Lys Asn His Phe Pro Asp Ile Phe Ser Lys Ala Ser Glu Cys
 145 150 155 160
 Met Gln Val Ile Phe Gly Ile Asp Val Lys Glu Val Asp Pro Ala Gly

165 170 175
 His Ser Tyr Ile Leu Val Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu
 180 185 190
 Leu Gly Asp Asp Gln Ser Thr Pro Lys Thr Gly Leu Leu Ile Ile Val
 195 200 205

 Leu Gly Met Ile Leu Met Glu Gly Ser Arg Ala Pro Glu Glu Ala Ile
 210 215 220
 Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gly Leu Tyr Asp Gly Arg Glu His Ser
 225 230 235 240
 Val Tyr Trp Lys Leu Arg Lys Leu Leu Thr Gln Glu Trp Val Gln Glu
 245 250 255
 Asn Tyr Leu Glu Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Ser Asp Pro Val Arg Tyr
 260 265 270
 Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val Lys

 275 280 285
 Val Leu Glu His Val Val Arg Val Asn Ala Arg Val Arg Ile Ser Tyr
 290 295 300
 Pro Ser Leu His Glu Glu Ala Leu Gly Glu Glu Lys Gly Val
 305 310 315
 <210> 158
 <211> 314
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MAGE-A6 antigen
 <400> 158
 Met Pro Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu
 1 5 10 15

 Glu Ala Arg Gly Glu Ala Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Pro Ala
 20 25 30
 Thr Glu Glu Gln Glu Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Val Glu Val
 35 40 45
 Thr Leu Gly Glu Val Pro Ala Ala Glu Ser Pro Asp Pro Pro Gln Ser

50 55 60
 Pro Gln Gly Ala Ser Ser Leu Pro Thr Thr Met Asn Tyr Pro Leu Trp
 65 70 75 80
 Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Ser Ser Asn Gln Glu Glu Glu Gly Pro Ser

 85 90 95
 Thr Phe Pro Asp Leu Glu Ser Glu Phe Gln Ala Ala Leu Ser Arg Lys
 100 105 110
 Val Ala Lys Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu
 115 120 125
 Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln
 130 135 140
 Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Asp Ser Leu Gln Leu
 145 150 155 160

 Val Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Val Tyr
 165 170 175
 Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp
 180 185 190
 Asn Gln Ile Met Pro Lys Thr Gly Phe Leu Ile Ile Ile Leu Ala Ile
 195 200 205
 Ile Ala Lys Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys Ile Trp Glu Glu
 210 215 220
 Leu Ser Val Leu Glu Val Phe Glu Gly Arg Glu Asp Ser Ile Phe Gly

 225 230 235 240
 Asp Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu
 245 250 255
 Glu Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu
 260 265 270
 Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ile Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His
 275 280 285
 His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro Arg Ile Ser Tyr Pro Leu Leu
 290 295 300

His Glu Trp Ala Leu Arg Glu Gly Glu Glu

305 310

<210> 159

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> additional peptide 1

<400> 159

Met Met Asn Leu Met Gln Pro Lys Thr Gln Gln Thr Tyr Thr Tyr Asp

1 5 10 15

<210> 160

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> additional peptide 2

<400> 160

Gly Arg Gly Ser Thr Thr Thr Asn Tyr Leu Leu Asp Arg Asp Asp Tyr

1 5 10 15

Arg Asn Thr Ser Asp

20

<210> 161

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> additional peptide 3

<400> 161

Leu Lys Lys Gly Ala Ala Asp Gly Gly Lys Leu Asp Gly Asn Ala Lys

1 5 10 15

Leu Asn Arg Ser Leu Lys

20

<210> 162

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> additional peptide 4

<400> 162

Phe Pro Pro Lys Asp Asp His Thr Leu Lys Phe Leu Tyr Asp Asp Asn

1 5 10 15

Gln Arg Pro Tyr Pro Pro

20

<210> 163

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> additional peptide 5

<400> 163

Arg Tyr Arg Lys Pro Asp Tyr Thr Leu Asp Asp Gly His Gly Leu Leu

1 5 10 15

Arg Phe Lys Ser Thr

20

<210> 164

<211>

> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> additional peptide 6

<400> 164

Gln Arg Pro Pro Phe Ser Gln Leu His Arg Phe Leu Ala Asp Ala Leu

1 5 10 15

Asn Thr

<210> 165

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> additional peptide 7

<400> 165

Ala Leu Asp Gln Cys Lys Thr Ser Cys Ala Leu Met Gln Gln His Tyr

1 5 10 15
Asp Gln Thr Ser Cys Phe Ser Ser Pro

20 25

<210> 166

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> additional peptide 8

<400> 166

Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg

1 5 10 15

Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro

20 25

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> additional peptide 9

<400> 167

Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala

1 5

<210> 168

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> additional peptide 10

<400> 168

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr

1 5 10 15

Val Leu Thr Val Val

20

<210> 169

<211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> additional peptide 11
 <400> 169
 Ser Ser Lys Ala Leu Gln Arg Pro Val
 1 5

<210> 170
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> additional peptide 12
 <400> 170
 Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
 1 5

<210> 171
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> additional peptide 13
 <400> 171
 Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
 1 5

<210> 172
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 41

<400> 172
 Phe Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu
 1 5
 <210> 173
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 42

<400> 173

Phe Tyr Asp Pro Thr Ser Ala Met Val

1 5

<210> 174

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 43

<400> 174

Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu

1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 45

<400> 175

His Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe

1 5

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 46

<400> 176

Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val

1 5

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 47

<400> 177

Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu

1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 48

<400> 178

Tyr Thr Leu Asp Asp Leu Tyr Pro Met

1 5

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 49

<400> 179

Asn Ala Tyr His Met Ser Ser Thr Met

1 5

<210> 180

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 50

<400> 180

Val Gln Phe Glu Lys Val Ser Ala Leu

1 5

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 51

<400> 181

Arg Thr Ser Tyr Leu His Ser Pro Phe

1 5

<210> 182

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 52

<400> 182

Phe Gln Trp Arg Ile Thr His Ser Phe

1 5

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 53

<400> 183

Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu

1 5

<210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 54

<400> 184

Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val

1 5

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 55

<400> 185

Arg Leu Leu Ser Ser Thr Leu Ser Leu

1 5
 <210> 186
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 56
 <400> 186

Tyr Thr Phe Glu Gly Ala Arg Tyr Tyr

1 5
 <210> 187
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 57
 <400> 187

Lys Ala Met Ala Arg Leu Gln Glu Leu

1 5
 <210> 188
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 58
 <400> 188

Phe Val Ala Ser Ile Asn Glu Gly Met Thr

1 5 10
 <210> 189
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 59
 <400> 189

Tyr Ala Val His Pro Met Ser Pro Val

1 5
 <210> 190

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 60

<400> 190
 Met Gln Met Phe Gly Leu Gly Ala Ile
 1 5

<210> 191
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 61
 <400> 191
 Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe
 1 5

<210> 192
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 62
 <400> 192
 His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu
 1 5

<210> 193
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 63
 <400> 193
 Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met
 1 5

<210> 194
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 64
 <400> 194

Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met

1 5

<210> 195

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 41

<400>

195

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

1 5 10 15

<210> 196

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 42

<400> 196

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

1 5 10 15

<210> 197

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 43

<400> 197

Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg Leu

1 5 10 15

<210> 198

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 44

<400> 198

Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu

1 5 10 15

<210> 199

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 46

<400> 199

Val Cys Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His

1 5 10 15

<210> 200

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 47

<400> 200

His Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe Leu Pro Lys Arg Leu Gln

1 5 10 15

<210> 201

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 48

<400> 201

Ser Asp Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser

1 5 10 15

<210> 202

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 49

<400> 202

Lys Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser

1 5 10 15

<210> 203

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 50

<400> 203

Tyr Ser Arg Val Val Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val Asp

1 5 10 15

<210>

204

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 51

<400> 204

Gly Phe Thr Thr Ser Ile Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu

1 5 10 15

<210> 205

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 52

<400> 205

Leu Arg Tyr Arg Tyr Thr Leu Asp Asp Leu Tyr Pro Met Met Asn

1 5 10 15

<210> 206

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 53

<400> 206
Tyr Ser Ser Asn Ala Tyr His Met Ser Ser Thr Met Lys Pro Asn
1 5 10 15
<210> 207
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 15mer T cell epitope 54
<400> 207
Leu Gln Lys Val Gln Phe Glu Lys Val Ser Ala Leu Ala Asp Leu
1 5 10 15
<210> 208
<211>
15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 15mer T cell epitope 55
<400> 208
Asn Arg Thr Ser Tyr Leu His Ser Pro Phe Ser Thr Gly Arg Ser
1 5 10 15
<210> 209
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 15mer T cell epitope 56
<400> 209
Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala
1 5 10 15
<210> 210
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 15mer T cell epitope 57
<400> 210

Asn Ser Pro Leu Pro Phe Gln Trp Arg Ile Thr His Ser Phe Arg

1 5 10 15

<210> 211

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 58

<400> 211

Ala Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Leu Glu Lys Arg Glu

1 5 10 15

<210> 212

<211> 15

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 59

<400> 212

Asp Leu Ser Phe Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val Ile Gln

1 5 10 15

<210> 213

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 60

<400> 213

Gln Asp Gly Arg Leu Leu Ser Ser Thr Leu Ser Leu Ser Ser Asn

1 5 10 15

<210> 214

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 61

<400> 214

Trp Glu Glu Ala Tyr Thr Phe Glu Gly Ala Arg Tyr Tyr Ile Asn

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 215

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 62

<400> 215

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

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 216

<211> 15

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 63

<400> 216

Arg Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Glu Gly Met Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 217

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 64

<400> 217

Ser Asp Tyr Ala Val His Pro Met Ser Pro Val Gly Arg Thr Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 218

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 65

<400> 218

Met Met Gln Met Phe Gly Leu Gly Ala Ile Ser Leu Ile Leu Val

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 219
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 66
 <400> 219
 Leu Arg His Lys Cys Cys Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe
 1 5 10 15
 <210> 220
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> 15mer T cell epitope 67
 <400> 220
 Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu Gln Lys
 1 5 10 15
 <210> 221
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 68
 <400> 221
 Gln Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser
 1 5 10 15
 <210> 222
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 15mer T cell epitope 69
 <400> 222
 Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Glu Asn Ala
 1 5 10 15
 <210> 223

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 70
 <400> 223
 Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser
 1 5 10 15
 <210> 224
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 71
 <400> 224
 Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala Glu Leu Val
 1 5 10 15
 <210> 225
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 72
 <400> 225
 His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr
 1 5 10 15
 <210> 226
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 73
 <400>
 226
 Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys Leu
 1 5 10 15
 <210> 227
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 74
 <400> 227
 Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Asp
 1 5 10 15

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 75

<400> 228

Thr Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr
 1 5 10 15

<210> 229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 76

<400> 229

Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu Ser Asp Glu Gly Ser Gly
 1 5 10 15

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 77

<400> 230

Glu Ser Phe Ser Pro Thr Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu
 1 5 10 15

<210> 231

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 78

<400> 231

Lys Pro Ser Ala Phe Glu Pro Ala Thr Glu Met Gln Lys Ser Val

1 5 10 15

<210> 232

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 79

<400> 232

Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro

1 5 10 15

<210> 233

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 80

<400> 233

Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu

1 5 10 15

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 65

<400> 234

Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu

1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 66

<400> 235

Leu Leu Ala Ala Ala Thr Ala Thr Phe

1 5

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 67

<400> 236

Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu

1 5

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 68

<400> 237

Leu Ala Leu Pro Leu Pro Leu Ser Leu

1 5

<210> 238

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 69

<400> 238

Arg Thr Leu Leu Leu Ala Leu Pro Leu

1 5

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 70

<400> 239

Phe Ile Ile Val Val Phe Val Tyr Leu

1 5

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 71

<400> 240

Leu Ala Ser Lys Met His Ser Leu Leu

1 5

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 72

<400> 241

Ser Ser Phe Ile Ser Ser Leu Ser Phe

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 73

<400> 242

Ser Thr Asn Ala Leu Ile Gln Pro Val

1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 74

<400> 243

Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe

1 5
 <210> 244
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell episode 75
 <400> 244

Arg Gln Phe Glu Thr Val Cys Lys Phe

1 5
 <210> 245
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 76
 <400> 245

Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr

1 5
 <210> 246
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 77
 <400> 246

Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr

1 5
 <210> 247
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 78
 <400> 247

Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Ile Met

1 5
 <210> 248

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 79

<400> 248

Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu

1 5

<210> 249

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 80

<400> 249

Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu

1 5

<210> 250

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 81

<400> 250

Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe

1 5

<210> 251

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 81

<400> 251

Val Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser

1 5 10 15

<210> 252

<211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 82
 <400> 252
 Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Asp Pro Glu Ala
 1 5 10 15

<210> 253
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 83
 <400> 253
 Tyr Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg
 1 5 10 15

<210> 254
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 84
 <400> 254
 Leu Leu Ala Ala Ala Thr Ala Thr Phe Ala Ala Ala Gln Glu Glu
 1 5 10 15

<210>
 255
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 15mer T cell epitope 85
 <400> 255
 Lys Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser
 1 5 10 15

<210> 256
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 86

<400> 256

Leu Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly

1 5 10 15

<210> 257

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 87

<400> 257

Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala

1 5 10 15

<210> 258

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 88

<400> 258

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

1 5 10 15

<210> 259

<211>

15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 89

<400> 259

Gln Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser

1 5 10 15

<210> 260

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 90

<400> 260

Ser Arg Thr Leu Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro Leu Ser Leu Leu

1 5 10 15

<210> 261

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 91

<400> 261

Phe Ile Ile Val Val Phe Val Tyr Leu Thr Val Glu Asn Lys Ser

1 5 10 15

<210> 262

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 92

<400> 262

Arg Asn Ser Ile Arg Ser Ser Phe Ile Ser Ser Leu Ser Phe Phe

1 5 10 15

<210> 263

<211> 15

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 93

<400> 263

Asn Ile Glu Asn Tyr Ser Thr Asn Ala Leu Ile Gln Pro Val Asp

1 5 10 15

<210> 264

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 94

<400> 264
Met Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys
1 5 10 15
<210> 265
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 15mer T cell epitope 95
<400> 265
Arg Gln Phe Glu Thr Val Cys Lys Phe His Trp Val Glu Ala Phe
1 5 10 15
<210> 266
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 15mer T cell epitope 96
<400> 266
Pro Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gly Leu Tyr
1 5 10 15
<210> 267
<211> 15
<212> PRT
<213>
Artificial Sequence
<220><223> 15mer T cell epitope 97
<400> 267
Glu Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr Gln
1 5 10 15
<210> 268
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 15mer T cell epitioe 98
<400> 268

Lys Leu Leu Thr Gln Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr

1 5 10 15

<210> 269

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 99

<400> 269

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

1 5 10 15

<210> 270

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 100

<400> 270

Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr

1 5 10 15

<210> 271

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> 15mer T cell epitope 101

<400> 271

Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Ile Met Gly Thr Leu Glu Glu Val

1 5 10 15

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 82

<400> 272

Met Met Met Ser Ile Ala Thr Lys Ile

1 5
 <210> 273
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 83
 <400> 273
 Lys Ala Phe Asp Gly Ala Ile Leu Phe

1 5
 <210> 274
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 84
 <400> 274
 Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5
 <210> 275
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 85
 <400> 275
 Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu

1 5
 <210> 276
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 86
 <400> 276
 Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe

1 5

<210> 277
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 87
 <400> 277

Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu
 1 5

<210> 278
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 88
 <400> 278

Met Ile Met Glu Asn Ile Gln Glu Leu
 1 5

<210> 279
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 89
 <400> 279

Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met
 1 5

<210> 280
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 90
 <400> 280

Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu
 1 5

<210> 281
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 91

<400> 281
 Tyr Val Asp Pro Asp Val Gln Leu Val
 1 5

<210> 282
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 92

<400> 282
 Phe Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu
 1 5

<210> 283
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 93

<400> 283
 Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu
 1 5

<210> 284
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 94

<400> 284
 Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Thr Leu
 1 5

<210> 285
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 95

<400> 285

Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met

1 5

<210> 286

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 96

<400> 286

His Leu Gln Ser Val Thr Ala Pro Met

1 5

<210> 287

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 97

<400> 287

Phe Val Ala Ser Thr Asn Ala Glu Leu

1 5

<210> 288

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 98

<400> 288

Phe Tyr Asp Pro Thr Ser Ala Met Val

1 5

<210> 289

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 99

<400> 289

Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu

1 5

<210> 290

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 100

<400> 290

Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val

1 5

<210> 291

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 101

<400> 291

Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu

1 5

<210> 292

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 102

<400> 292

Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile

1 5

<210> 293

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 103

<400> 293

His Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe

1 5

<210> 294

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 104

<400> 294

Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe

1 5

<210> 295

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 105

<400> 295

Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu

1 5

<210> 296

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 106

<400> 296

Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu

1 5

<210> 297

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 9mer T cell epitope 107

<400> 297

Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val

1 5
 <210> 298
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 108
 <400> 298

Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe

1 5
 <210> 299
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 109

<400> 299
 Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met

1 5
 <210> 300
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 110
 <400> 300

Arg Ser Asp Glu Ile Val Leu Thr Val

1 5
 <210> 301
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 9mer T cell epitope 111
 <400> 301

Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met

1 5

<210> 302

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 102

<400> 302

Gln Gly Met Met Met Ser Ile Ala Thr Lys Ile Ala Met Gln Met

1 5 10 15

<210> 303

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 103

<400> 303

Lys Ala Lys Ala Phe Asp Gly Ala Ile Leu Phe Leu Ser Gln Lys

1 5 10 15

<210> 304

<211>

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 104

<400> 304

Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro

1 5 10 15

<210> 305

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 105

<400> 305

Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu

1 5 10 15

<210> 306

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 106

<400> 306

Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Met Lys

1 5 10 15

<210> 307

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 107

<400> 307

Gln Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg

1 5 10 15

<210> 308

<211> 15

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 108

<400> 308

Ser Thr Pro Met Ile Met Glu Asn Ile Gln Glu Leu Ile Arg Ser

1 5 10 15

<210> 309

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 109

<400> 309

Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp

1 5 10 15

<210> 310

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 110

<400> 310

Ala Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Leu Glu Lys Arg Glu

1 5 10 15

<210> 311

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 111

<400> 311

Arg Ala Ile Gln Gln Tyr Val Asp Pro Asp Val Gln Leu Val Met

1 5 10 15

<210> 312

<211> 15

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 112

<400> 312

Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu Thr Lys Trp Tyr Ser

1 5 10 15

<210> 313

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 113

<400> 313

Asp Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro

1 5 10 15

<210> 314

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 114

<400> 314

Gly Tyr Val Thr Ser Val Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Thr Leu

1 5 10 15

<210> 315

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 115

<400> 315

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

1 5 10 15

<210> 316

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> 15mer T cell epitope 116

<400> 316

Met Ser Leu Lys Gly His Leu Gln Ser Val Thr Ala Pro Met Gly

1 5 10 15

<210> 317

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 117

<400> 317

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

1 5 10 15

<210> 318

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 15mer T cell epitope 118

<400> 318

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

1 5 10 15

<210> 319

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 119

<400> 319

Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg

1 5 10 15

<210> 320

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 120

<400> 320

Leu Ser Phe Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val Ile Gln Met

1 5 10 15

<210> 321

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 121

<400> 321

Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu

1 5 10 15

<210> 322

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 122

<400

> 322

Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu Gln Lys

1 5 10 15

<210> 323

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 123

<400> 323

His Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe Leu Pro Lys Arg Leu Gln

1 5 10 15

<210> 324

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 124

<400> 324

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

1 5 10 15

<210> 325

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 125

<400> 325

Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser

1 5 10 15

<210> 326

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 126

<400> 326

Gly Phe Thr Thr Ser Ile Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu

1 5 10 15

<210> 327

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 127

<400> 327

Tyr Ser Arg Val Val Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val Asp

1 5 10 15

<210> 328

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 128

<400> 328

Arg His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe

1 5 10 15

<210> 329

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 129

<400> 329

Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp

1 5 10 15

<210> 330

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 130

<400> 330

Glu Arg Ser Asp Glu Ile Val Leu Thr Val Ser Asn Ser Asn Val

1 5 10 15

<210

> 331

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 15mer T cell epitope 131

<400> 331

Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln

1 5 10 15

<210> 332

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 1

<400> 332

Ser Thr Pro Met Ile Met Glu Asn Ile Gln Glu Leu Ile Arg Ser Gln

1 5 10 15

Gly Met Met Met Ser Ile Ala Thr Lys Ile Ala Met Gln Met

20 25 30

<210> 333

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 2

<400> 333

Arg Asn Phe Tyr Asp Pro Thr Ser Ala Met Val Leu Gln Gln His Lys

1 5 10 15

Ala Lys Ala Phe Asp Gly Ala Ile Leu Phe Leu Ser Gln Lys

20 25 30

<210> 334

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 3

<400> 334

Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg Met

1 5 10 15

Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp

20 25 30

<210> 335

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 4

<400> 335

Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Arg

1 5 10 15

Thr Pro Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln

20 25 30

<210> 336

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 5

<400> 336

Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Met Lys His

1 5 10 15

Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe Leu Pro Lys Arg Leu Gln

20 25 30

<210> 337

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 6

<400> 337

Tyr Ser Arg Val Val Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val Asp Arg
1 5 10 15

Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu
20 25 30

<210> 338

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 7

<400> 338

Leu Ser Phe Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val Ile Gln Met Arg
1 5 10 15

Ala Ile Gln Gln Tyr Val Asp Pro Asp Val Gln Leu Val Met

20 25 30

<210> 339

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 8

<400> 339

Gln Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg Ala
1 5 10 15

Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Leu Glu Lys Arg Glu

20 25 30

<210> 340

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 9

<400> 340

Gly Tyr Val Thr Ser Val Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Thr Leu Gln
1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 341

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 10

<400> 341

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

1 5 10 15

Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu Gln Lys

20 25 30

<210> 342

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 11

<400> 342

Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu Thr Lys Trp Tyr Ser Tyr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 343

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 12

<400> 343

Met Ser Leu Lys Gly His Leu Gln Ser Val Thr Ala Pro Met Gly Ser

1 5 10 15

Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser

20 25 30

<210> 344

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 13

<400> 344

Asp Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Leu

1 5 10 15

Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu

20 25 30

<210> 345

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 14

<400> 345

Gly Phe Thr Thr Ser Ile Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu Glu

1 5 10 15

Arg Ser Asp Glu Ile Val Leu Thr Val Ser Asn Ser Asn Val

20 25 30

<210> 346

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ovarian pep 15

<400> 346

Arg His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Ala

1 5 10 15

Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp

20 25 30

<210> 347

<211> 314

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MAGE-A3

<400> 347

Met Pro Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu

1 5 10 15

Glu Ala Arg Gly Glu Ala Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Pro Ala

20 25 30

Thr Glu Glu Gln Glu Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Val Glu Val

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gln Gly Ala Ser Ser Leu Pro Thr Thr Met Asn Tyr Pro Leu Trp

65 70 75 80

Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Ser Ser Asn Gln Glu Glu Glu Gly Pro Ser

85 90 95

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

100 105 110

Val Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Ser Ser Leu Gln Leu

145 150 155 160

Val Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Asn Gln Ile Met Pro Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Ala Ile

195 200 205

Ile Ala Arg Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys Ile Trp Glu Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu
245 250 255
Glu Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu
260 265 270
Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His
275 280 285
His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu
290 295 300
His Glu Trp Val Leu Arg Glu Gly Glu Glu

305 310
<210> 348
<211> 181
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LEMD1
<400> 348

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

Pro Pro Val Met Asn Gly Pro Arg Glu Leu Asp Gly Ala Gln Asp Ser
50 55 60
Asp Asp Ser Glu Glu Leu Asn Ile Ile Leu Gln Gly Asn Ile Ile Leu
65 70 75 80
Ser Thr Glu Lys Ser Lys Lys Leu Lys Lys Trp Pro Glu Ala Ser Thr
85 90 95
Thr Lys Arg Lys Ala Val Asp Thr Tyr Cys Leu Asp Tyr Lys Pro Ser
100 105 110
Lys Gly Arg Arg Trp Ala Ala Arg Ala Pro Ser Thr Arg Ile Thr Tyr

115 120 125

Gly Thr Ile Thr Lys Glu Arg Asp Tyr Cys Ala Glu Asp Gln Thr Ile
130 135 140

Glu Ser Trp Arg Glu Glu Gly Phe Pro Val Gly Leu Lys Leu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Ile Phe Ile Ile Val Val Phe Val Tyr Leu Thr Val Glu Asn
165 170 175

Lys Ser Leu Phe Gly
180

<210> 349
<211> 973
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> PIWIL-2
<400> 349

Met Asp Pro Phe Arg Pro Ser Phe Arg Gly Gln Ser Pro Ile His Pro
1 5 10 15

Ser Gln Cys Gln Ala Val Arg Met Pro Gly Cys Trp Pro Gln Ala Ser
20 25 30

Lys Pro Leu Asp Pro Ala Leu Gly Arg Gly Ala Pro Ala Gly Arg Gly
35 40 45

His Val Phe Gly Lys Pro Glu Glu Pro Ser Thr Gln Arg Gly Pro Ala
50 55 60

Gln Arg Glu Ser Val Gly Leu Val Ser Met Phe Arg Gly Leu Gly Ile
65 70 75 80

Glu Thr Val Ser Lys Thr Pro Leu Lys Arg Glu Met Leu Pro Ser Gly
85 90 95

Arg Gly Ile Leu Gly Arg Gly Leu Ser Ala Asn Leu Val Arg Lys Asp
100 105 110

Arg Glu Glu Leu Ser Pro Thr Phe Trp Asp Pro Lys Val Leu Ala Ala
115 120 125

Gly Asp Ser Lys Met Ala Glu Thr Ser Val Gly Trp Ser Arg Thr Leu
130 135 140

Gly Arg Gly Ser Ser Asp Ala Ser Leu Leu Pro Leu Gly Arg Ala Ala
 145 150 155 160
 Gly Gly Ile Ser Arg Glu Val Asp Lys Pro Pro Cys Thr Phe Ser Thr
 165 170 175
 Pro Ser Arg Gly Pro Pro Gln Leu Ser Ser Pro Pro Ala Leu Pro Gln
 180 185 190
 Ser Pro Leu His Ser Pro Asp Arg Pro Leu Val Leu Thr Val Glu His
 195 200 205

 Lys Glu Lys Glu Leu Ile Val Lys Gln Gly Ser Lys Gly Thr Pro Gln
 210 215 220
 Ser Leu Gly Leu Asn Leu Val Lys Ile Gln Cys His Asn Glu Ala Val
 225 230 235 240
 Tyr Gln Tyr His Val Thr Phe Ser Pro Asn Val Glu Cys Lys Ser Met
 245 250 255
 Arg Phe Gly Met Leu Lys Asp His Gln Ala Val Thr Gly Asn Val Thr
 260 265 270
 Ala Phe Asp Gly Ser Ile Leu Tyr Leu Pro Val Lys Leu Gln Gln Val

 275 280 285
 Leu Glu Leu Lys Ser Gln Arg Lys Thr Asp Ser Ala Glu Ile Ser Ile
 290 295 300
 Lys Ile Gln Met Thr Lys Ile Leu Glu Pro Cys Ser Asp Leu Cys Ile
 305 310 315 320
 Pro Phe Tyr Asn Val Val Phe Arg Arg Val Met Lys Leu Leu Asp Met
 325 330 335
 Lys Leu Val Gly Arg Asn Phe Tyr Asp Pro Thr Ser Ala Met Val Leu
 340 345 350

 Gln Gln His Arg Leu Gln Ile Trp Pro Gly Tyr Ala Ala Ser Ile Arg
 355 360 365
 Arg Thr Asp Gly Gly Leu Phe Leu Leu Ala Asp Val Ser His Lys Val
 370 375 380
 Ile Arg Asn Asp Cys Val Leu Asp Val Met His Ala Ile Tyr Gln Gln
 385 390 395 400

Asn Lys Glu His Phe Gln Asp Glu Cys Thr Lys Leu Leu Val Gly Asn
405 410 415
Ile Val Ile Thr Arg Tyr Asn Asn Arg Thr Tyr Arg Ile Asp Asp Val
420 425 430
Asp Trp Asn Lys Thr Pro Lys Asp Ser Phe Thr Met Ser Asp Gly Lys
435 440 445
Glu Ile Thr Phe Leu Glu Tyr Tyr Ser Lys Asn Tyr Gly Ile Thr Val
450 455 460
Lys Glu Glu Asp Gln Pro Leu Leu Ile His Arg Pro Ser Glu Arg Gln
465 470 475 480
Asp Asn His Gly Met Leu Leu Lys Gly Glu Ile Leu Leu Leu Pro Glu
485 490 495
Leu Ser Phe Met Thr Gly Ile Pro Glu Lys Met Lys Lys Asp Phe Arg
500 505 510
Ala Met Lys Asp Leu Ala Gln Gln Ile Asn Leu Ser Pro Lys Gln His
515 520 525
His Ser Ala Leu Glu Cys Leu Leu Gln Arg Ile Ala Lys Asn Glu Ala
530 535 540
Ala Thr Asn Glu Leu Met Arg Trp Gly Leu Arg Leu Gln Lys Asp Val
545 550 555 560
His Lys Ile Glu Gly Arg Val Leu Pro Met Glu Arg Ile Asn Leu Lys
565 570 575
Asn Thr Ser Phe Ile Thr Ser Gln Glu Leu Asn Trp Val Lys Glu Val
580 585 590
Thr Arg Asp Pro Ser Ile Leu Thr Ile Pro Met His Phe Trp Ala Leu
595 600 605
Phe Tyr Pro Lys Arg Ala Met Asp Gln Ala Arg Glu Leu Val Asn Met
610 615 620
Leu Glu Lys Ile Ala Gly Pro Ile Gly Met Arg Met Ser Pro Pro Ala
625 630 635 640
Trp Val Glu Leu Lys Asp Asp Arg Ile Glu Thr Tyr Val Arg Thr Ile

645 650 655
 Gln Ser Thr Leu Gly Ala Glu Gly Lys Ile Gln Met Val Val Cys Ile
 660 665 670
 Ile Met Gly Pro Arg Asp Asp Leu Tyr Gly Ala Ile Lys Lys Leu Cys
 675 680 685
 Cys Val Gln Ser Pro Val Pro Ser Gln Val Val Asn Val Arg Thr Ile
 690 695 700
 Gly Gln Pro Thr Arg Leu Arg Ser Val Ala Gln Lys Ile Leu Leu Gln

 705 710 715 720
 Ile Asn Cys Lys Leu Gly Gly Glu Leu Trp Gly Val Asp Ile Pro Leu
 725 730 735
 Lys Gln Leu Met Val Ile Gly Met Asp Val Tyr His Asp Pro Ser Arg
 740 745 750
 Gly Met Arg Ser Val Val Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu
 755 760 765
 Thr Lys Trp Tyr Ser Arg Val Val Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile
 770 775 780

 Val Asp Ser Leu Lys Leu Cys Leu Val Gly Ser Leu Lys Lys Phe Tyr
 785 790 795 800
 Glu Val Asn His Cys Leu Pro Glu Lys Ile Val Val Tyr Arg Asp Gly
 805 810 815
 Val Ser Asp Gly Gln Leu Lys Thr Val Ala Asn Tyr Glu Ile Pro Gln
 820 825 830
 Leu Gln Lys Cys Phe Glu Ala Phe Glu Asn Tyr Gln Pro Lys Met Val
 835 840 845
 Val Phe Val Val Gln Lys Lys Ile Ser Thr Asn Leu Tyr Leu Ala Ala

 850 855 860
 Pro Gln Asn Phe Val Thr Pro Thr Pro Gly Thr Val Val Asp His Thr
 865 870 875 880
 Ile Thr Ser Cys Glu Trp Val Asp Phe Tyr Leu Leu Ala His His Val
 885 890 895
 Arg Gln Gly Cys Gly Ile Pro Thr His Tyr Val Cys Val Leu Asn Thr

900 905 910
Ala Asn Leu Ser Pro Asp His Met Gln Arg Leu Thr Phe Lys Leu Cys
915 920 925

His Met Tyr Trp Asn Trp Pro Gly Thr Ile Arg Val Pro Ala Pro Cys
930 935 940

Lys Tyr Ala His Lys Leu Ala Phe Leu Ser Gly His Ile Leu His His
945 950 955 960

Glu Pro Ala Ile Gln Leu Cys Glu Asn Leu Phe Phe Leu

965 970

<210> 350

<211> 861

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HIWI

<400> 350

Met Thr Gly Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Gly Arg Ala Arg Gly Gln

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

20 25 30
Ile Gln Pro Arg Pro Gln Pro Pro Pro Ala Glu Gly Glu Leu Phe Gly

35 40 45
Arg Gly Arg Gln Arg Gly Thr Ala Gly Gly Thr Ala Lys Ser Gln Gly

50 55 60
Leu Gln Ile Ser Ala Gly Phe Gln Glu Leu Ser Leu Ala Glu Arg Gly

65 70 75 80

Gly Arg Arg Arg Asp Phe His Asp Leu Gly Val Asn Thr Arg Gln Asn
85 90 95

Leu Asp His Val Lys Glu Ser Lys Thr Gly Ser Ser Gly Ile Ile Val
100 105 110

Arg Leu Ser Thr Asn His Phe Arg Leu Thr Ser Arg Pro Gln Trp Ala
115 120 125

Leu Tyr Gln Tyr His Ile Asp Tyr Asn Pro Leu Met Glu Ala Arg Arg

130 135 140
 Leu Arg Ser Ala Leu Leu Phe Gln His Glu Asp Leu Ile Gly Lys Cys

 145 150 155 160
 His Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe Leu Pro Lys Arg Leu Gln Gln

 165 170 175
 Lys Val Thr Glu Val Phe Ser Lys Thr Arg Asn Gly Glu Asp Val Arg

 180 185 190
 Ile Thr Ile Thr Leu Thr Asn Glu Leu Pro Pro Thr Ser Pro Thr Cys

 195 200 205
 Leu Gln Phe Tyr Asn Ile Ile Phe Arg Arg Leu Leu Lys Ile Met Asn

 210 215 220

 Leu Gln Gln Ile Gly Arg Asn Tyr Tyr Asn Pro Asn Asp Pro Ile Asp
 225 230 235 240
 Ile Pro Ser His Arg Leu Val Ile Trp Pro Gly Phe Thr Thr Ser Ile

 245 250 255
 Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu Cys Thr Asp Val Ser His Lys

 260 265 270
 Val Leu Arg Ser Glu Thr Val Leu Asp Phe Met Phe Asn Phe Tyr His

 275 280 285
 Gln Thr Glu Glu His Lys Phe Gln Glu Gln Val Ser Lys Glu Leu Ile

 290 295 300
 Gly Leu Val Val Leu Thr Lys Tyr Asn Asn Lys Thr Tyr Arg Val Asp
 305 310 315 320
 Asp Ile Asp Trp Asp Gln Asn Pro Lys Ser Thr Phe Lys Lys Ala Asp

 325 330 335
 Gly Ser Glu Val Ser Phe Leu Glu Tyr Tyr Arg Lys Gln Tyr Asn Gln

 340 345 350
 Glu Ile Thr Asp Leu Lys Gln Pro Val Leu Val Ser Gln Pro Lys Arg

 355 360 365

 Arg Arg Gly Pro Gly Gly Thr Leu Pro Gly Pro Ala Met Leu Ile Pro

 370 375 380

Glu Leu Cys Tyr Leu Thr Gly Leu Thr Asp Lys Met Arg Asn Asp Phe
 385 390 395 400
 Asn Val Met Lys Asp Leu Ala Val His Thr Arg Leu Thr Pro Glu Gln
 405 410 415
 Arg Gln Arg Glu Val Gly Arg Leu Ile Asp Tyr Ile His Lys Asn Asp
 420 425 430
 Asn Val Gln Arg Glu Leu Arg Asp Trp Gly Leu Ser Phe Asp Ser Asn
 435 440 445
 Leu Leu Ser Phe Ser Gly Arg Ile Leu Gln Thr Glu Lys Ile His Gln
 450 455 460
 Gly Gly Lys Thr Phe Asp Tyr Asn Pro Gln Phe Ala Asp Trp Ser Lys
 465 470 475 480
 Glu Thr Arg Gly Ala Pro Leu Ile Ser Val Lys Pro Leu Asp Asn Trp
 485 490 495
 Leu Leu Ile Tyr Thr Arg Arg Asn Tyr Glu Ala Ala Asn Ser Leu Ile
 500 505 510
 Gln Asn Leu Phe Lys Val Thr Pro Ala Met Gly Met Gln Met Arg Lys
 515 520 525
 Ala Ile Met Ile Glu Val Asp Asp Arg Thr Glu Ala Tyr Leu Arg Val
 530 535 540
 Leu Gln Gln Lys Val Thr Ala Asp Thr Gln Ile Val Val Cys Leu Leu
 545 550 555 560
 Ser Ser Asn Arg Lys Asp Lys Tyr Asp Ala Ile Lys Lys Tyr Leu Cys
 565 570 575
 Thr Asp Cys Pro Thr Pro Ser Gln Cys Val Val Ala Arg Thr Leu Gly
 580 585 590
 Lys Gln Gln Thr Val Met Ala Ile Ala Thr Lys Ile Ala Leu Gln Met
 595 600 605
 Asn Cys Lys Met Gly Gly Glu Leu Trp Arg Val Asp Ile Pro Leu Lys
 610 615 620
 Leu Val Met Ile Val Gly Ile Asp Cys Tyr His Asp Met Thr Ala Gly
 625 630 635 640

Arg Arg Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Glu Gly Met Thr
645 650 655

Arg Trp Phe Ser Arg Cys Ile Phe Gln Asp Arg Gly Gln Glu Leu Val
660 665 670

Asp Gly Leu Lys Val Cys Leu Gln Ala Ala Leu Arg Ala Trp Asn Ser
675 680 685

Cys Asn Glu Tyr Met Pro Ser Arg Ile Ile Val Tyr Arg Asp Gly Val
690 695 700

Gly Asp Gly Gln Leu Lys Thr Leu Val Asn Tyr Glu Val Pro Gln Phe
705 710 715 720

Leu Asp Cys Leu Lys Ser Ile Gly Arg Gly Tyr Asn Pro Arg Leu Thr
725 730 735

Val Ile Val Val Lys Lys Arg Val Asn Thr Arg Phe Phe Ala Gln Ser
740 745 750

Gly Gly Arg Leu Gln Asn Pro Leu Pro Gly Thr Val Ile Asp Val Glu
755 760 765

Val Thr Arg Pro Glu Trp Tyr Asp Phe Phe Ile Val Ser Gln Ala Val
770 775 780

Arg Ser Gly Ser Val Ser Pro Thr His Tyr Asn Val Ile Tyr Asp Asn
785 790 795 800

Ser Gly Leu Lys Pro Asp His Ile Gln Arg Leu Thr Tyr Lys Leu Cys
805 810 815

His Ile Tyr Tyr Asn Trp Pro Gly Val Ile Arg Val Pro Ala Pro Cys
820 825 830

Gln Tyr Ala His Lys Leu Ala Phe Leu Val Gly Gln Ser Ile His Arg
835 840 845

Glu Pro Asn Leu Ser Leu Ser Asn Arg Leu Tyr Tyr Leu
850 855 860

<210> 351
<211> 1544
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PLU-1

<400> 351

Met Glu Ala Ala Thr Thr Leu His Pro Gly Pro Arg Pro Ala Leu Pro

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Gly Pro Leu Gly Glu Phe Leu Pro Pro Pro Glu Cys

20 25 30

Pro Val Phe Glu Pro Ser Trp Glu Glu Phe Ala Asp Pro Phe Ala Phe

35 40 45

Ile His Lys Ile Arg Pro Ile Ala Glu Gln Thr Gly Ile Cys Lys Val

50 55 60

Arg Pro Pro Pro Asp Trp Gln Pro Pro Phe Ala Cys Asp Val Asp Lys

65 70 75 80

Leu His Phe Thr Pro Arg Ile Gln Arg Leu Asn Glu Leu Glu Ala Gln

85 90 95

Thr Arg Val Lys Leu Asn Phe Leu Asp Gln Ile Ala Lys Tyr Trp Glu

100 105 110

Leu Gln Gly Ser Thr Leu Lys Ile Pro His Val Glu Arg Lys Ile Leu

115 120 125

Asp Leu Phe Gln Leu Asn Lys Leu Val Ala Glu Glu Gly Gly Phe Ala

130 135 140

Val Val Cys Lys Asp Arg Lys Trp Thr Lys Ile Ala Thr Lys Met Gly

145 150 155 160

Phe Ala Pro Gly Lys Ala Val Gly Ser His Ile Arg Gly His Tyr Glu

165 170 175

Arg Ile Leu Asn Pro Tyr Asn Leu Phe Leu Ser Gly Asp Ser Leu Arg

180 185 190

Cys Leu Gln Lys Pro Asn Leu Thr Thr Asp Thr Lys Asp Lys Glu Tyr

195 200 205

Lys Pro His Asp Ile Pro Gln Arg Gln Ser Val Gln Pro Ser Glu Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Ala Arg Arg Ala Lys Arg Met Arg Ala Glu Ala Met Asn

225 230 235 240
 Ile Lys Ile Glu Pro Glu Glu Thr Thr Glu Ala Arg Thr His Asn Leu
 245 250 255
 Arg Arg Arg Met Gly Cys Pro Thr Pro Lys Cys Glu Asn Glu Lys Glu
 260 265 270
 Met Lys Ser Ser Ile Lys Gln Glu Pro Ile Glu Arg Lys Asp Tyr Ile

 275 280 285
 Val Glu Asn Glu Lys Glu Lys Pro Lys Ser Arg Ser Lys Lys Ala Thr
 290 295 300
 Asn Ala Val Asp Leu Tyr Val Cys Leu Leu Cys Gly Ser Gly Asn Asp
 305 310 315 320
 Glu Asp Arg Leu Leu Leu Cys Asp Gly Cys Asp Asp Ser Tyr His Thr
 325 330 335
 Phe Cys Leu Ile Pro Pro Leu His Asp Val Pro Lys Gly Asp Trp Arg
 340 345 350

 Cys Pro Lys Cys Leu Ala Gln Glu Cys Ser Lys Pro Gln Glu Ala Phe
 355 360 365
 Gly Phe Glu Gln Ala Ala Arg Asp Tyr Thr Leu Arg Thr Phe Gly Glu
 370 375 380
 Met Ala Asp Ala Phe Lys Ser Asp Tyr Phe Asn Met Pro Val His Met
 385 390 395 400
 Val Pro Thr Glu Leu Val Glu Lys Glu Phe Trp Arg Leu Val Ser Thr
 405 410 415
 Ile Glu Glu Asp Val Thr Val Glu Tyr Gly Ala Asp Ile Ala Ser Lys

 420 425 430
 Glu Phe Gly Ser Gly Phe Pro Val Arg Asp Gly Lys Ile Lys Leu Ser
 435 440 445
 Pro Glu Glu Glu Glu Tyr Leu Asp Ser Gly Trp Asn Leu Asn Asn Met
 450 455 460
 Pro Val Met Glu Gln Ser Val Leu Ala His Ile Thr Ala Asp Ile Cys
 465 470 475 480
 Gly Met Lys Leu Pro Trp Leu Tyr Val Gly Met Cys Phe Ser Ser Phe

485 490 495
 Cys Trp His Ile Glu Asp His Trp Ser Tyr Ser Ile Asn Tyr Leu His
 500 505 510
 Trp Gly Glu Pro Lys Thr Trp Tyr Gly Val Pro Gly Tyr Ala Ala Glu
 515 520 525
 Gln Leu Glu Asn Val Met Lys Lys Leu Ala Pro Glu Leu Phe Val Ser
 530 535 540
 Gln Pro Asp Leu Leu His Gln Leu Val Thr Ile Met Asn Pro Asn Thr
 545 550 555 560
 Leu Met Thr His Glu Val Pro Val Tyr Arg Thr Asn Gln Cys Ala Gly

 565 570 575
 Glu Phe Val Ile Thr Phe Pro Arg Ala Tyr His Ser Gly Phe Asn Gln
 580 585 590
 Gly Phe Asn Phe Ala Glu Ala Val Asn Phe Cys Thr Val Asp Trp Leu
 595 600 605
 Pro Leu Gly Arg Gln Cys Val Glu His Tyr Arg Leu Leu His Arg Tyr
 610 615 620
 Cys Val Phe Ser His Asp Glu Met Ile Cys Lys Met Ala Ser Lys Ala
 625 630 635 640

 Asp Val Leu Asp Val Val Val Ala Ser Thr Val Gln Lys Asp Met Ala
 645 650 655
 Ile Met Ile Glu Asp Glu Lys Ala Leu Arg Glu Thr Val Arg Lys Leu
 660 665 670
 Gly Val Ile Asp Ser Glu Arg Met Asp Phe Glu Leu Leu Pro Asp Asp
 675 680 685
 Glu Arg Gln Cys Val Lys Cys Lys Thr Thr Cys Phe Met Ser Ala Ile
 690 695 700
 Ser Cys Ser Cys Lys Pro Gly Leu Leu Val Cys Leu His His Val Lys

 705 710 715 720
 Glu Leu Cys Ser Cys Pro Pro Tyr Lys Tyr Lys Leu Arg Tyr Arg Tyr
 725 730 735

Thr Leu Asp Asp Leu Tyr Pro Met Met Asn Ala Leu Lys Leu Arg Ala
740 745 750

Glu Ser Tyr Asn Glu Trp Ala Leu Asn Val Asn Glu Ala Leu Glu Ala
755 760 765

Lys Ile Asn Lys Lys Lys Ser Leu Val Ser Phe Lys Ala Leu Ile Glu
770 775 780

Glu Ser Glu Met Lys Lys Phe Pro Asp Asn Asp Leu Leu Arg His Leu
785 790 795 800

Arg Leu Val Thr Gln Asp Ala Glu Lys Cys Ala Ser Val Ala Gln Gln
805 810 815

Leu Leu Asn Gly Lys Arg Gln Thr Arg Tyr Arg Ser Gly Gly Gly Lys
820 825 830

Ser Gln Asn Gln Leu Thr Val Asn Glu Leu Arg Gln Phe Val Thr Gln
835 840 845

Leu Tyr Ala Leu Pro Cys Val Leu Ser Gln Thr Pro Leu Leu Lys Asp
850 855 860

Leu Leu Asn Arg Val Glu Asp Phe Gln Gln His Ser Gln Lys Leu Leu
865 870 875 880

Ser Glu Glu Thr Pro Ser Ala Ala Glu Leu Gln Asp Leu Leu Asp Val
885 890 895

Ser Phe Glu Phe Asp Val Glu Leu Pro Gln Leu Ala Glu Met Arg Ile
900 905 910

Arg Leu Glu Gln Ala Arg Trp Leu Glu Glu Val Gln Gln Ala Cys Leu
915 920 925

Asp Pro Ser Ser Leu Thr Leu Asp Asp Met Arg Arg Leu Ile Asp Leu
930 935 940

Gly Val Gly Leu Ala Pro Tyr Ser Ala Val Glu Lys Ala Met Ala Arg
945 950 955 960

Leu Gln Glu Leu Leu Thr Val Ser Glu His Trp Asp Asp Lys Ala Lys
965 970 975

Ser Leu Leu Lys Ala Arg Pro Arg His Ser Leu Asn Ser Leu Ala Thr
980 985 990

Ala Val Lys Glu Ile Glu Glu Ile Pro Ala Tyr Leu Pro Asn Gly Ala

995 1000 1005

Ala Leu Lys Asp Ser Val Gln Arg Ala Arg Asp Trp Leu Gln Asp Val

1010 1015 1020

Glu Gly Leu Gln Ala Gly Gly Arg Val Pro Val Leu Asp Thr Leu Ile

1025 1030 1035 1040

Glu Leu Val Thr Arg Gly Arg Ser Ile Pro Val His Leu Asn Ser Leu

1045 1050 1055

Pro Arg Leu Glu Thr Leu Val Ala Glu Val Gln Ala Trp Lys Glu Cys

1060 1065 1070

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

1075 1080 1085

Val Leu Cys Pro Arg Cys Asp Ile Gly Leu Leu Gly Leu Lys Arg Lys

1090 1095 1100

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

1105 1110 1115 1120

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

1125 1130 1135

Glu Thr Ala Ser Ala Met Ala Thr Leu Gly Glu Ala Arg Leu Arg Glu

1140 1145 1150

Met Glu Ala Leu Gln Ser Leu Arg Leu Ala Asn Glu Gly Lys Leu Leu

1155 1160 1165

Ser Pro Leu Gln Asp Val Asp Ile Lys Ile Cys Leu Cys Gln Lys Ala

1170 1175 1180

Pro Ala Ala Pro Met Ile Gln Cys Glu Leu Cys Arg Asp Ala Phe His

1185 1190 1195 1200

Thr Ser Cys Val Ala Val Pro Ser Ile Ser Gln Gly Leu Arg Ile Trp

1205 1210 1215

Leu Cys Pro His Cys Arg Arg Ser Glu Lys Pro Pro Leu Glu Lys Ile

1220 1225 1230

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

1235 1240 1245
 Gly Asp Ala Leu Arg Tyr Met Ile Glu Arg Thr Val Asn Trp Gln His
 1250 1255 1260
 Arg Ala Gln Gln Leu Leu Ser Ser Gly Asn Leu Lys Phe Val Gln Asp
 1265 1270 1275 1280
 Arg Val Gly Ser Gly Leu Leu Tyr Ser Arg Trp Gln Ala Ser Ala Gly

 1285 1290 1295
 Gln Val Ser Asp Thr Asn Lys Val Ser Gln Pro Pro Gly Thr Thr Ser
 1300 1305 1310
 Phe Ser Leu Pro Asp Asp Trp Asp Asn Arg Thr Ser Tyr Leu His Ser
 1315 1320 1325
 Pro Phe Ser Thr Gly Arg Ser Cys Ile Pro Leu His Gly Val Ser Pro
 1330 1335 1340
 Glu Val Asn Glu Leu Leu Met Glu Ala Gln Leu Leu Gln Val Ser Leu
 1345 1350 1355 1360

 Pro Glu Ile Gln Glu Leu Tyr Gln Thr Leu Leu Ala Lys Pro Ser Pro
 1365 1370 1375
 Ala Gln Gln Thr Asp Arg Ser Ser Pro Val Arg Pro Ser Ser Glu Lys
 1380 1385 1390
 Asn Asp Cys Cys Arg Gly Lys Arg Asp Gly Ile Asn Ser Leu Glu Arg
 1395 1400 1405
 Lys Leu Lys Arg Arg Leu Glu Arg Glu Gly Leu Ser Ser Glu Arg Trp
 1410 1415 1420
 Glu Arg Val Lys Lys Met Arg Thr Pro Lys Lys Lys Lys Ile Lys Leu

 1425 1430 1435 1440
 Ser His Pro Lys Asp Met Asn Asn Phe Lys Leu Glu Arg Glu Arg Ser
 1445 1450 1455
 Tyr Glu Leu Val Arg Ser Ala Glu Thr His Ser Leu Pro Ser Asp Thr
 1460 1465 1470
 Ser Tyr Ser Glu Gln Glu Asp Ser Glu Asp Glu Asp Ala Ile Cys Pro
 1475 1480 1485
 Ala Val Ser Cys Leu Gln Pro Glu Gly Asp Glu Val Asp Trp Val Gln

1490 1495 1500

Cys Asp Gly Ser Cys Asn Gln Trp Phe His Gln Val Cys Val Gly Val

1505 1510 1515 1520

Ser Pro Glu Met Ala Glu Lys Glu Asp Tyr Ile Cys Val Arg Cys Thr

 1525 1530 1535

Val Lys Asp Ala Pro Ser Arg Lys

 1540

<210> 352

<211> 698

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TSGA10

<400> 352

Met Met Arg Ser Arg Ser Lys Ser Pro Arg Arg Pro Ser Pro Thr Ala

1 5 10 15

Arg Gly Ala Asn Cys Asp Val Glu Leu Leu Lys Thr Thr Thr Arg Asp

 20 25 30

Arg Glu Glu Leu Lys Cys Met Leu Glu Lys Tyr Glu Arg His Leu Ala

 35 40 45

Glu Ile Gln Gly Asn Val Lys Val Leu Lys Ser Glu Arg Asp Lys Ile

 50 55 60

Phe Leu Leu Tyr Glu Gln Ala Gln Glu Glu Ile Thr Arg Leu Arg Arg

 65 70 75 80

Glu Met Met Lys Ser Cys Lys Ser Pro Lys Ser Thr Thr Ala His Ala

 85 90 95

Ile Leu Arg Arg Val Glu Thr Glu Arg Asp Val Ala Phe Thr Asp Leu

 100 105 110

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

 115 120 125

Ala Gln Glu Thr Ala Phe Asn Glu Lys Ala His Leu Glu Gln Arg Ile

 130 135 140

Glu Glu Leu Glu Cys Thr Val His Asn Leu Asp Asp Glu Arg Met Glu

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

 225 230 235 240
 Lys Ile Asp Asn Phe Thr Arg Gln Asn Ile Ala Gln Arg Glu Glu Ile
 245 250 255
 Ser Ile Leu Gly Gly Thr Leu Asn Asp Leu Ala Lys Glu Lys Glu Cys
 260 265 270
 Leu Gln Ala Cys Leu Asp Lys Lys Ser Glu Asn Ile Ala Ser Leu Gly
 275 280 285
 Glu Ser Leu Ala Met Lys Glu Lys Thr Ile Ser Gly Met Lys Asn Ile
 290 295 300

 Ile Ala Glu Met Glu Gln Ala Ser Arg Gln Cys Thr Glu Ala Leu Ile
 305 310 315 320
 Val Cys Glu Gln Asp Val Ser Arg Met Arg Arg Gln Leu Asp Glu Thr
 325 330 335
 Asn Asp Glu Leu Ala Gln Ile Ala Arg Glu Arg Asp Ile Leu Ala His
 340 345 350
 Asp Asn Asp Asn Leu Gln Glu Gln Phe Ala Lys Ala Lys Gln Glu Asn
 355 360 365
 Gln Ala Leu Ser Lys Lys Leu Asn Asp Thr His Asn Glu Leu Asn Asp

 370 375 380
 Ile Lys Gln Lys Val Gln Asp Thr Asn Leu Glu Val Asn Lys Leu Lys
 385 390 395 400

Asn Ile Leu Lys Ser Glu Glu Ser Glu Asn Arg Gln Met Met Glu Gln
 405 410 415
 Leu Arg Lys Ala Asn Glu Asp Ala Glu Asn Trp Glu Asn Lys Ala Arg
 420 425 430
 Gln Ser Glu Ala Asp Asn Asn Thr Leu Lys Leu Glu Leu Ile Thr Ala
 435 440 445

 Glu Ala Glu Gly Asn Arg Leu Lys Glu Lys Val Asp Ser Leu Asn Arg
 450 455 460
 Glu Val Glu Gln His Leu Asn Ala Glu Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Ile
 465 470 475 480
 Ser Thr Leu His Lys Ser Val Val Lys Met Glu Glu Glu Leu Gln Lys
 485 490 495
 Val Gln Phe Glu Lys Val Ser Ala Leu Ala Asp Leu Ser Ser Thr Arg
 500 505 510
 Glu Leu Cys Ile Lys Leu Asp Ser Ser Lys Glu Leu Leu Asn Arg Gln

 515 520 525
 Leu Val Ala Lys Asp Gln Glu Ile Glu Met Arg Glu Asn Glu Leu Asp
 530 535 540
 Ser Ala His Ser Glu Ile Glu Leu Leu Arg Ser Gln Met Ala Asn Glu
 545 550 555 560
 Arg Ile Ser Met Gln Asn Leu Glu Ala Leu Leu Val Ala Asn Arg Asp
 565 570 575
 Lys Glu Tyr Gln Ser Gln Ile Ala Leu Gln Glu Lys Glu Ser Glu Ile
 580 585 590

 Gln Leu Leu Lys Glu His Leu Cys Leu Ala Glu Asn Lys Met Ala Ile
 595 600 605
 Gln Ser Arg Asp Val Ala Gln Phe Arg Asn Val Val Thr Gln Leu Glu
 610 615 620
 Ala Asp Leu Asp Ile Thr Lys Arg Gln Leu Gly Thr Glu Arg Phe Glu
 625 630 635 640
 Arg Glu Arg Ala Val Gln Glu Leu Arg Arg Gln Asn Tyr Ser Ser Asn
 645 650 655

Ala Tyr His Met Ser Ser Thr Met Lys Pro Asn Thr Lys Cys His Ser

660 665 670
Pro Glu Arg Ala His His Arg Ser Pro Asp Arg Gly Leu Asp Arg Ser

675 680 685
Leu Glu Glu Asn Leu Cys Tyr Arg Asp Phe

690 695

<210> 353

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ODF-4

<400> 353

Met Asp Ala Glu Tyr Ser Gly Asn Glu Phe Pro Arg Ser Glu Gly Glu

1 5 10 15

Arg Asp Gln His Gln Arg Pro Gly Lys Glu Arg Lys Ser Gly Glu Ala

20 25 30

Gly Trp Gly Thr Gly Glu Leu Gly Gln Asp Gly Arg Leu Leu Ser Ser

35 40 45

Thr Leu Ser Leu Ser Ser Asn Arg Ser Leu Gly Gln Arg Gln Asn Ser

50 55 60

Pro Leu Pro Phe Gln Trp Arg Ile Thr His Ser Phe Arg Trp Met Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Ala Phe Ser Lys Lys Trp Leu Asp Leu Ser Arg Ser Leu Phe

100 105 110

Tyr Gln Arg Trp Pro Val Asp Val Ser Asn Arg Ile His Thr Ser Ala

115 120 125

His Val Met Ser Met Gly Leu Leu His Phe Tyr Lys Ser Arg Ser Cys

130 135 140

Ser Asp Leu Glu Asn Gly Lys Val Thr Phe Ile Phe Ser Thr Leu Met

145 150 155 160

Leu Phe Pro Ile Asn Ile Trp Ile Phe Glu Leu Glu Arg Asn Val Ser

165

170

175

Ile Pro Ile Gly Trp Ser Tyr Phe Ile Gly Trp Leu Val Leu Ile Leu

180

185

190

Tyr Phe Thr Cys Ala Ile Leu Cys Tyr Phe Asn His Lys Ser Phe Trp

195

200

205

Ser Leu Ile Leu Ser His Pro Ser Gly Ala Val Ser Cys Ser Ser Ser

210

215

220

Phe Gly Ser Val Glu Glu Ser Pro Arg Ala Gln Thr Ile Thr Asp Thr

225

230

235

240

Pro Ile Thr Gln Glu Gly Val Leu Asp Pro Glu Gln Lys Asp Thr His

245

250

255

Val

<210> 354

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SP17

<400> 354

Met Ser Ile Pro Phe Ser Asn Thr His Tyr Arg Ile Pro Gln Gly Phe

1

5

10

15

Gly Asn Leu Leu Glu Gly Leu Thr Arg Glu Ile Leu Arg Glu Gln Pro

20

25

30

Asp Asn Ile Pro Ala Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Leu Glu

35

40

45

Lys Arg Glu Lys Thr Asn Phe Asp Pro Ala Glu Trp Gly Ser Lys Val

50

55

60

Glu Asp Arg Phe Tyr Asn Asn His Ala Phe Glu Glu Gln Glu Pro Pro

65

70

75

80

Glu Lys Ser Asp Pro Lys Gln Glu Glu Ser Gln Ile Ser Gly Lys Glu

85

90

95

Glu Glu Thr Ser Val Thr Ile Leu Asp Ser Ser Glu Glu Asp Lys Glu
100 105 110

Lys Glu Glu Val Ala Ala Val Lys Ile Gln Ala Ala Phe Arg Gly His
115 120 125

Ile Ala Arg Glu Glu Ala Lys Lys Met Lys Thr Asn Ser Leu Gln Asn
130 135 140

Glu Glu Lys Glu Glu Asn Lys
145 150

<210> 355

<211> 1116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RHXF-2

<400> 355

Met Ala Ala Asp Leu Asn Leu Glu Trp Ile Ser Leu Pro Arg Ser Trp
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Ile Thr Arg Gly Gly Arg Val Phe Phe Ile Asn Glu Glu
20 25 30

Ala Lys Ser Thr Thr Trp Leu His Pro Val Thr Gly Glu Ala Val Val
35 40 45

Thr Gly His Arg Arg Gln Ser Thr Asp Leu Pro Thr Gly Trp Glu Glu
50 55 60

Ala Tyr Thr Phe Glu Gly Ala Arg Tyr Tyr Ile Asn His Asn Glu Arg
65 70 75 80

Lys Val Thr Cys Lys His Pro Val Thr Gly Gln Pro Ser Gln Asp Asn
85 90 95

Cys Ile Phe Val Val Asn Glu Gln Thr Val Ala Thr Met Thr Ser Glu
100 105 110

Glu Lys Lys Glu Arg Pro Ile Ser Met Ile Asn Glu Ala Ser Asn Tyr
115 120 125

Asn Val Thr Ser Asp Tyr Ala Val His Pro Met Ser Pro Val Gly Arg
130 135 140

Thr Ser Arg Ala Ser Lys Lys Val His Asn Phe Gly Lys Arg Ser Asn
145 150 155 160

Ser Ile Lys Arg Asn Pro Asn Ala Pro Val Val Arg Arg Gly Trp Leu
165 170 175

Tyr Lys Gln Asp Ser Thr Gly Met Lys Leu Trp Lys Lys Arg Trp Phe
180 185 190

Val Leu Ser Asp Leu Cys Leu Phe Tyr Tyr Arg Asp Glu Lys Glu Glu
195 200 205

Gly Ile Leu Gly Ser Ile Leu Leu Pro Ser Phe Gln Ile Ala Leu Leu
210 215 220

Thr Ser Glu Asp His Ile Asn Arg Lys Tyr Ala Phe Lys Ala Ala His

225 230 235 240

Pro Asn Met Arg Thr Tyr Tyr Phe Cys Thr Asp Thr Gly Lys Glu Met
245 250 255

Glu Leu Trp Met Lys Ala Met Leu Asp Ala Ala Leu Val Gln Thr Glu
260 265 270

Pro Val Lys Arg Val Asp Lys Ile Thr Ser Glu Asn Ala Pro Thr Lys
275 280 285

Glu Thr Asn Asn Ile Pro Asn His Arg Val Leu Ile Lys Pro Glu Ile
290 295 300

Gln Asn Asn Gln Lys Asn Lys Glu Met Ser Lys Ile Glu Glu Lys Lys
305 310 315 320

Ala Leu Glu Ala Glu Lys Tyr Gly Phe Gln Lys Asp Gly Gln Asp Arg
325 330 335

Pro Leu Thr Lys Ile Asn Ser Val Lys Leu Asn Ser Leu Pro Ser Glu
340 345 350

Tyr Glu Ser Gly Ser Ala Cys Pro Ala Gln Thr Val His Tyr Arg Pro
355 360 365

Ile Asn Leu Ser Ser Ser Glu Asn Lys Ile Val Asn Val Ser Leu Ala

370 375 380

Asp Leu Arg Gly Gly Asn Arg Pro Asn Thr Gly Pro Leu Tyr Thr Glu

385 390 395 400
 Ala Asp Arg Val Ile Gln Arg Thr Asn Ser Met Gln Gln Leu Glu Gln
 405 410 415
 Trp Ile Lys Ile Gln Lys Gly Arg Gly His Glu Glu Glu Thr Arg Gly
 420 425 430
 Val Ile Ser Tyr Gln Thr Leu Pro Arg Asn Met Pro Ser His Arg Ala
 435 440 445

 Gln Ile Met Ala Arg Tyr Pro Glu Gly Tyr Arg Thr Leu Pro Arg Asn
 450 455 460
 Ser Lys Thr Arg Pro Glu Ser Ile Cys Ser Val Thr Pro Ser Thr His
 465 470 475 480
 Asp Lys Thr Leu Gly Pro Gly Ala Glu Glu Lys Arg Arg Ser Met Arg
 485 490 495
 Asp Asp Thr Met Trp Gln Leu Tyr Glu Trp Gln Gln Arg Gln Phe Tyr
 500 505 510
 Asn Lys Gln Ser Thr Leu Pro Arg His Ser Thr Leu Ser Ser Pro Lys

 515 520 525
 Thr Met Val Asn Ile Ser Asp Gln Thr Met His Ser Ile Pro Thr Ser
 530 535 540
 Pro Ser His Gly Ser Ile Ala Ala Tyr Gln Gly Tyr Ser Pro Gln Arg
 545 550 555 560
 Thr Tyr Arg Ser Glu Val Ser Ser Pro Ile Gln Arg Gly Asp Val Thr
 565 570 575
 Ile Asp Arg Arg His Arg Ala His His Pro Lys His Val Tyr Val Pro
 580 585 590

 Asp Arg Arg Ser Val Pro Ala Gly Leu Thr Leu Gln Ser Val Ser Pro
 595 600 605
 Gln Ser Leu Gln Gly Lys Thr Leu Ser Gln Asp Glu Gly Arg Gly Thr
 610 615 620
 Leu Tyr Lys Tyr Arg Pro Glu Glu Val Asp Ile Asp Ala Lys Leu Ser
 625 630 635 640
 Arg Leu Cys Glu Gln Asp Lys Val Val His Ala Leu Glu Glu Lys Leu

645 650 655
Gln Gln Leu His Lys Glu Lys Tyr Thr Leu Glu Gln Ala Leu Leu Ser

660 665 670
Ala Ser Gln Glu Ile Glu Met His Ala Asp Asn Pro Ala Ala Ile Gln

675 680 685
Thr Val Val Leu Gln Arg Asp Asp Leu Gln Asn Gly Leu Leu Ser Thr

690 695 700
Cys Arg Glu Leu Ser Arg Ala Thr Ala Glu Leu Glu Arg Ala Trp Arg

705 710 715 720
Glu Tyr Asp Lys Leu Glu Tyr Asp Val Thr Val Thr Arg Asn Gln Met

725 730 735

Gln Glu Gln Leu Asp His Leu Gly Glu Val Gln Thr Glu Ser Ala Gly
740 745 750

Ile Gln Arg Ala Gln Ile Gln Lys Glu Leu Trp Arg Ile Gln Asp Val
755 760 765

Met Glu Gly Leu Ser Lys His Lys Gln Gln Arg Gly Thr Thr Glu Ile
770 775 780

Gly Met Ile Gly Ser Lys Pro Phe Ser Thr Val Lys Tyr Lys Asn Glu
785 790 795 800

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

805 810 815
Ala Glu Val Asp Glu Ser Asn Gly Glu Glu Lys Ser Glu Pro Val Ser

820 825 830
Glu Ile Glu Thr Ser Val Val Lys Gly Ser His Phe Pro Val Gly Val

835 840 845
Val Pro Pro Arg Ala Lys Ser Pro Thr Pro Glu Ser Ser Thr Ile Ala

850 855 860
Ser Tyr Val Thr Leu Arg Lys Thr Lys Lys Met Met Asp Leu Arg Thr

865 870 875 880

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

Arg Pro Arg Met Thr Val Glu Glu Gln Met Glu Arg Ile Arg Arg His
900 905 910

Gln Gln Ala Cys Leu Arg Glu Lys Lys Lys Gly Leu Asn Val Ile Gly
915 920 925

Ala Ser Asp Gln Ser Pro Leu Gln Ser Pro Ser Asn Leu Arg Asp Asn
930 935 940

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

945 950 955 960

Thr Ala Ile Arg Glu Asn Asp Val Lys Pro Asp His Glu Thr Pro Ala
965 970 975

Thr Glu Ile Val Gln Leu Lys Glu Thr Glu Pro Gln Asn Val Asp Phe
980 985 990

Ser Lys Glu Leu Lys Lys Thr Glu Asn Ile Ser Tyr Glu Met Leu Phe
995 1000 1005

Glu Pro Glu Pro Asn Gly Val Asn Ser Val Glu Met Met Asp Lys Glu
1010 1015 1020

Arg Asn Lys Asp Lys Met Pro Glu Asp Val Thr Phe Ser Pro Gln Asp
1025 1030 1035 1040

Glu Thr Gln Thr Ala Asn His Lys Pro Glu Glu His Pro Glu Glu Asn
1045 1050 1055

Thr Lys Asn Ser Val Asp Glu Gln Glu Glu Thr Val Ile Ser Tyr Glu
1060 1065 1070

Ser Thr Pro Glu Val Ser Arg Gly Asn Gln Thr Met Ala Val Lys Ser
1075 1080 1085

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

1090 1095 1100

Pro Gln Leu Thr Glu Gly Ser His Phe Met Cys Val
1105 1110 1115

<210> 356

<211> 180

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NY-ESO-1

<400> 356

Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp

1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly

20 25 30

Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala

35 40 45

Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro

50 55 60

His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala

65 70 75 80

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe

85 90 95

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp

100 105 110

Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val

115 120 125

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln

130 135 140

Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met

145 150 155 160

Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser

165 170 175

Gly Gln Arg Arg

180

<210> 357

<211> 852

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PIWIL-4

<400> 357

Met Ser Gly Arg Ala Arg Val Lys Ala Arg Gly Ile Ala Arg Ser Pro
1 5 10 15
Ser Ala Thr Glu Val Gly Arg Ile Gln Ala Ser Pro Leu Pro Arg Ser
20 25 30
Val Asp Leu Ser Asn Asn Glu Ala Ser Ser Ser Asn Gly Phe Leu Gly
35 40 45
Thr Ser Arg Ile Ser Thr Asn Asp Lys Tyr Gly Ile Ser Ser Gly Asp
50 55 60
Ala Gly Ser Thr Phe Met Glu Arg Gly Val Lys Asn Lys Gln Asp Phe
65 70 75 80
Met Asp Leu Ser Ile Cys Thr Arg Glu Lys Leu Ala His Val Arg Asn
85 90 95
Cys Lys Thr Gly Ser Ser Gly Ile Pro Val Lys Leu Val Thr Asn Leu
100 105 110
Phe Asn Leu Asp Phe Pro Gln Asp Trp Gln Leu Tyr Gln Tyr His Val
115 120 125
Thr Tyr Ile Pro Asp Leu Ala Ser Arg Arg Leu Arg Ile Ala Leu Leu
130 135 140
Tyr Ser His Ser Glu Leu Ser Asn Lys Ala Lys Ala Phe Asp Gly Ala
145 150 155 160
Ile Leu Phe Leu Ser Gln Lys Leu Glu Glu Lys Val Thr Glu Leu Ser
165 170 175
Ser Glu Thr Gln Arg Gly Glu Thr Ile Lys Met Thr Ile Thr Leu Lys
180 185 190
Arg Glu Leu Pro Ser Ser Ser Pro Val Cys Ile Gln Val Phe Asn Ile
195 200 205
Ile Phe Arg Lys Ile Leu Lys Lys Leu Ser Met Tyr Gln Ile Gly Arg
210 215 220
Asn Phe Tyr Asn Pro Ser Glu Pro Met Glu Ile Pro Gln His Lys Leu
225 230 235 240
Ser Leu Trp Pro Gly Phe Ala Ile Ser Val Ser Tyr Phe Glu Arg Lys
245 250 255

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

260 265 270

Val Leu Glu Phe Met Thr Ala Leu Cys Gln Arg Thr Gly Leu Ser Cys

275 280 285

Phe Thr Gln Thr Cys Glu Lys Gln Leu Ile Gly Leu Ile Val Leu Thr

290 295 300

Arg Tyr Asn Asn Arg Thr Tyr Ser Ile Asp Asp Ile Asp Trp Ser Val

305 310 315 320

Lys Pro Thr His Thr Phe Gln Lys Arg Asp Gly Thr Glu Ile Thr Tyr

325 330 335

Val Asp Tyr Tyr Lys Gln Gln Tyr Asp Ile Thr Val Ser Asp Leu Asn

340 345 350

Gln Pro Met Leu Val Ser Leu Leu Lys Lys Lys Arg Asn Asp Asn Ser

355 360 365

Glu Ala Gln Leu Ala His Leu Ile Pro Glu Leu Cys Phe Leu Thr Gly

370 375 380

Leu Thr Asp Gln Ala Thr Ser Asp Phe Gln Leu Met Lys Ala Val Ala

385 390 395 400

Glu Lys Thr Arg Leu Ser Pro Ser Gly Arg Gln Gln Arg Leu Ala Arg

405 410 415

Leu Val Asp Asn Ile Gln Arg Asn Thr Asn Ala Arg Phe Glu Leu Glu

420 425 430

Thr Trp Gly Leu His Phe Gly Ser Gln Ile Ser Leu Thr Gly Arg Ile

435 440 445

Val Pro Ser Glu Lys Ile Leu Met Gln Asp His Ile Cys Gln Pro Val

450 455 460

Ser Ala Ala Asp Trp Ser Lys Asp Ile Arg Thr Cys Lys Ile Leu Asn

465 470 475 480

Ala Gln Ser Leu Asn Thr Trp Leu Ile Leu Cys Ser Asp Arg Thr Glu

485 490 495

Tyr Val Ala Glu Ser Phe Leu Asn Cys Leu Arg Arg Val Ala Gly Ser

500 505 510
 Met Gly Phe Asn Val Asp Tyr Pro Lys Ile Ile Lys Val Gln Glu Asn
 515 520 525
 Pro Ala Ala Phe Val Arg Ala Ile Gln Gln Tyr Val Asp Pro Asp Val
 530 535 540
 Gln Leu Val Met Cys Ile Leu Pro Ser Asn Gln Lys Thr Tyr Tyr Asp

 545 550 555 560
 Ser Ile Lys Lys Tyr Leu Ser Ser Asp Cys Pro Val Pro Ser Gln Cys
 565 570 575
 Val Leu Ala Arg Thr Leu Asn Lys Gln Gly Met Met Met Ser Ile Ala
 580 585 590
 Thr Lys Ile Ala Met Gln Met Thr Cys Lys Leu Gly Gly Glu Leu Trp
 595 600 605
 Ala Val Glu Ile Pro Leu Lys Ser Leu Met Val Val Gly Ile Asp Val
 610 615 620

 Cys Lys Asp Ala Leu Ser Lys Asp Val Met Val Val Gly Cys Val Ala
 625 630 635 640
 Ser Val Asn Pro Arg Ile Thr Arg Trp Phe Ser Arg Cys Ile Leu Gln
 645 650 655
 Arg Thr Met Thr Asp Val Ala Asp Cys Leu Lys Val Phe Met Thr Gly
 660 665 670
 Ala Leu Asn Lys Trp Tyr Lys Tyr Asn His Asp Leu Pro Ala Arg Ile
 675 680 685
 Ile Val Tyr Arg Ala Gly Val Gly Asp Gly Gln Leu Lys Thr Leu Ile

 690 695 700
 Glu Tyr Glu Val Pro Gln Leu Leu Ser Ser Val Ala Glu Ser Ser Ser
 705 710 715 720
 Asn Thr Ser Ser Arg Leu Ser Val Ile Val Val Arg Lys Lys Cys Met
 725 730 735
 Pro Arg Phe Phe Thr Glu Met Asn Arg Thr Val Gln Asn Pro Pro Leu
 740 745 750
 Gly Thr Val Val Asp Ser Glu Ala Thr Arg Asn Glu Trp Tyr Asp Phe

755					760					765									
Tyr	Leu	Ile	Ser	Gln	Val	Ala	Cys	Arg	Gly	Thr	Val	Ser	Pro	Thr	Tyr				
770					775					780									
Tyr	Asn	Val	Ile	Tyr	Asp	Asp	Asn	Gly	Leu	Lys	Pro	Asp	His	Met	Gln				
785					790					795					800				
Arg	Leu	Thr	Phe	Lys	Leu	Cys	His	Leu	Tyr	Tyr	Asn	Trp	Pro	Gly	Ile				
805					810					815									
Val	Ser	Val	Pro	Ala	Pro	Cys	Gln	Tyr	Ala	His	Lys	Leu	Thr	Phe	Leu				
820					825					830									
Val	Ala	Gln	Ser	Ile	His	Lys	Glu	Pro	Ser	Leu	Glu	Leu	Ala	Asn	His				
835					840					845									
Leu	Phe	Tyr	Leu																
850																			
<210>	358																		
<211>	449																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial Sequence																		
<220><223>	WT1																		
<400>	358																		
Met	Gly	Ser	Asp	Val	Arg	Asp	Leu	Asn	Ala	Leu	Leu	Pro	Ala	Val	Pro				
1				5				10				15							
Ser	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Cys	Ala	Leu	Pro	Val	Ser	Gly	Ala	Ala				
20				25				30											
Gln	Trp	Ala	Pro	Val	Leu	Asp	Phe	Ala	Pro	Pro	Gly	Ala	Ser	Ala	Tyr				
35				40				45											
Gly	Ser	Leu	Gly	Gly	Pro	Ala	Pro	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro				
50				55				60											
Pro	Pro	Pro	Pro	His	Ser	Phe	Ile	Lys	Gln	Glu	Pro	Ser	Trp	Gly	Gly				
65				70				75				80							
Ala	Glu	Pro	His	Glu	Glu	Gln	Cys	Leu	Ser	Ala	Phe	Thr	Val	His	Phe				
85				90				95											
Ser	Gly	Gln	Phe	Thr	Gly	Thr	Ala	Gly	Ala	Cys	Arg	Tyr	Gly	Pro	Phe				

100	105	110	
Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gln Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe			
115	120	125	
Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys Leu Glu Ser Gln Pro Ala Ile			
130	135	140	
Arg Asn Gln Gly Tyr Ser Thr Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr			
145	150	155	160
Gly His Thr Pro Ser His His Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe			
165	170	175	
Lys His Glu Asp Pro Met Gly Gln Gln Gly Ser Leu Gly Glu Gln Gln			
180	185	190	
Tyr Ser Val Pro Pro Pro Val Tyr Gly Cys His Thr Pro Thr Asp Ser			
195	200	205	
Cys Thr Gly Ser Gln Ala Leu Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp			
210	215	220	
Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln			
225	230	235	240
Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala Ala Gly Ser Ser Ser			
245	250	255	
Ser Val Lys Trp Thr Glu Gly Gln Ser Asn His Ser Thr Gly Tyr Glu			
260	265	270	
Ser Asp Asn His Thr Thr Pro Ile Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile			
275	280	285	
His Thr His Gly Val Phe Arg Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro			
290	295	300	
Gly Val Ala Pro Thr Leu Val Arg Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys			
305	310	315	320
Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys			
325	330	335	
Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro			
340	345	350	

Tyr Gln Cys Asp Phe Lys Asp Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp
 355 360 365
 Gln Leu Lys Arg His Gln Arg Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln
 370 375 380
 Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr
 385 390 395 400

 His Thr Arg Thr His Thr Gly Lys Thr Ser Glu Lys Pro Phe Ser Cys
 405 410 415
 Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Val
 420 425 430
 Arg His His Asn Met His Gln Arg Asn Met Thr Lys Leu Gln Leu Ala
 435 440 445
 Leu

 <210> 359
 <211> 543
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OY-TES-1
 <400> 359
 Met Arg Lys Pro Ala Ala Gly Phe Leu Pro Ser Leu Leu Lys Val Leu

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

 Asn His Gly Leu Val Pro Asp Gly Ala Val Cys Ser Asn Leu Pro Tyr
 85 90 95

Ala Ser Trp Phe Glu Ser Phe Cys Gln Phe Thr His Tyr Arg Cys Ser
100 105 110

Asn His Val Tyr Tyr Ala Lys Arg Val Leu Cys Ser Gln Pro Val Ser
115 120 125

Ile Leu Ser Pro Asn Thr Leu Lys Glu Ile Glu Ala Ser Ala Glu Val
130 135 140

Ser Pro Thr Thr Met Thr Ser Pro Ile Ser Pro His Phe Thr Val Thr

145 150 155 160

Glu Arg Gln Thr Phe Gln Pro Trp Pro Glu Arg Leu Ser Asn Asn Val
165 170 175

Glu Glu Leu Leu Gln Ser Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gln Glu Gln Ala
180 185 190

Pro Glu His Lys Gln Glu Gln Gly Val Glu His Arg Gln Glu Pro Thr
195 200 205

Gln Glu His Lys Gln Glu Glu Gly Gln Lys Gln Glu Glu Gln Glu Glu
210 215 220

Glu Gln Glu Glu Glu Gly Lys Gln Glu Glu Gly Gln Gly Thr Lys Glu
225 230 235 240

Gly Arg Glu Ala Val Ser Gln Leu Gln Thr Asp Ser Glu Pro Lys Phe
245 250 255

His Ser Glu Ser Leu Ser Ser Asn Pro Ser Ser Phe Ala Pro Arg Val
260 265 270

Arg Glu Val Glu Ser Thr Pro Met Ile Met Glu Asn Ile Gln Glu Leu
275 280 285

Ile Arg Ser Ala Gln Glu Ile Asp Glu Met Asn Glu Ile Tyr Asp Glu

290 295 300

Asn Ser Tyr Trp Arg Asn Gln Asn Pro Gly Ser Leu Leu Gln Leu Pro
305 310 315 320

His Thr Glu Ala Leu Leu Val Leu Cys Tyr Ser Ile Val Glu Asn Thr
325 330 335

Cys Ile Ile Thr Pro Thr Ala Lys Ala Trp Lys Tyr Met Glu Glu Glu
340 345 350

Ile Leu Gly Phe Gly Lys Ser Val Cys Asp Ser Leu Gly Arg Arg His
355 360 365

Met Ser Thr Cys Ala Leu Cys Asp Phe Cys Ser Leu Lys Leu Glu Gln
370 375 380

Cys His Ser Glu Ala Ser Leu Gln Arg Gln Gln Cys Asp Thr Ser His
385 390 395 400

Lys Thr Pro Phe Val Ser Pro Leu Leu Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ile
405 410 415

Gly Asn Gln Val Gly Ser Pro Glu Ser Gly Arg Phe Tyr Gly Leu Asp
420 425 430

Leu Tyr Gly Gly Leu His Met Asp Phe Trp Cys Ala Arg Leu Ala Thr

435 440 445

Lys Gly Cys Glu Asp Val Arg Val Ser Gly Trp Leu Gln Thr Glu Phe
450 455 460

Leu Ser Phe Gln Asp Gly Asp Phe Pro Thr Lys Ile Cys Asp Thr Asp
465 470 475 480

Tyr Ile Gln Tyr Pro Asn Tyr Cys Ser Phe Lys Ser Gln Gln Cys Leu
485 490 495

Met Arg Asn Arg Asn Arg Lys Val Ser Arg Met Arg Cys Leu Gln Asn
500 505 510

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

Arg Trp Ser Gln Glu Phe Ser Thr Leu Thr Leu Gly Gln Phe Gly
530 535 540

<210> 360

<211> 882

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PIWIL-3

<400> 360

Met Pro Gly Arg Ala Arg Thr Arg Ala Arg Gly Arg Ala Arg Arg Arg
1 5 10 15

Glu Ser Tyr Gln Gln Glu Ala Pro Gly Gly Pro Arg Ala Pro Gly Ser

20 25 30

Ala Thr Thr Gln Glu Pro Pro Gln Leu Gln Ser Thr Pro Arg Pro Leu

35 40 45

Gln Glu Glu Val Pro Val Val Arg Pro Leu Gln Pro Arg Ala Ala Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Ala Gly Leu His Thr Ala Pro Leu Gln Glu Arg Arg Ile Gly

85 90 95

Gly Val Phe Gln Asp Leu Val Val Asn Thr Arg Gln Asp Met Lys His

100 105 110

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

115 120 125

Ala Asn His Phe Arg Val Ile Ser Arg Pro Gln Trp Val Ala Tyr Lys

130 135 140

Tyr Asn Val Asp Tyr Lys Pro Asp Ile Glu Asp Gly Asn Leu Arg Thr

145 150 155 160

Ile Leu Leu Asp Gln His Arg Arg Lys Phe Gly Glu Arg His Ile Phe

165 170 175

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

180 185 190

Glu Trp Leu Ser Thr Thr Lys Asp Lys Asn Ile Val Lys Ile Thr Val

195 200 205

Glu Phe Ser Lys Glu Leu Thr Pro Thr Ser Pro Asp Cys Leu Arg Tyr

210 215 220

Tyr Asn Ile Leu Phe Arg Arg Thr Phe Lys Leu Leu Asp Phe Glu Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

His Gly Thr Ser Leu Glu Ile Trp Leu Gly Tyr Val Thr Ser Val Leu

260 265 270
 Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Thr Leu Cys Ala Asp Val Ser His Lys Leu
 275 280 285
 Leu Arg Ile Glu Thr Ala Tyr Asp Phe Ile Lys Arg Thr Ser Ala Gln
 290 295 300
 Ala Gln Thr Gly Asn Ile Arg Glu Glu Val Thr Asn Lys Leu Ile Gly

 305 310 315 320
 Ser Ile Val Leu Thr Lys Tyr Asn Asn Lys Thr Tyr Arg Val Asp Asp
 325 330 335
 Ile Asp Trp Lys Gln Asn Pro Glu Asp Thr Phe Asn Lys Ser Asp Gly
 340 345 350
 Ser Lys Ile Thr Tyr Ile Asp Tyr Tyr Arg Gln Gln His Lys Glu Ile
 355 360 365
 Val Thr Val Lys Lys Gln Pro Leu Leu Val Ser Gln Gly Arg Trp Lys
 370 375 380

 Lys Gly Leu Thr Gly Thr Gln Arg Glu Pro Ile Leu Leu Ile Pro Gln
 385 390 395 400
 Leu Cys His Met Thr Gly Leu Thr Asp Glu Ile Cys Lys Asp Tyr Ser
 405 410 415
 Ile Val Lys Glu Leu Ala Lys His Thr Arg Leu Ser Pro Arg Arg Arg
 420 425 430
 His His Thr Leu Lys Glu Phe Ile Asn Thr Leu Gln Asp Asn Lys Lys
 435 440 445
 Val Arg Glu Leu Leu Gln Leu Trp Asp Leu Lys Phe Asp Thr Asn Phe

 450 455 460
 Leu Ser Val Pro Gly Arg Val Leu Lys Asn Ala Asn Ile Val Gln Gly
 465 470 475 480
 Arg Arg Met Val Lys Ala Asn Ser Gln Gly Asp Trp Ser Arg Glu Ile
 485 490 495
 Arg Glu Leu Pro Leu Leu Asn Ala Met Pro Leu His Ser Trp Leu Ile
 500 505 510
 Leu Tyr Ser Arg Ser Ser His Arg Glu Ala Met Ser Leu Lys Gly His

515 520 525
 Leu Gln Ser Val Thr Ala Pro Met Gly Ile Thr Met Lys Pro Ala Glu
 530 535 540
 Met Ile Glu Val Asp Gly Asp Ala Asn Ser Tyr Ile Asp Thr Leu Arg
 545 550 555 560
 Lys Tyr Thr Arg Pro Thr Leu Gln Met Gly Met Ser Cys Leu Leu Val
 565 570 575
 Phe Lys Val Ile Cys Ile Leu Pro Asn Asp Asp Lys Arg Arg Tyr Asp
 580 585 590
 Ser Ile Lys Arg Tyr Leu Cys Thr Lys Cys Pro Ile Pro Ser Gln Cys
 595 600 605
 Val Val Lys Lys Thr Leu Glu Lys Val Gln Ala Arg Thr Ile Val Thr
 610 615 620
 Lys Ile Ala Gln Gln Met Asn Cys Lys Met Gly Gly Ala Leu Trp Lys
 625 630 635 640
 Val Glu Thr Asp Val Gln Arg Thr Met Phe Val Gly Ile Asp Cys Phe
 645 650 655
 His Asp Ile Val Asn Arg Gln Lys Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser
 660 665 670
 Thr Asn Ala Glu Leu Thr Lys Trp Tyr Ser Gln Cys Val Ile Gln Lys
 675 680 685
 Thr Gly Glu Glu Leu Val Lys Glu Leu Glu Ile Cys Leu Lys Ala Ala
 690 695 700
 Leu Asp Val Trp Cys Lys Asn Glu Ser Ser Met Pro His Ser Val Ile
 705 710 715 720
 Val Tyr Arg Asp Gly Val Gly Asp Gly Gln Leu Gln Ala Leu Leu Asp
 725 730 735
 His Glu Ala Lys Lys Met Ser Thr Tyr Leu Lys Thr Ile Ser Pro Asn
 740 745 750
 Asn Phe Thr Leu Ala Phe Ile Val Val Lys Lys Arg Ile Asn Thr Arg
 755 760 765

Phe Phe Leu Lys His Gly Ser Asn Phe Gln Asn Pro Pro Pro Gly Thr
770 775 780
Val Ile Asp Val Glu Leu Thr Arg Asn Glu Trp Tyr Asp Phe Phe Ile
785 790 795 800
Val Ser Gln Ser Val Gln Asp Gly Thr Val Thr Pro Thr His Tyr Asn
805 810 815

Val Ile Tyr Asp Thr Ile Gly Leu Ser Pro Asp Thr Val Gln Arg Leu
820 825 830
Thr Tyr Cys Leu Cys His Met Tyr Tyr Asn Leu Pro Gly Ile Ile Arg
835 840 845
Val Pro Ala Pro Cys His Tyr Ala His Lys Leu Ala Tyr Leu Val Gly
850 855 860
Gln Ser Ile His Gln Glu Pro Asn Arg Ser Leu Ser Thr Arg Leu Phe
865 870 875 880
Tyr Leu

<

210> 361
<211> 853
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> AKAP3
<400> 361

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

Phe Ser Val Asp Tyr Tyr Asn Thr Thr Thr Lys Gly Thr Pro Glu Arg
 85 90 95
 Leu His Phe Glu Met Thr His Lys Glu Ile Pro Cys Gln Gly Pro Arg
 100 105 110
 Ala Gln Leu Gly Asn Gly Ser Ser Val Asp Glu Val Ser Phe Tyr Ala
 115 120 125

 Asn Arg Leu Thr Asn Leu Val Ile Ala Met Ala Arg Lys Glu Ile Asn
 130 135 140
 Glu Lys Ile Asp Gly Ser Glu Asn Lys Cys Val Tyr Gln Ser Leu Tyr
 145 150 155 160
 Met Gly Asn Glu Pro Thr Pro Thr Lys Ser Leu Ser Lys Ile Ala Ser
 165 170 175
 Glu Leu Val Asn Glu Thr Val Ser Ala Cys Ser Arg Asn Ala Ala Pro
 180 185 190
 Asp Lys Ala Pro Gly Ser Gly Asp Arg Val Ser Gly Ser Ser Gln Ser

 195 200 205
 Pro Pro Asn Leu Lys Tyr Lys Ser Thr Leu Lys Ile Lys Glu Ser Thr
 210 215 220
 Lys Glu Arg Gln Gly Pro Asp Asp Lys Pro Pro Ser Lys Lys Ser Phe
 225 230 235 240
 Phe Tyr Lys Glu Val Phe Glu Ser Arg Asn Gly Asp Tyr Ala Arg Glu
 245 250 255
 Gly Gly Arg Phe Phe Pro Arg Glu Arg Lys Arg Phe Arg Gly Gln Glu
 260 265 270

 Arg Pro Asp Asp Phe Thr Ala Ser Val Ser Glu Gly Ile Met Thr Tyr
 275 280 285
 Ala Asn Ser Val Val Ser Asp Met Met Val Ser Ile Met Lys Thr Leu
 290 295 300
 Lys Ile Gln Val Lys Asp Thr Thr Ile Ala Thr Ile Leu Leu Lys Lys
 305 310 315 320
 Val Leu Leu Lys His Ala Lys Glu Val Val Ser Asp Leu Ile Asp Ser
 325 330 335

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

340 345 350

Gln Phe Val Ser Ala Val Lys Arg Thr Val Phe Ser His Gly Ser Gln

355 360 365

Lys Ala Thr Asp Ile Met Asp Ala Met Leu Arg Lys Leu Tyr Asn Val

370 375 380

Met Phe Ala Lys Lys Val Pro Glu His Val Arg Lys Ala Gln Asp Lys

385 390 395 400

Ala Glu Ser Tyr Ser Leu Ile Ser Met Lys Gly Met Gly Asp Pro Lys

405 410 415

Asn Arg Asn Val Asn Phe Ala Met Lys Ser Glu Thr Lys Leu Arg Glu

420 425 430

Lys Met Tyr Ser Glu Pro Lys Ser Glu Glu Glu Thr Cys Ala Lys Thr

435 440 445

Leu Gly Glu His Ile Ile Lys Glu Gly Leu Thr Leu Trp His Lys Thr

450 455 460

Gln Gln Lys Glu Cys Lys Ser Leu Gly Phe Gln His Ala Ala Phe Glu

465 470 475 480

Ala Pro Asn Thr Gln Arg Lys Pro Ala Ser Asp Ile Ser Phe Glu Tyr

485 490 495

Pro Glu Asp Ile Gly Asn Leu Ser Leu Pro Pro Tyr Pro Pro Glu Lys

500 505 510

Pro Glu Asn Phe Met Tyr Asp Ser Asp Ser Trp Ala Glu Asp Leu Ile

515 520 525

Val Ser Ala Leu Leu Leu Ile Gln Tyr His Leu Ala Gln Gly Gly Arg

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590
 Val Phe Phe Asn Phe Ile Arg Asn Leu Leu Ser Glu Thr Ile Phe Lys
 595 600 605
 Arg Asp Gln Ser Pro Glu Pro Lys Val Pro Glu Gln Pro Val Lys Glu
 610 615 620
 Asp Arg Lys Leu Cys Glu Arg Pro Leu Ala Ser Ser Pro Pro Arg Leu

 625 630 635 640
 Tyr Glu Asp Asp Glu Thr Pro Gly Ala Leu Ser Gly Leu Thr Lys Met
 645 650 655
 Ala Val Ser Gln Ile Asp Gly His Met Ser Gly Gln Met Val Glu His
 660 665 670
 Leu Met Asn Ser Val Met Lys Leu Cys Val Ile Ile Ala Lys Ser Cys
 675 680 685
 Asp Ala Ser Leu Ala Glu Leu Gly Asp Asp Lys Ser Gly Asp Ala Ser
 690 695 700

 Arg Leu Thr Ser Ala Phe Pro Asp Ser Leu Tyr Glu Cys Leu Pro Ala
 705 710 715 720
 Lys Gly Thr Gly Ser Ala Glu Ala Val Leu Gln Asn Ala Tyr Gln Ala
 725 730 735
 Ile His Asn Glu Met Arg Gly Thr Ser Gly Gln Pro Pro Glu Gly Cys
 740 745 750
 Ala Ala Pro Thr Val Ile Val Ser Asn His Asn Leu Thr Asp Thr Val
 755 760 765
 Gln Asn Lys Gln Leu Gln Ala Val Leu Gln Trp Val Ala Ala Ser Glu

 770 775 780
 Leu Asn Val Pro Ile Leu Tyr Phe Ala Gly Asp Asp Glu Gly Ile Gln
 785 790 795 800
 Glu Lys Leu Leu Gln Leu Ser Ala Ala Ala Val Asp Lys Gly Cys Ser
 805 810 815
 Val Gly Glu Val Leu Gln Ser Val Leu Arg Tyr Glu Lys Glu Arg Gln
 820 825 830
 Leu Asn Glu Ala Val Gly Asn Val Thr Pro Leu Gln Leu Leu Asp Trp

835

840

845

Leu Met Val Asn Leu

850

<210> 362

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 1

<400> 362

Asn Ser Leu Gln Lys Gln Leu Gln Ala Val Leu Gln Trp Ile Ala Ala

1 5 10 15

Ser Gln Phe Asn

20

<210> 363

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 2

<400> 363

Ser Gly Asp Glu Arg Ser Asp Glu Ile Val Leu Thr Val Ser Asn Ser

1 5 10 15

Asn Val Glu Glu

20

<210> 364

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 3

<400> 364

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

1 5 10 15

Gln Lys Tyr Lys

20

<210> 365

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 4

<400> 365

Glu Val Glu Ser Thr Pro Met Ile Met Glu Asn Ile Gln Glu Leu Ile

1 5 10 15

Arg Ser Ala Gln

20

<210> 366

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 5

<400> 366

Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Leu Glu Lys Arg Glu Lys Thr Asn Phe Asp

1 5 10 15

Pro Ala Glu Trp

20

<210> 367

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 6

<400> 367

Pro Ser Gln Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro

1 5 10 15

Tyr Leu Pro Ser

20

<210> 368

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 7

<400> 368

Arg Arg Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Glu Gly Met Thr

1 5 10 15

Arg Trp Phe Ser

20

<210> 369

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 8

<400> 369

Met Gln Asp Ile Lys Met Ile Leu Lys Met Val Gln Leu Asp Ser Ile

1 5 10 15

Glu Asp Leu Glu

20

<210> 370

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 9

<400> 370

Ala Asn Ser Val Val Ser Asp Met Met Val Ser Ile Met Lys Thr Leu

1 5 10 15

Lys Ile Gln Val

20

<210> 371

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 10

<400> 371

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

1 5 10 15

Arg Lys Tyr Arg

20

<210> 372

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 11

<400> 372

Glu Thr Ser Tyr Glu Lys Val Ile Asn Tyr Leu Val Met Leu Asn Ala

1 5 10 15

Arg Glu Pro Ile

20

<210> 373

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 12

<400> 373

Asp Val Lys Glu Val Asp Pro Thr Gly His Ser Phe Val Leu Val Thr

1 5 10 15

Ser Leu Gly Leu

20

<210> 374

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> XYZ 13

<400> 374

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

1 5 10 15

Val Ser Trp Arg

20

<210> 375

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 1

<400> 375

Ile Ser Asp Thr Lys Asp Tyr Phe Met Ser Lys Thr Leu Gly Ile Gly

1 5 10 15

Arg Leu Lys Arg

20

<210> 376

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 2

<400> 376

Phe Asp Arg Asn Thr Glu Ser Leu Phe Glu Glu Leu Ser Ser Ala Gly

1 5 10 15

Ser Gly Leu Ile

20

<210> 377

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 3

<400> 377

Ser Gln Lys Met Asp Met Ser Asn Ile Val Leu Met Leu Ile Gln Lys

1 5 10 15

Leu Leu Asn Glu

20

<210> 378

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 4

<400> 378

Ser Ala Val Phe His Glu Arg Tyr Ala Leu Ile Gln His Gln Lys Thr

1 5 10 15

His Lys Asn Glu

20

<210> 379

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 5

<400> 379

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

1 5 10 15

Ser Leu Asn Leu

20

<210> 380

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 6

<400> 380

Glu Asn Ala His Gly Gln Ser Leu Glu Glu Asp Ser Ala Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Asn Phe

20

<210> 381

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 7

<400> 381

Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu Ser Glu Lys Val Pro Pro Asn

1 5 10 15

His Pro Ser Arg

20

<210> 382

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 8

<400> 382

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

1 5 10 15

Asn Thr Met Leu

20

<210> 383

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 9

<400> 383

Val Asp Pro Ala Gln Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu

1 5 10 15

Lys Val Ala Glu

20

<210> 384

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 10

<400> 384

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

1 5 10 15

Asn Ile Glu Lys

20

<210> 385

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 11

<400> 385

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

1 5 10 15

Ile Asp Val Lys

20

<210> 386

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ABC 12

<400> 386

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

1 5 10 15

Leu Val Glu Phe

20

<210> 387

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P1 1

<400> 387

Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser

1 5

<210> 388

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P1 2

<400> 388
Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser Arg
1 5

<210> 389
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CRC-P1 3

<400> 389
Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser Arg Tyr
1 5

<210> 390
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CRC-P1 4

<400> 390
Val Ser Glu Gly Lys Ser Arg Tyr Arg
1 5

<210> 391
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CRC-P1 5

<400> 391
Ser Glu Gly Lys Ser Arg Tyr Arg Ala
1 5

<210> 392
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CRC-P1 6

<400> 392
Glu Gly Lys Ser Arg Tyr Arg Ala Gln

1 5
 <210> 393
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P1 7

<400> 393
 Gly Lys Ser Arg Tyr Arg Ala Gln Arg

1 5
 <210> 394
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P1 8

<400> 394
 Lys Ser Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Phe

1 5
 <210> 395
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P2 1

<400> 395
 Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Thr

1 5
 <210> 396
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P2 2

<400> 396
 Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Thr Ala

1 5

<210> 397

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P2 3

<400> 397

Leu Lys His Lys Ala Arg Thr Ala Lys

1 5

<210> 398

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P2 4

<400> 398

Lys His Lys Ala Arg Thr Ala Lys Lys

1 5

<210> 399

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P2 5

<400> 399

His Lys Ala Arg Thr Ala Lys Lys Val

1 5

<210> 400

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P2 6

<400> 400

Lys Ala Arg Thr Ala Lys Lys Val Arg

1 5

<210> 401

<211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P2 7
 <400> 401
 Ala Arg Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg

1 5
 <210> 402
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P2 8
 <400> 402
 Arg Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala

1 5
 <210> 403
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P3 1
 <400> 403
 Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Asp

1 5
 <210> 404
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P3 2

<400> 404
 Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Asp Glu
 1 5
 <210> 405
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SMQGLKDEK

<400> 405

Ser Met Gln Gly Leu Lys Asp Glu Lys

1 5

<210> 406

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P3 4

<400> 406

Met Gln Gly Leu Lys Asp Glu Lys Val

1 5

<210> 407

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P3 5

<400> 407

Gln Gly Leu Lys Asp Glu Lys Val Ala

1 5

<210> 408

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P3 6

<400> 408

Gly Leu Lys Asp Glu Lys Val Ala Glu

1 5

<210> 409

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P3 7

<400> 409

Leu Lys Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu

1 5

<210> 410

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P3 8

<400> 410

Lys Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu Val

1 5

<210> 411

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P6 1

<400> 411

Leu Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Lys

1 5

<210> 412

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P6 2

<400> 412

Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Lys Asp

1 5

<210> 413

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P6 3

<400> 413

Ala Leu Met Val Gly Leu Lys Asp His

1 5

<210> 414

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P6 4

<400> 414

Leu Met Val Gly Leu Lys Asp His Arg

1 5

<210> 415

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P6 5

<400> 415

Met Val Gly Leu Lys Asp His Arg Ile

1 5

<210> 416

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P6 6

<400> 416

Val Gly Leu Lys Asp His Arg Ile Ser

1 5

<210> 417

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P6 7

<400> 417

Gly Leu Lys Asp His Arg Ile Ser Thr

1 5

<210> 418

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P6 8

<400> 418

Leu Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe

1 5

<210> 419

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P7 1

<400> 419

Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser

1 5

<210> 420

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P7 2

<400> 420

Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser Gly

1 5

<210> 421

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P7 3

<400> 421

Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser Gly Ala

1 5

<210> 422

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P7 4
 <400> 422
 Phe Lys Glu Asn Arg Ser Gly Ala Val
 1 5
 <210> 423
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P7 5
 <400> 423
 Lys Glu Asn Arg Ser Gly Ala Val Met
 1 5
 <210> 424
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P7 6
 <400> 424
 Glu Asn Arg Ser Gly Ala Val Met Ser
 1 5
 <210> 425
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> CRC-P7 7
 <400> 425
 Asn Arg Ser Gly Ala Val Met Ser Glu
 1 5
 <210> 426
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P7 8

<400> 426

Arg Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg

1 5

<210> 427

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P8 1

<400> 427

Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys

1 5

<210> 428

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P8 2

<400> 428

Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys Val

1 5

<210> 429

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P8 3

<400> 429

Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys Val Asn

1 5

<210> 430

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P8 4

<400> 430

Thr Lys Lys Phe Gln Lys Val Asn Phe

1 5

<210> 431

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P8 5

<400> 431

Lys Lys Phe Gln Lys Val Asn Phe Phe

1 5

<210> 432

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P8 6

<400> 432

Lys Phe Gln Lys Val Asn Phe Phe Phe

1 5

<210> 433

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P8 7

<400> 433

Phe Gln Lys Val Asn Phe Phe Phe Glu

1 5

<210> 434

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CRC-P8 8

<400> 434

Gln Lys Val Asn Phe Phe Phe Glu Arg

1 5
 <210> 435
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> BCV900-6-1
 <400> 435

Tyr Ser Ser Asn Ala Tyr His Met Ser Ser Thr Met Lys Pro Asn Phe

1 5 10 15
 Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu Thr Lys Trp Tyr Ser Arg
 20 25 30
 <210> 436
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> BCV900-6-2
 <400> 436

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

1 5 10 15
 Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp
 20 25 30
 <210> 437
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> BCV900-6-3
 <400> 437

Leu Arg Tyr Arg Tyr Thr Leu Asp Asp Leu Tyr Pro Met Met Asn Ser

1 5 10 15
 Asp Tyr Ala Val His Pro Met Ser Pro Val Gly Arg Thr Ser
 20 25 30

<210> 438

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-4

<400> 438

Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser Arg

1 5 10 15

Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu

20 25 30

<210> 439

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-5

<400> 439

Asp Leu Ser Phe Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val Ile Gln Asn

1 5 10 15

Arg Thr Ser Tyr Leu His Ser Pro Phe Ser Thr Gly Arg Ser

20 25 30

<210> 440

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-6

<400> 440

Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg Leu His

1 5 10 15

Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe Leu Pro Lys Arg Leu Gln

20 25 30

<210> 441

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-7

<400> 441

Ser Asp Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 442

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-8

<400> 442

Gly Phe Thr Thr Ser Ile Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu Gln

1 5 10 15

Asp Gly Arg Leu Leu Ser Ser Thr Leu Ser Leu Ser Ser Asn

20 25 30

<210> 443

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-9

<400> 443

Tyr Ser Arg Val Val Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val Asp Asn

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 444

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-10

<400> 444

Ala Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Leu Glu Lys Arg Glu Met
1 5 10 15

Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Met Lys
20 25 30

<210> 445

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-11

<400> 445

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

Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Glu Gly Met Thr
20 25 30

<210> 446

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-12

<400> 446

Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Trp
1 5 10 15

Glu Glu Ala Tyr Thr Phe Glu Gly Ala Arg Tyr Tyr Ile Asn

20 25 30

<210> 447

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-13

<400> 447

Leu Gln Lys Val Gln Phe Glu Lys Val Ser Ala Leu Ala Asp Leu Leu
1 5 10 15

Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu

20 25 30

<210> 448

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-14

<400> 448

Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Asp Phe

1 5 10 15

Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala Glu Leu Val

20 25 30

<210> 449

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BCV900-6-15

<400> 449

Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu Gln Lys Gln

1 5 10 15

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

20 25 30