



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0131998
(43) 공개일자 2016년11월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/16 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01) C07K 14/73 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/16 (2013.01)
A61K 39/0011 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7009027
(22) 출원일자(국제) 2014년09월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년04월05일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2014/052675
(87) 국제공개번호 WO 2015/033140
국제공개일자 2015년03월12일
(30) 우선권주장
1315946.2 2013년09월06일 영국(GB)

(71) 출원인
알티뮌 유케이 리미티드
영국 런던 엔더블유1 0엔에이치 로얄 칼리지 스트리트 2 런던 바이오사이언스 이노베이션 센터
(72) 발명자
조지, 버트랜드, 빅터, 길버트
영국 런던 엔더블유1 0엔에이치 로얄 칼리지 스트리트 2 런던 바이오사이언스 이노베이션 센터
브라운, 칼튼, 브래들리
영국 런던 엔더블유1 0엔에이치 로얄 칼리지 스트리트 2 런던 바이오사이언스 이노베이션 센터
(74) 대리인
유미특허법인

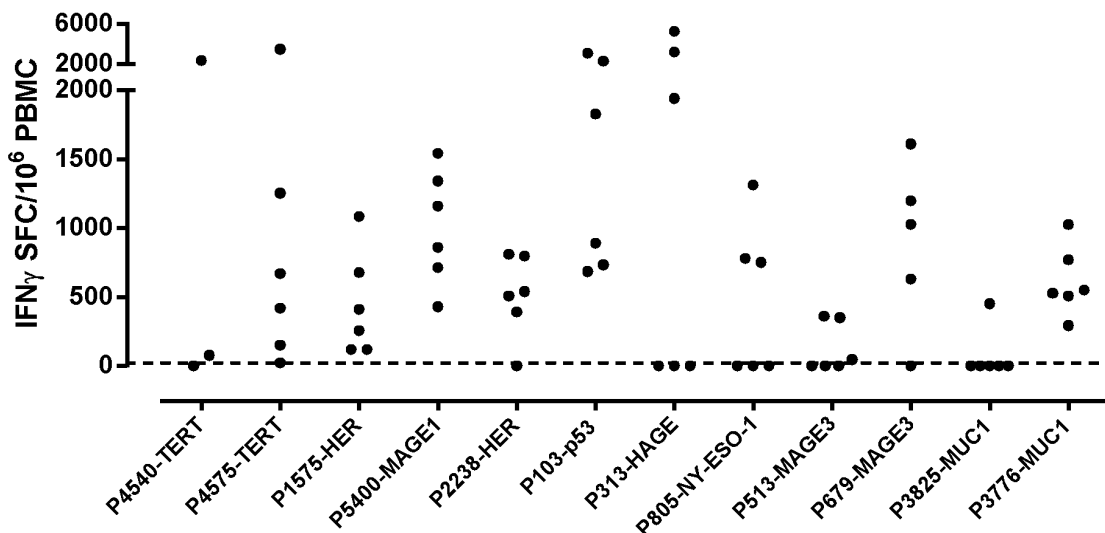
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **종양 백신**

(57) 요약

서열번호 1 내지 40 및 48 중 어느 하나로 나타낸 아미노산 서열 또는 서열번호 1 내지 40 및 48 중 어느 하나로 나타낸 아미노산 서열과 80% 이상의 상동성을 갖는 서열의 20개 이상의 연속적인 아미노산을 포함하는 펩타이드로부터 선택된, 20 내지 60개의 아미노산 길이의 2개 이상의 펩타이드를 포함하고, 상기 각 펩타이드는 1개 이상의 CD8+ T-세포 에피토프 및/또는 1개 이상의 CD4+ T-세포 에피토프를 포함하는 약학적 조성물.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 39/39 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07K 14/70514 (2013.01)

C07K 14/70517 (2013.01)

A61K 2039/57 (2013.01)

A61K 2039/572 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3, 11, 1, 4 내지 7, 9, 10, 13 내지 16, 19 내지 21, 25 내지 27, 30 내지 38 및 48 중 어느 하나로 나타낸 아미노산 서열 또는 서열번호 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3, 11, 1, 4 내지 7, 9, 10, 13 내지 16, 19 내지 21, 25 내지 27, 30 내지 38 및 48 중 어느 하나로 나타낸 아미노산 서열과 80% 이상의 상동성을 갖는 서열의 20개 이상의 연속적인 아미노산을 포함하는 펩타이드로부터 선택된, 20 내지 60개의 아미노산 길이의 2개 이상의 펩타이드를 포함하고, 상기 각 펩타이드는 1개 이상의 CD8+ T-세포 에피토프 및/또는 1개 이상의 CD4+ T-세포 에피토프를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 서열번호 1 내지 40 및 48 중 어느 하나로 나타낸 서열의 30개 이상의 아미노산을 포함하는 하나 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 1개 이상의 CD8+T-세포 에피토프 및 1개 이상의 CD4+T-세포 에피토프를 포함하는 1개 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 7개 이상의 지리적 영역(geographical areas)에서 60% 이상; 6개 이상의 지리적 영역에서 60% 이상; 5개 이상의 지리적 영역에서 80% 이상; 2개 이상의 지리적 영역에서 90% 이상; 및/또는 1개 이상 지리적 영역에서 95% 이상:의 HLA클래스 II 대립 유전자 집단 범위를 갖는 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 5개 이상의 지리적 영역에서 25% 이상; 2개 이상의 지리적 영역에서 30 이상; 및/또는 1개 이상의 지리적 영역에서 60% 이상:의 HLA클래스 I 대립 유전자 집단 범위를 갖는 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 건강한 개체 및/또는 암 환자의 특이적 T 세포 반응을 유도하는 1개 이상의 펩타이드를 포함하고, 바람직하게는 상기 펩타이드가 연령-일치된 건강한 개체의 동일 펩타이드에 대한 특이적 T 세포 반응과 비교하여 암 환자에서 감소된 크기의 특이적 T 세포 반응을 유도할 수 있는 것인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1개 이상의 펩타이드는 서열번호 1 내지 40 및 48 중 어느 하나로 나타낸 서열, 또는 서열번호 1 내지 40 및 48 중 어느 하나로 나타낸 서열의 전체 길이에 대하여 80% 이상의 상동성을 갖는 서열을 포함하는 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1개 이상의 펩타이드는 총 양전하(net positive charge)의 증가 및/또는 펩타이드의 소수성을 감소시키기 위하여 N-말단 및/또는 C- 말단에 하나 또는 그 이상 추가적인 아미노산을 더 포함하는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 MAGE3, MUC1, hTERT, MAGE1, P53, NY-ESO1, HER2/NEU, HAGE, 서바이빈(Survivin), WT1 및 LAGE1에서 선택된 2개 이상의 종양 항원에서 유래된 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 HAGE, MAGE-3, LAGE, NY-ESO-1 및 MAGE-1에서 2개 이상, 또는 MAGE3, MUC1, hTERT 및 MAGE1에서 2개 이상으로부터 유래된 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 2개 이상의 군으로부터 선택된 1개 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물:

- (xi) 서열번호 40으로 나타낸 서열을 포함하는 펩타이드;
- (x) 서열번호 39로 나타낸 서열을 포함하는 펩타이드;
- (i) 서열번호 1 내지 3 및 48 중 어느 하나로 나타낸 서열을 포함하는 펩타이드;
- (vi)서열번호 26내지 29 중 어느 하나로 나타낸 서열을 포함하는 펩타이드; 및
- (iv)서열번호 22내지 23 중 어느 하나로 나타낸 서열을 포함하는 펩타이드.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 조성물은 (xi), (x), (i), (vi) 및 (iv)군 중 3개 이상, 4개 이상 또는 5개 모두로부터 선택된 1개 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 하나에 있어서, 하기 군 중 2개 이상으로부터 선택된 1개 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물:

- (i) 서열번호 1 내지 3 및 48 중 어느 하나로 나타낸 서열을 포함하는 펩타이드;
- (ii) 서열번호 4 내지 7 중 어느 하나로 나타낸 서열을 포함하는 펩타이드;
- (iii) 서열번호 8 내지 20 중 어느 하나로 나타낸 서열을 포함하는 펩타이드; 및
- (iv) 서열번호 21 내지 22 중 어느 하나로 나타낸 서열을 포함하는 펩타이드.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 조성물은 (i) 내지 (iv)군 중 3개 이상 또는 4개 모두로부터 선택된 1개 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서,

- (a)서열번호 40의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 40의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;
- (b) 서열번호 39의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산길이이고 서열번호 39의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;
- (c) 서열번호 29의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 29의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;
- (d) 서열번호 23의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 23의 20개 이상

의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드; 및

(e) 서열번호 2의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 2의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;를 포함하는 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서,

(f) 서열번호 28의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 28의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;

(g) 서열번호 22의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 22의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;

(h) 서열번호 24의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 24의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;

(i) 서열번호 18의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 18의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드; 및

(j) 서열번호 12의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 12의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;로부터 독립적으로 선택된 임의의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 펩타이드를 더 포함하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 조성물은 각 옵션 (a) 내지 (g)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 조성물은 각 옵션 (a) 내지 (j)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옵션 (a) 내지 (j)로부터 선택된 펩타이드는 조성물 내 단일 활성 성분 또는 단일 펩타이드 활성 성분인 것인 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 표 A1에 나타난 서열을 포함하거나 이로 이루어진 1개 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 조성물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 상기 펩타이드 및, 선택적으로 표 A2에 나타난 서열을 포함하거나 이로 이루어진 1개 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 플루오로카본 벡터에 연결된 것인 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 어주빈트를 더 포함하는 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 암의 치료 또는 예방 용도인 것인 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 조성물은 비소 세포 폐암, 유방암, 간암, 뇌암, 위암, 췌장암, 신장암, 난소 암, 골수종 암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 두경부암, 결장 직장암, 신장암, 식도암, 흑색종, 피부 암 및 전립선암의 치료 용도인 것인 조성물.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 조성물은 비소 세포 폐암의 치료 용도인 것인 조성물.

청구항 27

서열번호 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3, 11, 1, 4 내지 7, 9, 10, 13 내지 16, 19 내지 21, 25 내지 27, 30 내지 38 및 48 중 어느 하나로 나타낸 아미노산 서열 또는 서열번호 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3, 11, 1, 4 내지 7, 9, 10, 13 내지 16, 19 내지 21, 25 내지 27, 30 내지 38 및 48 중 어느 하나로 나타낸 아미노산 서열과 80% 이상의 상동성을 갖는 서열의 20개 이상의 연속적인 아미노산을 포함하는 펩타이드로부터 선택된, 20 내지 60개의 아미노산 길이의 2개 이상의 펩타이드를 포함하고, 상기 각 펩타이드는 1개 이상의 CD8+ T-세포 에피토프 및/또는 1개 이상의 CD4+ T-세포 에피토프를 포함하는 펩타이드.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 펩타이드는 7개 이상의 지리적 영역에서 60%이상; 6개 이상의 지리적 영역에서 60% 이상; 5개 이상의 지리적 영역에서 80% 이상; 2개 이상의 지리적 영역에서 90%이상; 및/또는 1개 이상의 지리적 영역에서 95% 이상:의 HLA클래스 II 대립 유전자 집단 범위를 갖는 펩타이드를 포함하는 펩타이드.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 펩타이드는 5개 이상의 지리적 영역에서 25% 이상; 2개 이상의 지리적 영역에서 30 이상; 및/또는 1개 이상의 지리적 영역에서 60% 이상:의 HLA클래스 I 대립 유전자 집단 범위를 갖는 펩타이드를 포함하는 펩타이드.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 건강한 개체 및/또는 암 환자의 특이적 T 세포 반응을 유도할 수 있는 펩타이드.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 건강한 개체 및/또는 암 환자의 특이적 T 세포 반응을 유도하는 1개 이상의 펩타이드를 포함하고, 바람직하게는 상기 펩타이드가 연령-일치된 건강한 개체에서 동일 펩타이드에 대한 특이적 T 세포 반응과 비교하여 암 환자에서 감소된 크기의 특이적 T 세포 반응을 유도할 수 있는 것인 펩타이드.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3, 11, 1, 4 내지 7, 9, 10, 13 내지 16, 19 내지 21, 25 내지 27, 30 내지 38 및 48로 나타낸 서열 중 어느 하나를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 플루오로카본 벡터에 공유 결합으로 연결된 것인 펩타이드.

청구항 34

청구항 제1항 내지 제23항 중 어느 하나에 따른 조성물의 치료적 유효량 또는 청구항 제27항 내지 제32항 중 어느 하나에 따른 펩타이드의 치료적 유효량을 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 또는 예방 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 조성물은 T-조절 세포를 하향-조절하는 면역 조절제; 또는 면역 체크포인트(immune checkpoints)를 차단할 수 있는 제제와 병용하여 투여되는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 면역 조절제는 시클로포스파미드(cyclophosphamide); 또는 상기 제제는 사이토카인 또는 단일 클론 항체인 것인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 단일 클론 항체는 항-PD1 또는 항-CTLA-4 항체인 것인 방법.

청구항 38

암의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한 청구항 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 조성물, 또는 청구항 제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 면역원성 종양 항원 펩타이드-유래 조성물 및 상기 조성물을 이용한 암 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 2008년에 전 세계 모든 사망의 13 %(760 만)를 차지하였고, 지속적으로 증가할 것으로 예상되며, 2030년에는 천삼백만명의 사망이 추정된다. 새로운 치료법 개발에 따른 최근의 상당한 발전에도 불구하고, 여전히 암에 대한 의학적 요구가 크게 충족되지 않으며 암은 선진국의 주요 사망 원인이다.

[0003] 암 치료 프로그램의 주요 목표는 환자를 치료하거나 수명을 연장시키는 것이다. 종양의 진단 및 확산 정도가 규정되면, 가능성을 극대화하기 위하여, 주어진 사회적 환경에서 가장 효과적인 암 치료법에 관하여 결정을 내려야만 한다. 종양이 국소적이고 작은 크기라면 종양 제거는 수술에 의해 이루어질 수 있으나, 인접 조직에 침투하거나 미세 전이에 의해서 다른 지역으로 퍼지는 암의 성향은 종종 이의 효과를 제한한다. 암의 유형 및 단계에 따라, 화학요법 및 방사선 요법이 수명을 연장시키고 환자의 삶의 질을 향상시키는 것으로 입증되었으나, 불행하게도 정상 세포에 부정적인 효과를 줄 수 있다. 티로신 키나제 저해제 또는 최근 승인된 단일클론 항체와 같은 작은 분자에 기초한 많은 표적 치료는 발암, 및 종양 성장 및 질병 진행에 필요한 특이적 표적 분자를 방해하여 암세포의 성장을 차단하는 약물의 한 종류를 나타낸다.

[0004] 표적 암 치료는 현재 치료법보다 더 효과적이고, 정상 세포에 덜 해로운 것으로 기대되지만, 저항성의 발달 및 일반 집단에서 종양 반응의 결여와 같은 중요한 한계에 역시 직면하고 있다. T-세포 반응 증진을 목표로 하는 암에 대한 치료적 백신 접종은 현재 암 연구 분야에서 선두적인 주요 표적 접근 중 하나이다. 암 백신의 기본 전제는 질병에 원인이 되는 악성 종양 세포를 공격하는 환자의 면역 시스템을 자극하는 것이다. 치료적 백신은 2개의 주요 타입이 있다: 환자-특이적(환자 자신의 세포 또는 종양 중 하나에서 생성된) 및 백신이 특이적 종양-항원에 대하여 생체 내 면역 반응을 유도하는 환자-비특이적 타입. 모든 다른 표준 양상(수술, 화학적 요법, 방사선 요법 및 수동적 표적 치료)과 비교하여 효과적인 종양에 대한 백신-기반 면역 반응은 종양의 치료 또는 지속적 저항(즉, 면역 감시) 하에 질병 진행, 종양 재발을 늦추거나 생존 연장을 유지시키는 잠재성을 갖는 유일한 암 치료법이다. T-세포 면역을 자극하는 효과적인 암 백신을 달성하기 위해 수많은 전략이 시도되고 개발되나, 지금까지, 오직 하나의 치료적 백신(프로벤지, Provenge)만이 전립선 암에 대하여 FDA (2010년) 및 EU (2013년)에서 승인되었다.

[0005] 암에 대한 치료적 백신의 개발은 여러 도전을 포함한다. 암 치료의 기본적인 요건은 강한 면역 반응 특히 종양을 제어 및/또는 제거하기 위한 종양 항원을 표적하는 세포-매개 면역 반응을 생성하는 것이다. 매우 많은 종양 항원이 지금까지 확인되었고, 이중 일부는 면역학적 활성으로 기술되지만, 이들 중 대부분은 발현이 매우 제한

적이므로 광범위한 임상적 활용을 허가할 수 없다는 것이 현재 입증되었다.

[0006] 게다가, 종양 항원의 발현은 환자, 종양의 종류, 질병의 단계와 치료간에 다를 수 있다. 따라서, 단일 항원은 주어진 용법에서 모든 종양에 대하여 적절할 수 없다. 또한, 백신화를 통한 면역 반응의 유도는 개개의 유전적 배경 특히 인간 백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen (HLA)) 시스템에 의하여 조절된다고 알려져 있다.

[0007] 펩타이드-기반 암 백신은 이것이 항원의 최소 면역원성 영역으로 만든 제제이기 때문에, 악성 T-세포에 대한 면역 시스템을 양극화하는 가장 특이적인 방법을 나타낸다. 강력한 이론적 근거, 유망한 전임상 결과 및 항원-특이적 면역 반응의 잦은 유도에도 불구하고, 펩타이드-기반 암 백신은 임상 환경에서 상대적으로 부족한 결과를 나타냈다.

[0008] 이러한 전략의 대부분은 최소의 T 세포 에피토프에 상응하는 짧은 펩타이드를 제공하는데 중점을 두고 있다. 짧은 펩타이드는 전문적 항원-제시 세포(APC)가 아닌 세포의 MHC 분자와 직접적으로 결합하므로, 잠재적으로 내성 또는 아네르기(anergy)를 유도한다. 또한, 짧은 펩타이드는 넓은 집단 범위의 달성과 관련하여 강한 제한을 나타내는 HLA 분자에 의해서 강하게 제한된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 짧은 최소한의 에피토프를 포함하는 긴 펩타이드(약 35-머)를 기반으로 하는 신규한 암 백신을 제공한다. 상기 펩타이드는 최소한의 에피토프로 이루어진 펩타이드보다 더 효과적인 면역원이다. 본 발명의 상기 펩타이드는 엑소펩티다제-매개 분해로부터 그들을 보호할 수 있는 삼차구조를 가지며, HLA에 직접적으로 제시되기에는 너무 길다: 그러므로 전문적 APC에 내재화되고, 제시를 위해 처리되어야 한다. 본 발명의 상기 펩타이드는 하나 이상의 CD8+ T-세포(HLA 클래스 I) 및 하나 이상의 CD4+ T-세포(HLA 클래스 II) 에피토프를 각각 포함한다.

[0010] 짧은 펩타이드와는 달리, 이러한 긴 펩타이드는 마우스에서 반복 백신접종으로 현저하게 촉진되는 기억 CD8⁺ T-세포 반응을 유도하며, 실질적으로 짧은 펩타이드 백신접종과 비교하여 개선된 종양 제어를 유도한다. 긴 펩타이드 내 에피토프와 반응하는 CD4+ 도움 T-세포의 유도는 또한 장기간 T-세포 기억을 위해 필요하다. 상기 백신, 및 바람직하게는 백신 내 각 펩타이드는 상이한 HLA 특성(backgrounds)을 가진 각각의 CD8+ 및 CD4+ T-세포 반응을 활성화하는 에피토프를 포함한다. 따라서, 본 발명의 백신은 광범위한 집단 범위를 가지며, 종양 항원에 대하여 지속적인 면역 반응을 유도한다.

[0011] 따라서, 본 발명은 서열번호 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3, 11, 1, 4 내지 7, 9, 10, 13 내지 16, 19 내지 21, 25 내지 27, 30 내지 38 및 48 중 어느 하나로 나타낸 아미노산 서열 또는 상기 서열 중 어느 하나로 나타낸 서열과 80% 이상의 상동성을 갖는 서열의 20개 이상의 연속적인 아미노산을 포함하는 펩타이드로부터 선택된 20 내지 60개의 아미노산 길이의 2개 이상의 펩타이드를 포함하고, 상기 각 펩타이드는 1개 이상의 CD8+ T-세포 에피토프 및/또는 1개 이상의 CD4+ T-세포 에피토프를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0012] 상기 조성물은 서열번호 1 내지 40 및 48 중 어느 하나로 나타낸 서열의 30개 이상의 아미노산을 포함하는 하나 이상의 펩타이드를 포함할 수 있다.

[0013] 상기 조성물은 바람직하게는 7개 이상의 지리적 영역에서 60% 이상; 6개 이상의 지리적 영역에서 60% 이상; 5개 이상의 지리적 영역에서 80% 이상; 2개 이상의 지리적 영역에서 90% 이상; 및/또는 1개 이상 지리적 영역에서 95% 이상:의 HLA클래스 II 대립 유전자 집단 범위를 갖는 하나 이상의 펩타이드 및/또는 5개 이상의 지리적 영역에서 25% 이상; 2개 이상의 지리적 영역에서 30 이상; 및/또는 1개 이상의 지리적 영역에서 60% 이상:의 HLA 클래스 I 대립 유전자 집단 범위를 갖는 하나 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물이다.

[0014] 상기 조성물은 바람직하게는 건강한 개체 및/또는 암 환자의 특이적 T 세포 반응을 유도하는 1개 이상의 펩타이드를 포함한다.

[0015] 1개 이상의 펩타이드는 서열번호 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3, 11, 1, 4 내지 7, 9, 10, 13 내지 16, 19 내지 21, 25 내지 27, 30 내지 38 및 48로 나타낸 어느 하나의 서열, 또는 상기 서열번호로 나타낸 어느 하나의 서열에 대한 80%이상의 상동성을 갖는 서열: 이의 전체 길이에 따른 서열을 포함할 수 있다. 하나 또는 그 이상의 펩타이드는 총 양전하(net positive charge)의 증가 및/또는 펩타이드의 소수성을 감소시키기 위하여 N-말단 및/또는 C- 말단에 하나 또는 그 이상의 추가적인 아미노산을 포함할 수 있다. 상기 조성물

은 MAGE3, MUC1, hTERT, MAGE1, P53, NY-ESO1, HER2/NEU, HAGE, 서바이빈(Survivin), WT1 및 LAGE1에서 2개 이상, 예컨대 3개, 4개, 또는 그 이상, 바람직하게는 MAGE3, MUC1, hTERT 및 MAGE1에서 2개 이상, 3개 또는 이들 모두로부터 유래된 펩타이드를 포함할 수 있다.

[0016] 상기 조성물은 바람직하게는 표 A1에 나타난 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 1개 이상의 펩타이드를 포함한다. 상기 조성물은 2 내지 14개의 상기 펩타이드, 및 선택적으로 표 A2에 나타난 서열을 포함하거나 이로 이루어진 1개 이상의 펩타이드를 포함할 수 있다.

[0017] 본 발명의 조성물의 펩타이드는 플루오로카본 벡터에 연결될 수 있다. 상기 조성물은 어주번트를 더 포함할 수 있다.

[0018] 본 발명은 암의 치료 또는 예방 용도 발명이고, 바람직하게는, 비소 세포 폐암, 유방암, 간암, 뇌암, 위암, 췌장암, 신장암, 난소암, 골수종암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 두경부암, 결장 직장암, 신장암, 식도암, 흑색종, 피부암 및 전립선 암의 치료 용도인 조성물을 제공한다.

[0019] 암의 치료 또는 예방 방법에 있어서, 상기 방법은 본 발명에 따른 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계;를 포함하는 방법이며, 암의 치료 또는 예방용 약제의 제조에 있어서 본 발명에 따른 조성물의 용도가 또한 제공된다.

[0020] 또한, 본 발명은 서열번호 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3, 11, 1, 4 내지 7, 9, 10, 13 내지 16, 19 내지 21, 25 내지 27, 30 내지 38 및 48 중 어느 하나로 나타난 아미노산 서열의 20개 이상의 연속적 아미노산의 서열 또는 상기 서열번호로 나타난 어느 하나의 서열에 대해 80%이상의 상동성을 갖는 서열을 포함하는 펩타이드로부터 선택되는 20개 내지 60개의 아미노산 길이의 2개 이상의 펩타이드를 포함하며, 상기 각 펩타이드는 1개 이상의 CD4+ T-세포 에피토프 및/또는 1개 이상의 CD4+ T-세포 에피토프를 포함하는 펩타이드를 제공한다. 상기 펩타이드는 바람직하게는 7개 이상의 지리적 영역에서 60%이상; 6개 이상의 지리적 영역에서 60% 이상; 5개 이상의 지리적 영역에서 80% 이상; 2개 이상의 지리적 영역에서 90%이상; 및/또는 1개 이상의 지리적 영역에서 95% 이상;의 HLA 클래스 II 대립 유전자 집단 범위 및/또는 5개 이상의 지리적 영역에서 25% 이상; 2개 이상의 지리적 영역에서 30 이상; 및/또는 1개 이상의 지리적 영역에서 60% 이상;의 HLA 클래스 I 대립 유전자 집단 범위를 갖는다.

[0021] 상기 펩타이드는 바람직하게는 건강한 개체 및/또는 암 환자의 T 세포에 의해 인식된다.

[0022] 상기 펩타이드는 서열번호 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3, 11, 1, 4 내지 7, 9, 10, 13 내지 16, 19 내지 21, 25 내지 27, 30 내지 38 및 48로 나타난 서열 중 어느 하나를 포함하고, 필수적으로 이루어지거나 또는 이루어질 수 있다.

[0023] 상기 펩타이드는 플루오로카본 벡터에 공유 결합으로 연결될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 건강한 개체에서 IFN- γ ELISpot로 측정된 개체의 펩타이드에 대한 특이적 T 세포 반응을 나타낸다.

도 2는 비소 세포 폐암(NSCLC, n=68)을 갖는 개체 유래의 PBMC 내 IFN- γ 스팟 형성 세포(SFC)의 빈도를 나타낸다. 도는 펩타이드 항원(단독 배양 배지의 상기 반응)에 대한 백만 PBMC 당 SFC 반응의 평균을 나타낸다. *음성 대조군 펩타이드. TNTC -스팟이 너무 많아 셀 수 없다(6000 SFC/백만의 최대 반응 할당).

도 3은 건강한 개체(n=40)유래의 PBMC 내 IFN- γ 스팟 형성 세포(SFC)의 빈도를 나타낸다. 도는 펩타이드 항원(단독 배양 배지의 상기 반응)에 대한 백만 PBMC 당 SFC 반응의 평균을 나타낸다. *음성 대조군 펩타이드. TNTC -스팟이 너무 많아 셀 수 없다(6000 SFC/백만의 최대 반응 할당).

도 4는 펩타이드 항원에 대한 반응에 있어서 IFN- γ ELISpot 검사에서 NSCLC 환자 유래의 반응자의 빈도를 나타낸다. 반응자 빈도는 500 SFC/백만 보다 펩타이드 반응이 더 많은 환자의 퍼센트로 계산되었다.

도 5는 펩타이드 항원에 대한 반응에 있어서 IFN- γ ELISpot 검사에서 건강한 개체 유래의 반응자 빈도를 나타낸다. 반응자 빈도는 500 SFC/백만 보다 펩타이드 반응이 더 많은 환자의 퍼센트로 계산되었다.

도 6은 건강한 개체(n=40) 또는 비소 세포 폐암(NSCLC)환자(n=68) 유래의 PBMC 내 IFN- γ 스팟 형성 세포(SFC)의 빈도를 나타낸다. 도는 펩타이드 항원 자극 후 SFCs의 평균 수를 나타낸다. 오차 막대는 사분 범위(interquartile range)를 나타낸다. SFC의 수를 Mann-Whitney unpaired test를 이용하여 건강한 개체 vs.

NSCLC를 비교하였다. *P<0.05, **P<0.01.

도 7은 건강한 개체(n=40) 또는 비소 세포 폐암(NSCLC)환자(n=68) 유래 PBMC 내 IFN- γ 스팟 형성 세포(SFC)의 스팟 강도를 나타낸다. 도는 펩타이드 항원 자극 후 평균 IFN- γ 스팟 강도를 나타낸다. 스팟 강도는 웰 당 모든 전경 개체(foreground objects)의 퍼센트로 측정하였다. 오차 막대는 사분 범위(interquartile range)를 나타내고, 점선은 완전 배지 단독으로 자극된 웰의 스팟 강도를 나타낸다(음성 대조군 검정). 스팟 강도는 Mann-Whitney unpaired test를 이용하여 건강한 개체 vs. NSCLC를 비교하였다. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

도 8은 펩타이드 항원으로 자극 후(배양 1) NSCLC 개체(n=7) 유래의 PBMC 내 CD4+ 및 CD8+ T세포 사이토카인 생산을 나타낸다. 결과는 사이토카인-생산 세포로, 부모 CD3/CD4 또는 CD3/CD8 T 세포 집단의 백분율로 표현되었다. 칼럼 내 분리된 섹션은 배양 내 각 개체 펩타이드 항원에 의한 기여도를 나타낸다.

도 9는 펩타이드 항원으로 자극 후(배양 2) NSCLC 개체(n=10) 유래의 PBMC 내 CD4+ 및 CD8+ T세포 사이토카인 생산을 나타낸다. 결과는 사이토카인-생산 세포로, 부모 CD3/CD4 또는 CD3/CD8 T 세포 집단의 백분율로 표현되었다.

도 10은 펩타이드 항원으로 자극 후(배양 3) NSCLC 개체(n=8) 유래의 PBMC 내 CD4+ 및 CD8+ T세포 사이토카인 생산을 나타낸다. 결과는 사이토카인-생산 세포로, 부모 CD3/CD4 또는 CD3/CD8 T 세포 집단의 백분율로 표현되었다. 칼럼 내 분리된 섹션은 배양 내 각 개체 펩타이드 항원에 의한 기여도를 나타낸다.

도 11은 단일 펩타이드 항원((A) 배양 4, (B) 배양 5) 대 펩타이드 항원의 혼합물(도의 두 부분에 대한 배양 3)로 자극 후 NSCLC 개체 유래의 PBMC 내 CD4+ 및 CD8+ T세포 사이토카인 생산을 나타낸다. 결과는 사이토카인-생산 세포로, 부모 CD4 또는 CD3/CD8 T 세포 집단의 백분율로 표현되었다.

서열목록의 간단한 설명

서열번호: 1 내지 3은 MAGE3 펩타이드 P513, P550 및 P679의 각 아미노산 서열이다.

서열번호: 4 내지 7은 MUC1 펩타이드 P2753, P3825, P3776 및 P3698의 각 아미노산 서열이다.

서열번호: 8 내지 21은 hTERT 펩타이드 P4020, P4121, P4345, P4616, P4650, P4862, P5075, P4373, P4453, P4540, P4575, P4695, P4759 및 P4939의 각 아미노산 서열이다.

서열번호: 22 내지 23는 MAGE1 펩타이드 P5400 및 P5232의 각 아미노산 서열이다.

서열번호: 25 내지 27는 P53 펩타이드 P103, P154, P205 의 P262의 각 아미노산 서열이다.

서열번호: 28 및 29는 NY-ESO-1 펩타이드 P805 및 P830의 각 아미노산 서열이다.

서열번호: 30는 서바이빈(Survivin) 펩타이드 P991의 아미노산 서열이다.

서열번호: 31는 WT1 펩타이드 P1331의 아미노산 서열이다.

서열번호: 32 내지 38은 HER2 펩타이드 P1575, P1632, P1930, P2200, P2238, P2262 및 P2316의 각 아미노산 서열이다.

서열번호: 39는 LAGE1 펩타이드, P5525의 아미노산 서열이다.

서열번호: 40는 HAGE 펩타이드, P-HAGE의 아미노산 서열이다.

서열번호: 41 및 42는 LAGE 펩타이드, P5449 및 P5566의 각 아미노산 서열이다.

서열번호: 43은 MUC1 펩타이드 P3150의 아미노산 서열이다.

서열번호: 44 및 45는 HER 펩타이드 P1692 및 P2380의 각 아미노산 서열이다.

서열번호: 46은 NY-ESO1 펩타이드 P750의 아미노산 서열이다.

서열번호: 47은 P53 펩타이드 P75의 아미노산 서열이다.

서열번호: 48은 MAGE3 펩타이드, P590의 아미노산 서열이다.

서열번호: 49 내지 158은 아넥스 B로 나타난 펩타이드의 아미노산이다. 실시예 3에 설명된 바와 같이, 아넥스 B에 나타난 3 내지 5 오버랩핑 펩타이드의 각 풀(pool)은 본 발명에 설명된 바와 같이 더 긴 펩타이드에 상응한

다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 기재된 방법의 상이한 적용은 당 업계의 특정 요구에 맞추어 질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 용어는 단지 본 발명의 특정한 구현예를 설명하기 위한 것이며, 제한 해석해서는 안되는 것으로 또한 이해되어야 한다.
- [0026] 또한 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된, 단수 "a", "an", 및 "the"는 명백한 다른 지시가 없는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 그러므로, 예를 들어, "항체(an antibody)"의 경우 "항체들(antibodies)"을 포함하고, "항원(an antigen)"의 경우 두 개 또는 그 이상 이러한 항원을 포함하며, "개체(a subject)"의 경우 두 개 또는 그 이상의 개체, 기타 등등을 포함한다.
- [0027] 본원에서 사용되는 "펩타이드"는 2개 또는 그 이상의 서브유닛 아미노산, 아미노산 유사체, 또는 다른 펩타이드 모방체(peptidomimetics)의 화합물을 지칭하는 이의 넓은 의미로 사용된다. 용어 "펩타이드"는 따라서 짧은 펩타이드 서열 및 또한 긴 폴리펩타이드 및 단백질을 포함한다. 본원에서 사용된, 용어 "아미노산"은 천연 및/또는 비천연 또는 글리신 및 D 또는 L 광학 이성질체, 및 아미노산 유사체 및 펩타이드 모방체 모두를 포함하는 합성 아미노산 중 하나를 지칭한다.
- [0028] "치료적 유효량"의 물질은, 상태를 겪는 환자에게 투여되는 주어진 물질을 의미하고, 치료, 상태 또는 하나 또는 그 이상의 증상을 감소시키거나 부분적으로 정지시키기에 충분한 양이다. 상기 치료적 치료는 질병 증상의 심각성의 감소, 또는 비-증상의 빈도 또는 기간의 증가를 야기할 수 있다.
- [0029] 주어진 목적 및 주어진 약제에 대한 유효량은 질병 또는 부상의 심각성뿐만 아니라 환자의 몸무게 및 일반적인 상태에 따라 결정될 수 있다. 본원에서 사용된, 용어 "환자"는 일반적으로 모든 포유 동물, 바람직하게는 인간을 포함한다.
- [0030] 본원에 인용된 모든 출판물, 특허 및 특허 출원은, 이전 또는 이후이든, 참고문헌으로서 인용된다.
- [0031] **펩타이드 조성물**
- [0032] 본 발명은 집단 범위에 대하여 광범위한 적용 가능성을 갖는 다중 에피토프 CD4+ 및 CD8+ T-세포 면역반응을 유도할 수 있는 광범위한 면역원성 펩타이드 서열을 포함하는 조성물을 제공한다. 상기 펩타이드는 오직 상기 조성물 내에서만 활성 성분일 수 있다. 상기 조성물은 특정한 종양의 종류에 맞춰질 수 있고 또는 광범위한 종양 범위를 가질 수 있다.
- [0033] 본 발명은 20 내지 60개 길이의 아미노산으로부터 하나 이상의 펩타이드를 포함하며, 여기서 상기 펩타이드는 종양 항원의 하나 이상의 20개 연속적인 아미노산 단편을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 펩타이드는 서열번호: 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3, 11, 1, 4 내지 7, 9, 10, 13 내지 16, 19 내지 21, 25 내지 27, 30 내지 38 및 48(이것은 서열번호 1 내지 40 및 48임)중 어느 하나로 나타낸 아미노산 서열 중 하나의 20개 이상의 연속적 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드로부터 특징적으로 선택된 펩타이드이다. 상기 펩타이드는 하나 이상의 CD8+ T-세포(HLA 클래스 I) 에피토프 및/또는 하나 이상의 CD4+ T-세포(HLA 클래스 I) 에피토프를 포함한다. 상기 펩타이드는 반응을, 특징적으로 T 세포 반응을, 생체 외 검정에서 하나 이상의 암 환자 및/또는 하나 이상의 건강한 개체 유래의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 도출한다. 특히 바람직한 펩타이드는 20 내지 60개 아미노산 길이이고, 서열번호: 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3 및 11(표 A1의 서열이다)중 어느 하나로 나타낸 아미노산 서열의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함한다.
- [0034] 상기 조성물은 상기 정의된 특성을 갖는 복수의 펩타이드를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 2개 이상의 상이한 인종의 개체 및/또는 상이한 종양 종류를 나타내는 2개 이상의 개체에서 면역 반응을 유도할 수 있다.
- [0035] **펩타이드 서열**
- [0036] 본 발명의 조성물은 20개 이상의 연속적인 아미노산, 예를 들어 서열번호: 1 내지 40 및 48 서열 중 어느 하나 유래의 25, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35개 이상을 포함하는 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 포함할 수 있다. 본 발명의 바람직한 펩타이드는 서열번호:1 내지 40 및 48 중 어느 하나의 서열을 포함, 필수적으로 구성 또는 구성하는 것이다. 특히 바람직한 펩타이드는 서열번호:40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3 및 11(표 A1의 서열이다) 중 어느 하나의 서열을 포함, 필수적으로 구성 또는 구성하는 것이다.
- [0037] 또한 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 펩타이드는 서열번호:1 내지 40 및 48 중 어느 하나로 나타낸 서열 중

하나의 내부에 하나 이상, 예컨대 2, 3, 4개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실, 바람직하게는 치환을 포함하는 서열을 포함하는 펩타이드이다. 연속적인 서열 내부의 1, 2, 3개 또는 그 이상의 아미노산이 치환될 수 있다. 특정한 서열을 내부의 치환은 시스테인 잔기를 제거하기 위한 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 시스테인 잔기는 세린 잔기에 의해 치환될 수 있다.

[0038] 일반적으로 상기 펩타이드는 서열번호: 1 내지 40 및 48 중 어느 하나 내부의 15 또는 20개 이상, 예를 들어 25, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40개인 내부의 연속적인 아미노산, 또는 서열번호: 1 내지 40 및 48로 나타낸 서열 중 어느 하나의 전체 길이에 대하여 80% 이상, 예를 들어 85%, 90%, 95% 또는 98% 이상의 서열 상동성을 가질 수 있다(예를 들어, 생명 공학 정보를 위한 국립 센터 (blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi)에서 제공하는 BLAST 프로그램을 사용하여 결정).

[0039] 상기 펩타이드는 전체 길이가 60개의 아미노산을 초과하지 않도록 제공된 추가 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 펩타이드는 서열번호: 1 내지 40 및 48 중 하나로 나타낸 서열 중 하나 유래의 20개 이상, 예를 들어 25, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35개의 연속적인 아미노산을 포함할 수 있으며, 20 또는 25개 아미노산에서 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55 또는 60개의 아미노산까지의 길이를 가질 수 있다.

[0040] 따라서, 상기 펩타이드는 일반적으로 20 내지 60개의 아미노산, 예를 들면 25 내지 50개의 아미노산, 바람직하게는 30 내지 40개의 아미노산, 예를 들어, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 또는 45 아미노산의 길이를 갖는다.

[0041] 상기 펩타이드는 추가적인 짧은 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 상기 추가적인 서열은 펩타이드의 조제 또는 제제를 용이하게 하며, 상기 펩타이드의 안정성을 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 상기 펩타이드는 펩타이드의 총 양전하(net positive charge)의 증가 및/또는 펩타이드의 소수성을 감소시키기 위하여 일반적으로 N-말단 및/또는 C- 말단에 하나 또는 그 이상의 추가적인 아미노산을 포함할 수 있다. 상기 총 양전하는 증가될 수 있고, 상기 펩타이드는 7과 동일하거나 이를 초과하는 등전점을 가질 수 있다.

[0042] 본 발명의 일 구현예에서, 하나 또는 그 이상, 예를 들면 2개 또는 3개의 양전하 아미노산(아르기닌 및/또는 리신)은 조성물 내 하나 또는 그 이상의 펩타이드에 N- 및/또는 C-말단에 첨가된다. 예를 들어, 3개 리신 잔기는 하나 또는 그 이상의 펩타이드의 N- 및/또는 C-말단에 첨가될 수 있다. 양 전하 아미노산은 65% 이상의 전반적인 소수성, 0 보다 낮은 총 전하를 갖고 및/또는 소수성 아미노산의 클러스터를 포함하는 펩타이드의 말단에 일반적으로 부착된다.

[0043] 상기 펩타이드는 중앙 항원에 존재하지 않는 하나 또는 그 이상의 에피토프를 포함할 수 있다. 이러한 하나의 예는 불규칙 T 도움 에피토프가 공통서열에 공유 결합으로 연결된(선택적으로 폴리펩타이드 링커 또는 스페이서를 통하여) 융합 펩타이드의 용도이다. 예를 들어, 상기 불규칙 T 도움 에피토프는 PADRE 펩타이드, 파상풍 독소이드(tetanus toxoid) 펩타이드(830-843) 또는 인플루엔자 헤마글루티닌, HA(307-319)일 수 있다.

[0044] 펩타이드가 플루오로카본에 연결된 경우, 예를 들어, 미셀(micelles)의 형성을 통하여 플루오로카본-펩타이드 구조물의 용해성을 증진시키기 위하여, 상기 펩타이드의 말단, 예를 들면 플루오로카본에 접합되지 않은 말단, 또는 다른 부착은 변경될 수 있으며, 구조물의 대규모 합성을 용이하게 하기 위해, 펩타이드의 N- 및/또는 C-말단 아미노산 잔기는 변형될 수 있다. 원하는 펩타이드가 펩티다아제에 의한 절단에 특히 민감할 때, 일반적인 펩타이드 결합은 비 분해성 펩타이드 유사체로 대체될 수 있다. 이러한 결합 및 합성 방법은 당 업계에 잘 알려져 있다.

[0045] 상기 펩타이드는 천연 펩타이드일 수 있다. 상기 천연 펩타이드는 자유로운 또는 변형된 말단을 가질 수 있다. 상기 펩타이드는 반감기 또는 투여 부위에서의 지속성과 같은, 생체 내 펩타이드의 수명 증진을 위하여 또는 항원-제시 세포에 대한 펩타이드에 대하여 직접적으로 변형될 수 있다. 예를 들어, 면역원성 펩타이드는 하나 또는 그 이상의 비-천연적으로 발생한 아미노산 및/또는 인접 아미노산을 공유 결합하기 위한 비-천연적으로 발생한 공유 결합을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 비-표준, 비-천연적으로 발생한 아미노산은 면역원성 펩타이드에 또한 포함될 수 있으며, HLA 분자와 상호 작용하는 펩타이드의 기능을 방해하지 않으며, 천연 서열을 인식하는 T-세포와 교차-반응을 유지한다. 비-천연적 아미노산은 프로테아제 또는 화학적 안정성에 대한 펩타이드 저항성을 개선하는데 사용될 수 있다. 비-천연적 아미노산의 예로는 D-아미노산 및 시스테인 변형을 포함한다.

[0046] 상기 펩타이드는 담체, 예를 들어 단백질 담체 또는 전달 벡터와 결합될 수 있다. 적합한 전달 벡터는 리포펩타이드, 예를 들어 지방 아실(acyl) 체인, 예를 들어, 모노팔미토일 체인, 비로솜, 리포솜 및 세포 투과 펩타이드, 예를 들어 페너트라틴(penetratin), TAT(transactivator of transcription)를 포함한다.

- [0047] 본 발명의 하나 또는 그 이상, 및 바람직하게는 모든 조성물 내 펩타이드는 바람직하게는 플루오로카본 백터에 공유 결합하여 연결된다.
- [0048] 펩타이드의 조합
- [0049] 본 발명의 조성물은 복수의 펩타이드를 포함할 수 있다. 따라서, 상기 조성물은 2개 이상, 예를 들어 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 이상, 또는 그 이상의 펩타이드를 포함할 수 있고, 서열번호: 1 내지 40 및 48 중 어느 하나로 나타낸 아미노산 서열로 각각 구성하거나, 필수적으로 구성되거나 또는 포함할 수 있다. 상기 각 펩타이드는 20 내지 60개의 아미노산 길이일 수 있고, 서열번호: 1 내지 40 및 48 중 어느 하나로 나타낸 20개의 연속적인 아미노산의 서열을 포함할 수 있다. 다른 서열을 갖는 추가적인 서열이 상기 조성물에 존재할 수 있다. 하나 또는 그 이상의 펩타이드는 치환된 펩타이드의 20개 이상의 연속적 아미노산을 갖는 펩타이드 또는 전체 길이에 걸친 치환된 펩타이드의 아미노산 서열에 80%이상의 상동성을 갖는 펩타이드로 치환될 수 있다.
- [0050] 상기 조성물은 서열번호: 1 내지 40 및 48 중 하나로 나타낸 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 펩타이드로부터 선택된 2개 이상, 예를 들어 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개 또는 14개 펩타이드를 포함할 수 있다. 서열번호: 1 내지 40 및 48 중 어느 하나의 서열을 포함하는 하나 또는 그 이상의 펩타이드는:상기 서열번호: 1 내지 40 및 48의 서열 이외에도 2개, 3개 또는 4개의 N- 및/또는 C-말단 리신 잔기를 포함할 수 있다.
- [0051] 상기 조성물은 바람직하게는 서열번호: 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3 및 11(표 A1에 나타낸 서열이다) 중 어느 하나로 나타낸 서열을 포함하는 펩타이드를 2개 이상, 예를 들어 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개 또는 14개, 또는 서열번호: 1, 3, 5, 6, 17, 18, 22, 23, 24, 28, 32, 36 및 40 중 어느 하나로 나타낸 서열을 포함하는 펩타이드를 2개 이상, 예를 들어 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개 또는 14개 포함할 수 있다.
- [0052] 본 발명의 조성물에서, 복수의 펩타이드는 동일한 종양과 관련된 항원으로부터 유래될 수 있다. 다른 면에서, 상기 복수의 펩타이드는 2개 또는 그 이상, 예를 들어, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 11개의 상이한 종양 항원에서 유래될 수 있다. 상기 복수의 종양 항체로부터 유래된 펩타이드를 포함하는 조성물은 단일 종양 항원 중 하나에서 유래된 펩타이드를 하나 또는 그 이상을 가질 수 있다.
- [0053] 예를 들어, 상기 조성물은 하기 군의 하나 또는 그 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상 또는 모두로부터 선택된 펩타이드의 20개 이상의 연속적 아미노산을 포함하는 20 내지 60개의 아미노산의 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 포함할 수 있다:
- [0054] (i) 서열번호: 1 내지 3 및 48로 나타낸 MAGE3 펩타이드;
- [0055] (ii) 서열번호: 4 내지 7로 나타낸 MUC1 펩타이드;
- [0056] (iii) 서열번호: 8 내지 21로 나타낸 hTERT 펩타이드;
- [0057] (iv) 서열번호: 22 내지 23으로 나타낸 MAGE1 펩타이드.
- [0058] (v) 서열번호: 24 내지 23으로 나타낸 P53 펩타이드;
- [0059] (vi) 서열번호: 26 내지 29로 나타낸 NY-ESO-1 펩타이드;
- [0060] (vii) 서열번호: 30으로 나타낸 서바이빈(Survivin) 펩타이드;
- [0061] (viii) 서열번호: 31로 나타낸 WT1 펩타이드;
- [0062] (ix) 서열번호: 32 내지 38로 나타낸 HER2 펩타이드;
- [0063] (x) 서열번호: 39로 나타낸 LAGE1 펩타이드; 및
- [0064] (xi) 서열번호: 40로 나타낸 HAGE 펩타이드.
- [0065] 상기 조성물은 상기 전술된 (i) 내지 (iv)군의 2개, 3개 또는 모든 펩타이드 중 하나의 20개 이상의 연속적 아미노산 서열을 포함하는 20 내지 60개의 아미노산으로부터 한개 이상의 펩타이드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 상기 전술한 (i)군 펩타이드의 20개 이상의 연속적 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 및 상기 전술한 (ii)군의 펩타이드, (iii)군 펩타이드 또는 (iv)군 펩타이드의 20개 이상의 연속적 아미노산 서열을 포함

하는 펩타이드를 포함할 수 있다. 또 다른 면에서, 본 발명은 다음 펩타이드 군의 조합 중 어느 하나에서 유래된 펩타이드를 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다: (i) 및 (ii); (i) 및 (iii); (i) 및 (iv); (ii) 및 (iii); (ii) 및 (iv); (iii) 및 (iv); (i), (ii) 및 (iii); (i), (ii) 및 (iv); (i), (iii) 및 (iv); (ii), (iii) 및 (iv) 또는 (i), (ii), (iii) 및 (iv).

[0066] 이와 달리 상기 조성물은 상기 전술된 (i), (x), (xi), (vi) 및 (iv) 군의 2개, 3개, 4개 또는 모든 펩타이드 중 하나의 20개 이상의 연속적 아미노산 서열 중 하나를 포함하는 20 내지 60개의 아미노산의 하나 이상의 펩타이드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 상기 전술한 (i)군 펩타이드의 20개 이상의 연속적 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 및 상기 전술한 (x)군 펩타이드, 상기 전술한 (xi)군 펩타이드, (vi)군 펩타이드 또는 (iv)군 펩타이드의 20개 이상의 연속적 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 다음 펩타이드 군의 조합 중 어느 하나 유래의 펩타이드를 포함할 수 있다: (i) 및 (x); (i) 및 (xi); (i) 및 (vi); (i) 및 (iv); (x) 및 (xi), (x) 및 (vi), (x) 및 (iv); (xi) 및 (vi); (xi) 및 (iv); (vi) 및 (iv); (i),(x) 및 (xi); (i),(x) 및 (vi); (i),(x) 및 (iv); (i),(xi) 및 (vi); (i),(xi) 및 (iv); (i),(vi) 및 (iv); (x),(xi) 및 (vi); (x),(xi) 및 (iv); (x),(vi) 및 (iv); (xi),(vi) 및 (iv); (i),(x),(xi) 및 (vi); (i),(x),(xi) 및 (iv); (i),(x),(vi) 및 (iv); (i),(xi),(vi) 및 (iv); (x),(xi),(vi) 및 (iv); 또는 (i), (x), (xi), (vi) 및 (iv).

[0067] 추가적으로 또는 대안적으로 종양 항원 동일성의 고려 사항에 대하여, 조성물의 펩타이드는 이의 기능적 특성의 평가에 기반하여 선택할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물의 각 펩타이드는 바람직하게는 암 환자, 예를 들어 비-소-세포 폐암(NSCLC) 환자의 T 세포에 대한 펩타이드 특이적 반응을 유도할 수 있고, 및/또는 건강한 개체의 T 세포에 대한 펩타이드 특이적 반응을 유도할 수 있다. 상기 암 환자의 T 세포 반응은 바람직하게는 연령-일치된 건강한 개체의 T 세포에서 동일 펩타이드에 대한 상기 반응과 비교하여 감소된 크기이다.

[0068] 바람직하게는 본 발명의 조성물의 각 펩타이드는 암 환자의 집단 예를 들어, NSCLC 환자의 집단, 또는 건강한 개체의 집단의 멤버 중 20% 이상에서 T 세포 반응을 개별적으로 유도한다. 상기 펩타이드는 "높은 반응(high responding)"으로서 본원에서 기술할 수 있다. 상기 조성물은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개 및 13개의 펩타이드를 활성 성분으로서 포함할 수 있으며, 상기 각 펩타이드는 암 환자 집단 및/또는 건강한 개체 집단의 멤버 중 20%에서 펩타이드 특이적 T 세포 반응을 유도한다. 바람직하게는 상기 각 펩타이드는 연령-일치된 건강한 개체의 T 세포에서 동일 펩타이드에 대한 반응과 비교하여 감소된 크기를 갖는 암 환자의 T 세포의 반응을 유도한다. 이러한 펩타이드의 예는 서열번호 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3 및 11 중 어느 하나의 서열로 포함하거나 또는 이루어진 펩타이드를 포함한다. 이의 서열은 표 A1에 나타낸다.

[0069] 표 A1에 나타난 상이한 서열을 각각 독립적으로 포함하거나 또는 이루어진 2개 이상의 펩타이드를 포함하는 조성물은 바람직하게는 상기 펩타이드를 단일로 포함하는 조성물과 비교하여 T 세포 반응에 상승적인(synergistic) 증가를 나타낼 수 있다. 상기 조성물은 바람직하게는 서열번호 2의 서열을 포함하거나 또는 이루어진 펩타이드 및 서열번호 28의 서열을 포함하거나 또는 이루어진 펩타이드, 및 선택적으로 표 A1에 나타난 다른 서열을 포함하거나 또는 이루어진 추가적인 펩타이드를 하나 이상을 포함할 수 있다. 추가적인 펩타이드는 바람직하게는 서열번호:22 서열을 포함하거나 또는 이루어진다. 상기 상승(synergy)을 나타내는 조성물의 예로는 서열번호 2, 28, 22, 3, 12, 18, 17 및 8 서열 각각을 포함하거나 또는 이루어진 펩타이드를 포함한다. 임의의 가설에 제한됨이 없이, 본 발명자는 상기 상승(synergy)이 상이한 종양 항원에 대한 서열을 포함하는 다수의 "높은 반응" 조합이 원인이 될 수 있음을 고려한다. 대안적으로, 또는 부가적으로, 상기 조합의 펩타이드는 각각, 예를 들어, MHC 결합 또는 T 세포의 제시에 대하여 경쟁하지 않으며, 아마도 사이토카인, 케모카인, 및 보조-자극 인자의 생산을 통하여, 조합에 대한 전반적인 반응을 효과적으로 증가시키는 "도움(helper)" 효과를 유도할 수 있다.

[0070] 상기 조성물은 선택적으로 추가적으로 암 환자 집단, 예를 들어 NSCLC 환자 집단 및/또는 건강한 개체 집단의 멤버 중 10 내지 20%에서 펩타이드 특이적 T 세포 반응을 개별적으로 유도하는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 및 6개의 펩타이드를 포함한다. 상기 추가적인 펩타이드 또는 펩타이드들(peptides)은 바람직하게는 동일 펩타이드에 대하여 연령-일치된 건강한 개체의 특이적 T 세포 반응과 비교하여 감소된 크기를 갖는 암 환자의 T 세포 반응을 개별적으로 유도한다면 포함할 수 있다. 상기 펩타이드의 예로는 표 A2에 나타난 서열을 포함하거나 또는 이루어진 펩타이드를 포함한다. 바람직한 예로는 서열번호 1, 48, 30 및 36 중 어느 하나로 나타난 서열을 포함하거나 또는 이루어진 펩타이드를 포함한다.

- [0071] 상기에 서술된 것처럼 암 환자의 집단은 바람직하게는 10명 이상의 환자이며, 더욱 바람직하게는 10 내지 50명의 환자 또는 그 이상을 포함한다. 유사하게, 건강한 개체의 집단은 10명 이상의 개체이며, 더욱 바람직하게는 10 내지 50명의 개체 또는 그 이상을 포함한다. 상기 집단의 환자 또는 개체는 일반적인 집단으로부터 선택적으로 선택될 수 있으며 모든 민족이 될 수 있으나, 일반적으로 백인(Caucasian)이다.
- [0072] 펩타이드가 암 환자 또는 건강한 개체의 T 세포에서 펩타이드 특이적 반응을 유도할 수 있는지 아닌지는 임의의 적절한 수단에 의하여, 일반적으로 적절한 분석으로, 상기 환자 또는 개체로부터 획득한 말초 혈액 단핵 세포(PBMCs) 샘플의 테스트에 의하여 측정할 수 있다. 상기 T 세포 반응은 따라서 생체 외 상기 샘플에서 검출된다. 적절한 분석은 테스트 펩타이드와 함께 배양한 후 T 세포의 활성화를 측정 또는 검출할 수 있다. T 세포의 활성화는 일반적으로 임의의 적절한 분석, 일반적으로 면역 검출 예를 들어 ELISA 또는 ELISPOT로 검출될 수 있는 사이토카인 분비, 예를 들어 IFN-감마에 의해 표시될 수 있다. 환자 또는 개체의 T 세포 반응의 크기는 동일한 분석, 예를 들어 전체 샘플에서 분비된 사이토카인의 정량화에 의해서나, 또는 샘플의 특정 세포에 의해서, 테스트 펩타이드를 배양한 다음에 측정할 수 있다. 적합한 분석은 하기 및 실시예에 더 기재되어 있다.
- [0073] 상기 기준에 기초하여, 본 발명의 바람직한 조성물은 서열번호 중 어느 하나를 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나, 또는 이루어진 펩타이드로부터 독립적으로 선택된 2개 이상의 펩타이드를 포함한다 : 서열번호 : 40, 39, 29, 23, 2, 28, 22, 24, 18, 12, 8, 17, 3 및 11. 상기 조성물은 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개 및 14개의 상기 펩타이드를 포함할 수 있다.
- [0074] 본 발명의 조성물은 특히 바람직하게 하기를 포함한다 :
- [0075] (a) 서열번호 40의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 길이가 20 내지 60인 아미노산이고 서열번호 40의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;
- [0076] (b) 서열번호 39의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 39의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;
- [0077] (c) 서열번호 29의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 29의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;
- [0078] (d) 서열번호 23의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 23의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드; 및
- [0079] (e) 서열번호 2의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 2의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드.
- [0080] 상기 조성물에서, 옵션 (a) 내지 (e)의 펩타이드는 선택적으로 단일 활성 성분일 수 있고, 또는 선택적으로 단일 펩타이드 활성 성분일 수 있다.
- [0081] 대안적으로, 상기 조성물은 하기 에서 독립적으로 선택된 임의의 1개, 2개, 3개, 4개 및 5개의 펩타이드를 더 포함할 수 있다:
- [0082] (f) 서열번호 28의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산길이이고 서열번호 28의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;
- [0083] (g) 서열번호 22의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산길이이고 서열번호 22의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;
- [0084] (h) 서열번호 24의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 24의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드;
- [0085] (i) 서열번호 18의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 18의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드; 및
- [0086] (j) 서열번호 12의 서열로 이루어진 펩타이드, 또는 20 내지 60인 아미노산 길이이고 서열번호 12의 20개 이상의 연속적인 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드.
- [0087] 본 발명의 더 바람직한 조성물은 각 옵션(a) 내지 (g)로부터 독립적으로 선택된 펩타이드를 포함한다. 본 발명의 더 바람직한 조성물은 각 옵션 (a) 내지 (j)로부터 독립적으로 선택된 펩타이드를 포함한다. 상기 각 조성물 각각에서, 상기 옵션(a) 내지 (g) 또는 (a) 내지 (j)의 펩타이드는, 각각, 선택적으로 단일 활성 물질일 수 있

고, 또는 선택적으로 단일 펩타이드 물질일 수 있다.

- [0088] **종양 유형**
- [0089] 상기 조성물의 펩타이드 서열 조합은 에피토프, 바람직하게는 하나 또는 그 이상의 종양 유형 유래의 종양 항원에 존재하는, CD8+ 및 CD4+ 두 에피토프를 제공한다. 일반적으로, 조성물에 존재하는 펩타이드와 대응하는 종양 항원을 발현하는 임의의 종양을 조성물을 이용하여 치료할 수 있다.
- [0090] 따라서, 본 발명은 1개, 2개, 3개 및 그 이상 종양 유형에 대한 PBMC의 면역 반응을 유도할 수 있는 조성물을 제공한다. 각 종양은 조성물에 존재하는 하나 이상, 바람직하게 2개, 3개 또는 그 이상, 예를 들어 모든 종양 항원을 발현한다. 종양 항원은 종양에서 동시에 발현될 수 있거나 종양 발달 과정의 다른 시기에 발현될 수 있다. 상기 종양 항원은 종양의 모두 또는 일부 세포에서 발현될 수 있다. 종양이 이중 종양 항원을 발현하는 세포를 포함한다면, 상기 조성물은 바람직하게 각 세포 유형에서 발현된 종양 항원에서 유래된 하나 이상의 펩타이드를 포함한다.
- [0091] 면역 반응을 유도하는 조성물의 능력은 임의의 적절한 방법, 예를 들어 본원 실험예에 서술된 방법으로 판단할 수 있다. 바람직하게 상기 반응은 상이한 개체 유래의 PBMC에서 검출될 수 있다. 일반적으로 개체는 상이한 HLA 특성, 바람직하게는 2개 이상, 바람직하게는 3 또는 4개의, 상이한 HLA 특성이 있다. 상기 상이한 HLA 특성의 개체는 다른 인종일 수 있다.
- [0092] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 건강한 개체 및/또는 암 환자의 20% 이상에서 특이적 T 세포 반응을 유도하는 펩타이드를 포함한다.
- [0093] 건강한 개체 또는 암 환자의 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMCs)에서 펩타이드-특이적 T 세포 반응을 측정하기 위한 면역 분석은 사이토카인 ELISpot, 예를 들어 IFN- γ ELISpot 분석 또는 유세포 분석기를 이용한 세포 내 사이토카인 염색의 평균값에 의해 수행될 수 있다.
- [0094] ELISpot 분석이 T 세포 반응을 살펴보기 위하여 사용되는 경우, 본 발명의 펩타이드 또는 본 발명의 조성물은 백만 PBMC 당 20 또는 그 이상 예를 들어, 백만 PBMC 당 30, 40, 50, 60, 70 또는 80 세포 이상이고, 20% 이상, 예를 들어 30% 또는 40% 또는 바람직하게는 50%의 건강한 개체 및/또는 암 환자의 특이적 T 세포 반응을 유도할 수 있다.
- [0095] 상기 분석은 신선 또는 냉동 PBMCs 중에서 수행될 수 있다. 상기 분석은 탈체(ex vivo) 또는 단일 펩타이드 또는 여러 항원성 펩타이드를 포함하는 조성물과 함께 배양된 PBMC의 생체 외 단기간 배양 중 하나로 수행할 수 있다.
- [0096] 생체 외 단기간에서의 펩타이드(들)의 양은 펩타이드 당 0.001 μ g에서 100 μ g/펩타이드로 달라질 수 있다.
- [0097] 상기 생체 외 단기간 배양을 위한 배양 시간은 5 내지 15일 사이이며, 예를 들어 7 내지 13일 또는 9일 내지 11일이다. 생체 외 단기간 배양은 사이토카인, 예를 들어 하나 또는 그 이상의 IL-2, IL-15 및 IL-7, 바람직하게는 IL-2 및 IL-15의 존재 하에 수행될 수 있다.
- [0098] 생체 외 단기간 배양은 T 조절 세포 및/또는 NK 세포의 결핍 후에 수행될 수 있다. PBMC가 암 환자 유래일 경우 이러한 세포의 결핍은 특히 바람직할 수 있다. 생체 외 단기간 배양은 IL-10 중화 항체, 항-PD1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-OX-40 항체, 항-GITR 항체, 디닐레우킨(denileukin), 디프티톡스(diftitox), 키나아제 억제제 및/또는 톨 수용체 작용제(toll receptor agonists)의 존재 하에 수행될 수 있다.
- [0099] **집단 범위**
- [0100] 상기 조성물은 광범위한 집단 범위를 갖는다. 본 발명의 조성물의 펩타이드는 상이한 HLA 대립 유전자와 결합할 수 있는 다수의 CD8+ 및 CD4+ T 세포 에피토프를 포함하며, 따라서 펩타이드에 의해 나타낸 종양 항원 유래의 에피토프는 집단 내 개체에서 높은 비율로 HLA 분자 상에서 제시된다.
- [0101] HLA 클래스 I 및 II 분자는 다형성이고 이의 빈도는 인종 그룹 사이에서 다르다. 다형성의 대부분은 펩타이드-결합 영역에 위치되어 있으며, 그 결과 각 HLA 변형은 펩타이드 리간드의 독특한 레퍼토리(repertoire)에 결합하기 위한 것으로 여겨진다. HLA 다형성은 상이한 펩타이드 결합에 대한 기반이기 때문에 HLA 다형성은 백신 디자이너(designers)에게 주요 도전 과제이다. 또한, 특이적 HLA 대립 유전자는 상이한 인종에서 현저히 상이한 빈도로 발현된다.

- [0102] 상이한 HLA 대립 유전자에 대한 펩타이드 결합 친화도는 예측 알고리즘 도구 및/또는 생체 외 HLA 결합 분석을 이용하여 측정할 수 있다. 본 발명의 펩타이드는 다수의 HLA 클래스 I 및/또는 HLA II 결합 모티프를 포함한다. HLA 대립 유전자-특이적 결합 모티프의 존재에 대한 의존성 및 주어진 집단 내에서 HLA 분자의 대립 유전자 빈도에 대한 정보에 따라, 집단 범위를 계산할 수 있다. 바람직한 펩타이드는 상이한 HLA 특성을 갖는 개체에 대한 면역 반응을 달성할 수 있고 상이한 집단 또는 인종 군의 유의적인 수에서 높은 수준 범위를 달성할 수 있는 HLA 클래스 I 및 HLA II 결합 모티프를 포함한다.
- [0103] 본 발명의 약학적 조성물은 일반적으로 주어진 광범위한 집단 범위에 대하여 상이한 HLA 대립유전자와 결합하는 하나 또는 그 이상 T-세포 에피토프를 포함하는 하나 또는 그 이상의 펩타이드를 포함한다. 상기 조성물은 공지된 또는 특이적 인종 군, 또는 집단 지역 또는 다수의 인종 그룹 또는 집단 지역에 대한 높은 빈도의 HLA 집단 유전자와 관련된 하나 또는 그 이상의 HLA 결합 모티프를 포함하게 예측된 펩타이드를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 하나 이상의 대립 유전자 변이에 결합하는 하나 또는 그 이상의 불규칙적인 CD4+ 및 CD8+ T-세포 에피토프를 포함할 수 있다. 조성물의 펩타이드 서열의 조합은 상이한 HLA 서브타입과 결합하는 T-세포 에피토프를 제공한다.
- [0104] 상기 조성물은 바람직하게는 조성물에 표시되는 중앙 항원 각각 유래의 펩타이드 또는 펩타이드들을 포함하며, 상기 펩타이드 또는 펩타이드들은 상이한 HLA 특징을 갖는 개체, 예를 들어 하나 또는 그 이상의 지리적 영역에서의 개체로부터, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이상의 지리적 영역의 HLA 클래스 I 및/또는 HLA II 대립 유전자와 결합하는 에피토프를 포함한다.
- [0105] 상기 조성물은 (i) 7 또는 8 이상, 바람직하게는 9 또는 10 개체 지역에서 60% 이상; (ii) 6 또는 7 이상, 바람직하게는 8, 9 또는 10 이상의 개체 지역에서 70% 이상; (iii) 5 또는 6 이상의 개체 지역, 바람직하게는 7, 8 또는 9 이상의 개체 지역에서 80% 이상; (iv) 2, 3 또는 4 이상의 개체 지역, 바람직하게는 5, 6, 7, 8 또는 9 이상의 개체 지역에서 90% 이상; 및/또는 (v) 하나 이상의 개체 지역, 바람직하게는 2, 3, 4 또는 5의 개체 지역에서 95% 이상:의 HLA 클래스 II 대립 유전자 집단 범위를 갖는 펩타이드를 포함할 수 있다.
- [0106] 상기 조성물은 (i) 5 이상, 바람직하게는 6, 7, 8, 9 또는 10 개체 지역에서 25% 이상; (ii) 2 이상, 바람직하게는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이상의 개체 지역에서 30% 40% 또는 50% 이상; (iii) 1 이상의 개체 지역, 바람직하게는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이상의 개체 지역에서 60% 이상; (iv) 1 이상의 개체 지역, 바람직하게는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 이상의 개체 지역에서 70% 이상; (v) 하나 이상의 개체 지역, 바람직하게는 2, 3, 4, 5, 6 또는 7의 개체 지역에서 80% 이상 및/또는 (vi) 하나 이상의 개체 지역, 바람직하게는 2, 3 또는 4의 개체 지역에서 90% 이상:의 HLA 클래스 I 대립 유전자 집단 범위를 갖는 펩타이드를 포함할 수 있다.
- [0107] 상기 펩타이드는 상기에 정의된 하나, 또는 바람직하게는 모든 클래스 II 대립 유전자 집단 범위 및 클래스 I 대립 유전자 집단 조건을 충족할 수 있다.
- [0108] 바람직한 펩타이드는 (i) 7 또는 8 이상, 바람직하게는 9 또는 10 개체 지역에서 60% 이상:의 HLA 클래스 II 대립 유전자 집단 범위 및 (i) 5 이상, 바람직하게는 6, 7, 8, 9 또는 10 개체 지역에서 25% 이상:의 HLA 클래스 I 대립 유전자의 집단 범위를 갖는다.
- [0109] 다른 바람직한 펩타이드는 (i) 9 개체 지역에서 50% 이상:의 HLA 클래스 II 대립 유전자 집단 범위 및 (i) 7 개체 지역에서 25% 이상:의 HLA 클래스 I 대립 유전자의 집단 범위를 갖는다.
- [0110] 상기 집단 범위는 호주, 유럽, 북아프리카, 북아메리카, 동북 아시아, 오세아니아, 남미, 동남 아시아, 남서 아시아, 사하라 이남 아프리카 및 기타로부터 선택될 수 있는 지리적 영역이다. 상기 집단은 실시예에서 더 정의하였다. 실시예에 정의된 바와 같이 집단 영역을 결정할 수 있다. 상기 조성물은 바람직하게는 상기 집단 범위 기준을 충족하는 두 개 또는 그 이상의 펩타이드를 포함하고, 상기 펩타이드는 두 개 또는 그 이상의 중앙 항원 유래이다.
- [0111] 일 양태에서, 본 발명의 조성물은 상이한 HLA 서브타입을 포함하는 둘 이상의 개체 유래의 생체 외 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 반응을 유도한다. 상기 조성물은 상기 정의된 2, 3, 4 또는 그 이상의 집단 지역으로부터 하나의 개체 및/또는 상기 정의된 하나의 지역을 포함하는 상이한 인종 군으로부터 2, 3, 4 또는 그 이상의 개체에 면역 반응을 유도할 수 있다.
- [0112] 본 발명은 2 이상, 예를 들어 3 또는 그 이상의 상이한 인종의 개체에서 면역 반응을 유도할 수 있는 조성물을

제공한다. 이는 실시예에 서술한 바와 같이 생체 외 PBMC분석을 이용하여 평가할 수 있다. 본 발명의 조성물은 동양인 또는 인도인 암 환자, 백인 암 환자 및 아프리카인 또는 아랍인 암 환자:의 2, 3 또는 모두로부터 PBMC의 면역 반응을 유도할 수 있다.

[0113] 플루오로카본

[0114] 플루오로카본은 퍼플루오로카본 또는 혼합된 플루오로카본/탄화수소 라디칼로부터 유래된 하나 또는 그 이상의 3 내지 30 탄소 원자를 갖는 사슬을 포함할 수 있으며, 포화 또는 불포화할 수 있다. 따라서, 상기 플루오로카본 부착 사슬은 일반적으로 포화 또는 불화되었으며, 바람직하게는 포화되었다. 상기 플루오로카본 부착 사슬은 선형 또는 분지형일 수 있으나, 바람직하게는 선형이다. 각 사슬은 일반적으로 3 내지 30 탄소 원자, 5 내지 25 탄소 원자, 또는 8 내지 20 탄소 원자를 갖는다. 펩타이드에 플루오로카본 벡터를 공유 결합하기 위하여, 반응성 기, 또는 리간드, 예를 들어 -CO-, -NH-, S, O 또는 어느 다른 적합한 기는 벡터에 포함된다. 공유 결합을 달성하기 위한 상기 리간드의 사용은 당 업계에 잘 알려져 있다. 상기 반응성 기는 플루오로카본 벡터의 임의의 위치에 배치될 수 있다.

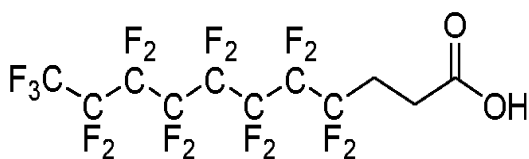
[0115] 펩타이드에 플루오로카본 벡터의 결합은 작용기 예를 들어 -OH, -SH, -COOH 및 -NH₂, 자연적으로 존재하는 또는 펩타이드의 임의의 부위에 도입된 작용기에 의해 달성될 수 있다. 상기 결합의 예로는 아마이드, 히드라진, 이황화, 티오에테르 및 옥심 결합을 포함한다.

[0116] 선택적으로, 스페이서 요소(펩타이드성(peptidic) 또는 비-펩타이드성)은 항원-제시 세포 내에서 처리하기 위한 플루오로카본 요소인 펩타이드의 절단을 허용하고 펩타이드의 입체적 존재를 최적화하기 위하여 도입할 수 있다. 상기 스페이서는 또한 분자의 합성을 돕고 안정성 및/또는 용해도를 개선하기 위하여 도입될 수 있다. 스페이서의 예로는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 아미노산 예를 들어, 단백질 가수 분해 효소에 의해 절단될 수 있는 리신 또는 아르기닌을 포함한다.

[0117] 일 실시예에 있어서, 상기 플루오로카본-결합 펩타이드는 화학 구조 C_mF_n-C_yH_x-(Sp)-R 또는 이의 유도체, m = 3 내지 30, n ≤ 2m + 1, y = 0 내지 15, x ≤ 2y, (m + y) = 3 내지 30이며, Sp는 선택적인 화학 스페이서 모이어티(moiety)이고 R은 면역원성 펩타이드이다. 일반적으로 m 및 n은 2m - 1 ≤ n ≤ 2m + 1, 바람직하게는 n = 2m + 1 관계를 만족한다. 일반적으로 x 및 y는 2y - 2 ≤ x ≤ 2y, 바람직하게는 x = 2y 관계를 만족한다. 바람직하게 C_mF_n-C_yH_x 모이어티는 선형이다.

[0118] 바람직하게는 m은 5 내지 15이고, 더욱 바람직하게는 8 내지 12이다. 또한 바람직하게는 y는 0 내지 8이고, 더욱 바람직하게는 0 내지 6 또는 0 내지 4이다. 바람직하게는 C_mF_n-C_yH_x 모이어티는 포화되고(예를 들어, n = 2m + 1 및 x = 2y) 선형이며, m = 8 내지 12 및 y = 0 내지 6 또는 0 내지 4이다.

[0119] 특정 실시예에서, 플루오로카본 벡터는 하기 화학식의 2H, 2H, 3H, 3H-퍼플루오로운데카노익산(perfluoroundecanoic acid)으로부터 유래되었다:



[0120]

[0121] 따라서, 바람직한 플루오로카본 부착은 선형 포화된 모이어티 C₈F₁₇(CH₂)₂이며, 이는 C₈F₁₇(CH₂)₂COOH로부터 유래된다.

[0122] 플루오로카본 부착의 다른 예는 하기 화학식을 갖는다:

[0123] C₆F₁₃(CH₂)₂⁻, C₇F₁₅(CH₂)₂⁻, C₉F₁₉(CH₂)₂⁻, C₁₀F₂₁(CH₂)₂⁻, C₅F₁₁(CH₂)₃⁻, C₆F₁₃(CH₂)₃⁻, C₇F₁₅(CH₂)₃⁻, C₈F₁₇(CH₂)₃⁻ 및 C₉F₁₉(CH₂)₃⁻ 이는 각 C₆F₁₃(CH₂)₂COOH, C₇F₁₅(CH₂)₂COOH, C₉F₁₉(CH₂)₂COOH, C₁₀F₂₁(CH₂)₂COOH, C₅F₁₁(CH₂)₃COOH, C₆F₁₃(CH₂)₃COOH, C₇F₁₅(CH₂)₃COOH, C₈F₁₇(CH₂)₃COOH 및 C₉F₁₉(CH₂)₃COOH으로부터 유래되었다.

당 업계에 잘 알려진 보존료 예를 들어 산화 방지제, 윤활제, 결합제, 양막보존액(cryopreservatives) 및 결합제를 포함한다.

[0137] 어주번트는 단독으로 주어졌을 때 직접적인 효과가 없거나 적은 반면 동시-투여된 항원에 직접적인 면역 반응을 조절할 수 있는 제제이다. 상기 어주번트는 정도 및/또는 사이토카인 프로파일에 관하여 면역 반응을 증강시킬 수 있다. 어주번트의 예로는 프로이드'의 어주번트 & 이의 유도체와 같은 박테리아의 천연적 또는 합성적으로 유래된 정제물, 무라밀디펩타이드(MDP) 유도체, CpG, 모노포스포릴 지질 A; 다른 알려진 어주번트 또는 증강제 예를 들어 사포닌, 알루미늄 염, 사이토킨, 오일 인 워터 어주번트, 워터-인-오일 어주번트, 면역자극 복합체 (ISCOMs), 리포솜, 자극된 나노 및 마이크로-입자; 박테리아 독신 및 독소이드; 이눌린, 특히 감마 이눌린; 및 TLR 아고니스트:를 포함한다.

[0138] 바람직하게는, 상기 어주번트는 펩타이드글리칸(예를 들어 TDM, MDP, 무라밀 디펩타이드, 무라부타이드 (Murabutide)); 알루미늄(예를 들어 수산화 알루미늄, ADJUMER™(폴리포스파젠) 또는 알루미늄 포스페이트 겔); 글루칸; 알감물린(algammulin); 계면활성제(예를 들어 스쿠알란, 트윈 80, 플루로닉 또는 스쿠알렌); 인산 칼슘 겔; 박테리아 독신 또는 독소이드(예를 들어 클로에라 홀로독신, 클로에라-독신-A1-단백질-A-D-단편 융합 단백질, 클로에라 독신의 서브-유닛 B, 또는 블록 혼성 중합체), 사이토카인-포함 리포솜; 워터-인-오일 어주번트(예를 들어, 프로이드 완전 어주번트, 프로이드 불완전 어주번트 또는 몬타나이드(Montanide) 예를 들어 ISA 51 또는 ISA 720); 오일-인-워터 어주번트(예를 들어 MF-59); 인슐린-기반 어주번트; 사이토카인(예를 들어 인터페론-감마; 인터루킨-1베타; 인터루킨-2; 인터루킨-7 또는 인터루킨-12); ISCOMs(예를 들어 이스코매트릭스 (iscomatrix)); 미소 구체 및 극미립자의 어느 조성물; 및 톨-유사 수용체 아고니스트(예를 들어 CpG, 인간 TLR 1-10의 리간드, 첫과 TLR 1-13의 리간드, ISS-1018, IC31, 이미다조퀴놀린, Poly(I:C), 힐토놀(Hiltonol), 암플리젠, 모노포스포릴 지질 A, 리비529(Ribi529), 콜레라 독소, 열-불안정성 독소, Pam3Cys, CAF01 또는 플라 젤린):으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0139] 약학적 조성물 준비

[0140] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적 산물을 제조하는 첫번째 단계로서 아세트산 또는 다른 용매에 플루오로카본-결합 펩타이드와 같은 하나 이상의 펩타이드를 가용화하여 제조할 수 있다. 혼합물 내 하나 또는 그 이상의 플루오로카본-결합 펩타이드를 분산하는데 사용될 수 있는 다른 용매의 예로는 인산염 완충 식염수(PBS), 프로판-2-올, 터트-부탄올, 아세톤 및 다른 유기 용매를 포함한다. 가용성 플루오로카본 벡터-펩타이드 접합 (conjugate)에 대한 방법은 W02012/090002에 기재되어 있다.

[0141] 출발 물질로서 펩타이드 또는 플루오로카본-결합 펩타이드는 일반적으로 건조된다. 20개의 아미노산보다 더 짧은 펩타이드를 포함하거나 및/또는 소수성 잔기가 50%보다 더 낮은 펩타이드 및 플루오로카본-결합 펩타이드는 아세트산 외의 용매에 가용될 수 있다. 펩타이드가 20개 아미노산 이상일 때 및/또는 소수성 잔기가 50% 이상일 때 아세트산이 일반적으로 사용된다.

[0142] 용액 내 플루오로카본-결합 펩타이드의 농도는 일반적으로 약 0.1 mM 내지 약 10 mM이며, 바람직하게는 약 0.5 mM, 1 mM, 2 mM, 2.5 mM 또는 5 mM이다. 적합한 농도의 예로는 약 10 mg/mL이다.

[0143] 인풋(input) 성분은 분산된 임의의 집합체와 바람직한 비율로 균일하게 함께 혼합될 수 있으며, 멸균이 될 수 있거나 투여에 대한 적절한 포맷으로 나타낼 수 있다. 상기 예로는 가용화를 촉진하기 위한 볼텍싱 및/또는 초음파 처리 후-혼합 또는 후-회석 단계를 포함할 수 있다. 제조 공정 흐름의 다른 치환은 최종적으로 액체가 존재할 수 있도록 동결건조 단계의 생략 또는 공정 초기 단계에서 수행될 멸균 여과를 포함할 수 있다.

[0144] 상이한 펩타이드 또는 플루오로카본-결합 펩타이드가 각 가용화될 때, 예를 들어 상이한 용매 또는 아세트산의 상이한 농도에서, 가용화된 펩타이드 또는 플루오로카본-연결 펩타이드는 펩타이드의 혼합물 또는 플루오로카본-결합 펩타이드를 생성하기 위해 혼합된다.

[0145] 임의의 어주번트 및/또는 하나 또는 그 이상의 약학적 허용 가능한 부형제는 가용된 펩타이드/플루오로카본-결합 펩타이드 또는 펩타이드 혼합물/플루오로카본-결합 펩타이드 혼합물에 또한 첨가될 수 있다. 일반적으로, 상기 가용화된 플루오로카본-결합 펩타이드는 부형제 및/또는 어주번트와 혼합된다.

[0146] 가용화 후 플루오로카본-결합 펩타이드(들)의 용액 혼합물은 회석할 수 있다. 예를 들어, 상기 혼합물은 물에 회석될 수 있다.

[0147] 상기 펩타이드 또는 플루오로카본-결합 펩타이드를 포함하는 용액은 바람직하게는 멸균된다. 제형이 침투성 용

도를 위해 만들어질 때 멸균은 더욱 바람직하게 된다. 멸균의 어느 적절한 수단 예를 들어 UV 멸균 또는 멸균 여과가 사용될 수 있다. 바람직하게는 멸균 여과가 사용된다. 멸균 여과는 0.45 μ m 필터 다음에 0.22 μ m 멸균 등급 여과 트레인(train)을 포함할 수 있다.

[0148] 멸균은 임의의 부형제 및/또는 어주버트 추가 전 또는 후에 수행될 수 있다.

[0149] 본 발명의 조성물은 건조, 예를 들어 동결건조, 형태일 수 있다. 본 발명의 조성물은 수용액, 예를 들어 동결 건조 또는 수성용매(aqueous medium)에서 건조된 제제를 용해하여 형성된 수용액일 수 있다. 상기 수용액은 일반적으로 중성 pH에 가깝다.

[0150] 제제를 건조하는 것은 장기 저장을 용이하게 한다. 임의의 적당한 건조 방법이 사용될 수 있다. 동결 건조가 바람직하나 다른 적당한 건조 방법이 사용될 수 있으며, 예를 들어 진공 건조, 분무-건조, 분무 냉동-건조 또는 유동층 건조가 사용될 수 있다. 건조 과정은 펩타이드 또는 플루오로카본-결합 펩타이드가 혼입된 비정질 덩어리(cake)의 형성을 초래할 수 있다.

[0151] 장기 저장을 위하여, 멸균 조성물은 동결 건조될 수 있다. 동결-건조는 냉동-건조(freeze-drying)에 의해 수행될 수 있다. 냉동-건조는 일반적으로 냉동 및 그 다음 건조를 포함한다. 예를 들어, 플루오로카본-결합 펩타이드 혼합물은 2시간 동안 -80℃로 냉동시키며 냉동 건조 기기에서 24시간 동안 냉동-건조할 수 있다.

[0152] 본 발명의 약학적 허용 가능한 조성물은 고체 조성물이다. 상기 플루오로카본-결합 펩타이드 조성물은 건조 파우더 형태로 수득될 수 있다. 동결 건조에 의한 덩어리(cake)는 파우더 형태로 분쇄될 수 있다. 본 발명에 따른 고체 조성물은 따라서 자유-유동성 입자의 형태를 가질 수 있다. 상기 고체 조성물은 일반적으로 밀봉된 비아알, 앰플 및 시린지의 분말 형태로서 제공될 수 있다. 흡입제의 경우, 상기 파우더는 건조 분말 흡입기로 제공될 수 있다. 상기 고체 매트릭스는 대안적으로 패치로서 제공될 수 있다. 분말은 정제 형태로 압축될 수 있다.

[0153] 건조, 예를 들면, 동결 건조된 펩타이드 또는 플루오로카본-결합 펩타이드 조성물은 투여 전에 재구성될 수 있다. 본원에서 사용된, 용어 "*재구성(reconstitution)*"은 사용 전에 건조된 백신 생성물의 용해를 의미하는 것으로 이해된다. 건조에 따라, 동결 건조와 같은 건조 후에 면역원성 펩타이드, 예를 들어, 플루오로카본-결합 펩타이드 생성물은 바람직하게는 등장성(isotonic), pH 중성, 균질화 현탁액을 형성하기 위해 재구성된다. 제제는 일반적으로 수상(aqueous phase), 예를 들어, 주입을 위한 액(Water), 히스티딘 완충 용액(예를 들어 28mM L-히스티딘 용액), 탄산수소 나트륨, Tris-HCl 또는 인산완충식염수(PBS)를 첨가함에 의해 재구성된다. 상기 재구성된 제제는 일반적으로 멸균 용기, 예를 들어 저장 또는 투여를 위하여 바이알, 시린지 또는 어느 다른 적합한 포맷으로 제공된다.

[0154] 상기 조성물은 사용을 위하여 용기, 예를 들어 멸균 용기 또는 시린지에 저장될 수 있다.

[0155] 의료 용도

[0156] 본 발명은 치료를 위하여, 인간 또는 동물 생체 치료에 사용하기 위한 본 발명의 조성물을 제공한다. 특히, 본 발명의 조성물은 암의 예방 또는 치료 방법에 사용하기 위해 제공된다. 본 발명의 조성물은 또한 암에 유용할 수 있는 면역 반응을 유도한다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는 암을 가진 개체를 치료하기 위한 치료적 백신으로 사용한다.

[0157] 본 발명의 펩타이드 및 조성물은 특히 비소 세포 폐암, 유방암, 간암, 뇌암, 위암, 췌장암, 신장암, 난소 암, 골수종 암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 두경부암, 결장 직장암, 신장암, 식도암, 흑색종, 피부암 및 전립선암 환자의 치료에 유용하다.

[0158] 본 발명은 또한 암, 특히 비소 세포 폐암, 유방암, 간암, 뇌암, 위암, 췌장암, 신장암, 난소 암, 골수종 암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 두경부암, 결장 직장암, 신장암, 식도암, 흑색종, 피부암 및 전립선암의 치료 및 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0159] 유사하게, 본 발명은 이를 필요로 하는 개체의 암의 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 조성물의 예방적 또는 치료적 양을 상기 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0160] 본 발명의 조성물은 이차 치료적 또는 예방적 제제와 병용하여 투여할 수 있다. 예를 들어, 상기 이차 제제는 면역 반응을 더 자극하는, 예를 들어, 암에 대해, 플루오로카본-결합 펩타이드가 세포성 면역 반응을 자극할 때 체액성 면역 반응을 자극하는, 면역원(예를 들어 구형 항원 또는 재조합 또는 천연적으로 발생한 항원)을 더 포

함할 수 있다. 상기 이차 제제는 B-세포 항원이 될 수 있는 것으로 이해된다.

- [0161] 바람직한 구현예에서, 상기 이차 제제는 기존의 암 치료적 치료에 사용하기 위하여 알려진 제제이다. 상기 기존의 암 치료적 제제는 사이클로포스마미드(cyclophosphamide), 시스플라틴과 같은 알킬화제-유사 제제, 빈크리스틴 또는 파클리탁셀과 같은 알칼로이드 및 테르페노이드, 5-플루오로우라실과 같은 대사길항제, 캄토테신 또는 독소루비신과 같은 토포이소머라제 저해제 타입 I 또는 II, 액티노마이신과 같은 사이토톡신 항생제 및 에피루비신과 같은 안트라사이클린으로부터 선택될 수 있다.
- [0162] 상기 이차 제제는 면역요법제 또는 면역 조절제, 예를 들어 TLR 아고니스트; T-조절 세포를 하향 조절하는 제제 예를 들어 사이클로포스파미드; 또는 사이토카인 또는 모노클로날 항체의 형태로 면역 체크포인트를 차단하도록 디자인된 제제, 예를 들어 항-PD1 및 항-CTLA-4:의 하나, 또는 이의 혼용일 수 있다.
- [0163] 이차 치료적 제제 또는 예방제는 본 발명의 조성물과 함께 사용되는 경우, 시간에 따라 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 이차 치료적 제제의 투여 전에, 함께 또는 후에 투여할 수 있다.
- [0164] 본 발명의 조성물은 알려진 다양한 경로 및 기술을 이용하여 인간 또는 동물 개체의 생체 내에 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 주사 용액, 현탁액, 또는 에멀전인 제형으로 제공될 수 있으며, 종래의 바늘 또는 시린지를 이용하여거나, 또는 액체 제트 점종 시스템을 이용하여 비경구, 피하, 경구, 상피, 진피 내, 근육 내, 동맥 내, 복강 내, 정맥 내를 통하여 투여할 수 있다. 상기 조성물은 피부 또는 점막 조직, 예를 들어, 비강, 기관 내부(intratracheally), 장(intestinally), 설하, 직장 또는 질내에 원칙적으로 투여될 수 있으며, 호흡 기관 또는 폐 기관 투여에 적합하도록 미세하게 분할된 스프레이로서 제공할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 근육 내 투여된다. 상기 조성물은 대안적으로, 예를 들어 내부-종양의 점종으로, 종양으로 직접적으로 투여할 수 있다.
- [0165] 상기 조성물은 투여 조성물과 호환이 되고, 예방적으로 및/또는 치료적으로 효과적인 양으로 개체에게 투여할 수 있다. 본 발명의 조성물 투여는 "예방적" 또는 "치료적" 중 하나의 목적일 수 있다. 본원에서 사용된, 용어 "치료적" 또는 "치료"는 하기의 어느 하나 또는 그 이상을 포함한다: 종양발생(tumorigenesis)/암발생(carcinogenesis)의 예방; 종양 또는 암의 감소 또는 완전한 제거.
- [0166] 치료는 병을 예방하거나(암의 진단을 확인하기 전에) 또는 치료하는데(암의 진단 이후) 영향받을 수 있다. 치료적 치료는 I, II, III 또는 IV 단계의 암, 외과 수술 전 또는 후에 제공될 수 있다. 상기 치료는 무진행 생존률 또는 전체 생존률 및/또는 병의 제거(clearance)를 개선하는 수술 후 유지 치료 또는 장기간 치료일 수 있다.
- [0167] 담체의 선택은, 필요한 경우, 종종 조성물의 전달 경로의 기능이다. 본 발명 내에서, 조성물은 임의의 적합한 경로 및 투여의 수단으로서 제제화될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제는 구강, 안구, 직장, 비강, 국부(구강 또는 설하 포함), 질 또는 비경(피하, 근육 내, 정맥 내, 피내, 경피 포함) 투여에 적합한 조성물에 사용되는 것을 포함한다.
- [0168] 상기 조성물은 어느 적합한 형태 예를 들어, 액체, 고체 또는 에어로졸로 투여될 수 있다. 예를 들어, 구강 제형은 에멀전, 시럽 또는 용액 또는 정제 또는 캡슐의 형태로 취할 수 있으며, 이는 위에서의 분해로부터 활성 성분을 보호하기 위하여 장 코팅(enterically coated)될 수 있다. 비강 제형은 스프레이 또는 용액이 될 수 있다. 경피 제형은 이의 특이적 전달 시스템에 적합할 수 있고 패치를 포함할 수 있다. 점종을 위한 제형은 용액 또는 증류수의 현탁액 또는 다른 약제학적 허용 가능한 용매 또는 현탁제(suspending agent)가 될 수 있다.
- [0169] 환자에게 투여되기 위한 예방 또는 치료용 백신의 적절한 투여량은 병원에서 결정될 것이다. 그러나, 가이드로서, 적합한 인간 투여량은, 바람직한 투여 경로에 따라 결정될 수 있으며, 1에서 1000 μg 까지, 예를 들어 약 100 μg , 200 μg , 500 μg 또는 1000 μg 이 될 수 있다. 다중 투여는 면역학적 또는 임상적 효과를 달성하기 위하여 요구될 수 있으며, 이는, 필요하다면, 1 내지 12 주 간격 사이에 일반적으로 투여될 수 있다. 오랜 기간 동안 면역 반응의 증가가 필요할 때, 1개월 내지 5년 간격으로 적용될 수 있다.
- [0170] 하기 실시예는 본 발명을 나타낸다.
- [0171] **실시예 1 : 종양 항원의 집단 범위(Population Coverage)**
- [0172] 집단 범위의 HLA 클래스 I 및 II 에피토프 예측 및 산출은 MAGE-3, MUC1, hTERT, MAGE-1, P53, NY-ESO1, HER2/NEU, HAGE, 서바이빈(Survivin), WT1 및 LAGE1에서 유래된 47개 펩타이드 서열(서열번호: 1 내지 47)로

수행하였다. 상기 펩타이드 서열은 하기 아넥스 A에 나타내었으며, 또한 서열번호: 48의 서열을 포함한다.

[0173] HLA 클래스 I 펩타이드 리간드의 예측은 2013년 8월 14일에 사용된 www.IEDB.org에서 이용 가능한 2개의 에피토프 예측 방법을 이용하여 수행하였다: (1) 인공 신경 네트워크-기반 방법(ANN; Nielsen M, Lundegaard C, Warming P, Lauemøller SL, Lamberth K, Buus S, Brunak S, Lund O. Reliable prediction of T-cell epitopes using neural networks with novel sequence representations. Protein Sci. 2003 May; 12(5): 1007-17) 및 (2) 안정화된 매트릭스-기반 방법(SMM, Peters B, Sette A. Generating quantitative models describing the sequence specificity of biological processes with the stabilized matrix method. BMC Bioinformatics. 2005 May 31; 6: 132). 분석을 위하여 고려된 HLA 클래스 I 대립 유전자이다: HLA-A*01:01, HLA-A*02:01, HLA-A*02:03, HLA-A*03:01, HLA-A*11:01, HLA-A*23:01, HLA-A*24:02, HLA-A*26:01, HLA-A*29:02, HLA-A*29:02, HLA-A*30:01, HLA-A*30:01, HLA-A*30:02, HLA-A*31:01, HLA-A*32:01, HLA-A*33 :03, HLA-A*68:02, HLA-B*57:01, HLA-B*07:02, HLA-B*08:01, HLA-B*15:01, HLA-B* 15:02, HLA-B*15:03, HLA-B*18:01, HLA-B*27:05, HLA-B*35:01, HLA-B*39:01, HLA-B*40:01, HLA-B*40:02, HLA-B*44:02, HLA-B*44:03, HLA-B*45:01, HLA-B*46:01, HL A-B*48:01 , HLA-B*51:01 , HLA-B*53:01 및 HLA-B*58:01. 예측 분석은 각 대립 유전자로부터 9개 아미노산 및 10개 아미노산 길이를 갖는 긴 펩타이드 서열로부터 유래된 잠재적 에피토프에 한정하였다.

[0174] 예측된 아웃풋(output)은 IC₅₀nM의 유닛으로 주어진다. IC₅₀ 값 <50 nM를 갖는 펩타이드는 높은 친화도, 50 및 500 nM 사이는 중간 친화도 및 500 및 5000 nM 사이는 낮은 친화도인 것으로 설정하였다. 이 분석에서, ANN 방법 또는 SMM 방법 중 하나를 이용하여 예측된 친화도 <50nM 을 갖는 펩타이드는 결합제로서 간주되었다.

[0175] HLA 클래스 II 펩타이드 리간드의 예측은 www.IEDB.org에서 이용 가능한 turniolo et al. (Sturniolo T, Bono E, Ding J, Raddrizzani L, Tuereci O, Sahin U, Braxenthaler M, Gallazzi F, Protti MP, Sinigaglia F, Hammer J. Generation of tissue-specific and promiscuous HLA ligand databases using DNA microarrays and virtual HLA Class II matrices. Nat Biotechnol. 1999 Jun; 17(6):555-61)에 의하여 개발된 방법을 이용하여 2013년 8월 14일에 사용하여 수행하였다. 분석을 위하여 고려된 HLA 클래스 II 대립 유전자이다: HLA-DRA*01:01/HLA-DRB 1*01:01, DRA*01:01/HLA-DRB1*03:01, DRA*01:01/HLA-DRB1*04:01, DRA*01:01/HLA-DRB1*07:01, DRA*01:01/HLA-DRB1*08:02, DRA*01:01/HLA-DRB1*11:01, DRA*01:01/HLA-DRB1*13:01 및 DRA*01:01/HLA-DRB1*15:01 각각 HLA-DR1, HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR7, HLA-DR8, HLA-DR11, HLA-DR13 및 HLA-DR15 항원 군의 대표 멤버로 간주. 스코어> 1를 갖는 펩타이드는 높은 친화도인 것으로 간주하였다. 예를 들어, 높은 친화도 범용 T 도움 에피토프 HA(307-319)는 HLA-DRB1*07:01, HLA- DRB1*04:01, HLA-DRB1*11:01, HLA-DRB1*13:01, HLA-DRB1*15:01, HLA-DRB1*03:01, HLA-DRB1*01:01 및 HLA-DRB1*08:02에 대하여 각 6.12, 4.5, 3, 2.86, 2.66, 2.06, 1.8 및 1.6 결합 스코어를 갖는다. 다른 높은 친화성 범용 T 도움 에피토프 TT(830-844)는 HLA-DRB1*07:01, HLA-DRB1*13:01, HLA-DRB1*03:01, HLA-DRB1 *04:01, HLA-DRB1*15:01, HLA-DRB1*01:01, HLA-DRB1*08:02, HLA-DRB1*11:01에 대하여 각 5.6, 3.5, 2.5, 2.1, 1.6, 1, 0.8, 0.6의 결합 스코어를 갖는다. 불변 사슬 펩타이드 유래의 높은 친화성 불규칙 펩타이드 CLIP(81-104)는 HLA-DRB1*07:01, HLA-DRB1*13:01, HLA-DRB1*03:01, HLA-DRB1*15:01, HLA-DRB1*11:01, HLA-DRB1*04:01, HLA-DRB1*01:01 및 HLA-DRB1*08:02에서 각 6.3, 5.6, 5.4, 5.38, 4.2, 2.9, 2.78, 2.4의 결합 스코어를 갖는다.

[0176] 주어진 펩타이드에서 특이적 HLA 분자 및 군에 대한 예측된 에피토프의 존재를 기반으로, 에피토프를 포함하는 특이적 펩타이드에 대한 집단 범위는 2014년 8월 14일에 사용된 www.IEDB.org에서 이용 가능한 자원 분석을 이용하여 산출하였다. 선택된 주요 집단 범위(www. IEDB .org에서 정의된 바와 같이)는 **호주**(케이프 요크, 그루트 아일랜드, 킴벌리 및 우옴두무 집단에 해당), **유럽**(불가리아인, 크로아티아인, 쿠바인-백인, 체코인, 핀 90(Finn 90), 그루지아인, 아일랜드인, 북미-백인 및 슬로베니아인 집단에 해당), **북 아프리카**(알제리인 99, 차 오우야인(Chaouya), 메탈사인(Metalsa), 모로코인 98 및 모로코인 99 집단에 해당), **북 아메리카**(아메리카 원주민, 라칸돈족, 세리족 및 유럽족 집단에 해당), **동북 아시아**(부리아트인, 한국인 200 및 투바인 집단에 해당), **오세니아**(아메리칸 사모아인, 필리핀인, 이바탄족(Ivatan) 집단에 해당), **다른 곳**(브라질인-혼혈, 아프리카인 및 유럽인, 쿠바인-혼혈, 멕시코인 및 북 아메리카-히스패닉인 집단에 해당), **남 아메리카**(바리(Bari)인, 과라 니-카이오와 족 및 과라니-난데와 족 집단에 해당), **동남 아시아**(아미(Ami)인 97, 아타알족, 부농족(Bunun), 중국인, 하카족, 한-중국인 149, 한-중국인 572, 킨족(Kinh), 말레이인, 민난족, 므응족(Muong), 북아메리카-아시아인 퍼시픽 아일랜드, 오키나와인, 파이완 51, 파체호족, 프유마족 49, 류카이족, 류쿠안족, 새하족(Saisiat), 싱가포르-중국인, 시리아인, 타이인, 타오족(Thao), 토로코족(Toroko), 쩌우족(Tsou) 및 야미족 집단에 해당), **서 남 아시아**(아랍 드루즈인, 이스라엘 유대인, 쿠르드족(Kurdish), 오만인 및 터키인 집단에 해당) 및 **사하라 이**

남 아프리카 (도군족(Doggon), 케냐인 142, 케냐 고지인, 만덴카족, 북 아메리카-아프리카인, 르완다인, 쇼나족, 잠비아인 및 줄루족 집단에 해당).

- [0177] 집단 범위 산출 목적을 위하여, 에피토프 예측에 사용되는 HLA 클래스 II 대립 유전자의 수는 제한되어 있기 때문에, HLA 클래스 II 대립유전자의 군을 정의하였다. HLA 클래스 II 대립유전자의 군의 정의는 동일 HLA 군에 속하는 HLA 클래스 II 대립유전자와 교차하여 결합하는 불규칙한 펩타이드의 높은 정도에 의존한다(Wilson CC, Palmer B, Southwood S, Sidney J, Higashimoto Y, Appella E, Chesnut R, Sette A, Livingston BD. Identification and antigenicity of broadly cross-reactive and conserved human immunodeficiency virus type 1 -derived helper T-lymphocyte epitopes. J Virol.2001 May;75(9):4195-207; Lund O, Nielsen M, Kesmir C, Petersen AG, Lundegaard C, Worning P, Sylvester-Hvid C, Lamberth K, Rjzfd G, Justesen S, Buus S, Brunak S. Definition of supertypes for HLA molecules using clustering of specificity matrices. Immunogenetics.2004 Mar;55 (12):797-810).
- [0178] HLA 클래스 II 대립 유전자의 군(에피토프 예측에 사용된 대표적인 분자)은 하기와 같이 정의하였다: **HLA-DR1**(HLA DRB1*01, HLA DRB1*0101, HLA DRB1*0102, HLA DRB1*010201, HLA DRB1*0103), **HLA-DR3**(HLA DRB1*03, HLA DRB1*0301, HLA DRB1*030101, HLA DRB1*0302, HLA DRB1*030201, HLA DRB1*0303, HLA DRB1*0305, HLA DRB1*0308, HLA DRB1*0317), **HLA-DR4** (HLA DRB1 *04, HLA DRB1*0401, HLA DRB1*040101, HLA DRB1*0402, HLA DRB1*0403, HLA DRB1*040301, HLA DRB1*0404, HLA DRB1*0405, HLA DRB1*040501, HLA DRB1*0406, HLA DRB1*0407, HLA DRB1*0408, HLA DRB1*0410, HLA DRB1*0411, HLA DRB1*0412, HLA DRB1*0413, HLA DRB1*0415, HLA DRB1*0416, HLA DRB1*0436), **HLA-DR7** (HLA DRB1*07, HLA DRB1*0701, HLA DRB1*070101), **HLA-DR8** (HLA DRB1*08, HLA DRB1*0801, HLA DRB1*0802, HLA DRB1*080201, HLA DRB1*080302, HLA DRB1*0804, HLA DRB1*080401, HLA DRB1*080402, HLA DRB1*0805, HLA DRB1*0806, HLA DRB1*0807, HLA DRB1*0808, HLA DRB1*0809, HLA DRB1*0811, HLA DRB1*0818), **HLA-DR11**(HLA DRB1*11, HLA DRB1*1101, HLA DRB1*110101, HLA DRB1*110102, HLA DRB1*1102, HLA DRB1*1103, HLA DRB1*1104, HLA DRB1*110401, HLA DRB1*1108, HLA DRB1*1109, HLA DRB1*1111, HLA DRB1*1113, HLA DRB1*111401, HLA DRB1*111901, HLA DRB1*1130), **HLA-DR13**(HLA DRB1*13, HLA DRB1*1301, HLA DRB1*1302, HLA DRB1*130201, HLA DRB1*1303, HLA DRB1*130301, HLA DRB1*130302, HLA DRB1*1304, HLA DRB1*1305, HLA DRB1*1306, HLA DRB1*1307, HLA DRB1*1309, HLA DRB1*1310, HLA DRB1*1312, HLA DRB1*1317, HLA DRB1*1320, HLA DRB1*1323, HLA DRB1*1325, HLA DRB1*1327, HLA DRB1*1331) 및 **HLA-DR15**(HLA DRB1*15, HLA DRB1*1501, HLA DRB1*150101, HLA DRB1*1502, HLA DRB1*150201, HLA DRB1*1503, HLA DRB1*1504, HLA DRB1*1505, HLA DRB1*1506).
- [0179] 집단 범위 산출 결과는 HLA 클래스 I 대립 유전자에 대하여 표 1 및 HLA 클래스 II 대립 유전자에 대하여 표 2에 나타내었다.
- [0180] 본 방법에서 선택된 대립 유전자를 바탕으로, 각 집단 영역에 대한 최대 집단 범위이다: 호주(86.68%), 유럽(99.69%), 북 아프리카(83.11%), 북 아메리카(98.21%), 동북 아시아(83.80%), 오세니아(95.18%), 다른 곳(96.71%), 북 아메리카(50.67%), 동남 아시아(96.03%), 서남 아시아(93.06%), 사하라 이남 아프리카 (90.37%)는 HLA 클래스 I 대립 유전자에 대한 것이고 호주(89.67%), 유럽(99.64%), 북 아프리카(99.28%), 북 아메리카(90.47%), 동북 아시아(90.83%), 오세니아(91.29%), 다른 곳 (97.18%), 북 아메리카(57.45%), 동남 아시아(75.50%), 서남 아시아(97.06%) 및 사하라 이남 아프리카(98.74%).
- [0181] 광범위한 집단 범위를 달성할 수 있는 이의 능력에 관한 바람직한 펩타이드는 다음과 같이 정리하였다: 펩타이드는 HLA 클래스 II 대립 유전자에 대하여 7개 이상 또는 8개 이상의 상이한 집단 영역 또는 바람직하게는 9개 이상의 집단 영역(상기에 전술한 11개 집단 영역 이외)에서 PC% > 60%를 갖고, HLA 클래스 I 대립 유전자에 대하여 2, 3, 4, 5 또는 6개 이상 집단 영역 또는 바람직하게는 7개 이상의 집단 영역(상기에 전술한 11개 집단 영역 이외)에서 PC% > 25%를 갖는다.
- [0182] 예를 들어, P2380-HER, P5566-LAGE1, P75-P53, P750-NY-ESO, P1692-HER, P3150-MUC, P5449-LAGE 예는 바람직한 펩타이드의 정의에 영향받지 않는다.
- [0183] 예를 들어, MAGE-3, MUC-1로부터 유래된 P513-MAGE3, P550-MAGE3, P679-MAGE3, P2753-MUC1, P3776-MUC1, P4020-hTERT, P4345-hTERT, P4373-hTERT, P4540-hTERT, P4616-hTERT, P4650-hTERT, P4695-hTERT, P4759-hTERT, P4862-TERT, P4939-hTERT, P5075-hTERT, P5400-MAGE1 및 P5232-MAGE1, 텔로머라제 및 MAGE-1은 HLA 클래스 II 대립 유전자에 대하여 9개 이상의 상이한 집단 영역에 PPC% > 50% 및 HLA 클래스 I에 대하여 7개 이상의 상이한 집단 영역에 PPC% > 25%를 갖는 각 펩타이드의 바람직한 펩타이드의 정의에 각각 속한다.

[0184] 표 1: HLA 클래스 I 펩타이드 결합 예측에 기반한 각 펩타이드에 대하여 산출된 집단 범위(BPC%)

	아 메 리 카	아 프 리 카	아 프 리 카	아 프 리 카	아 프 리 카	아 프 리 카	아 프 리 카	아 프 리 카	아 프 리 카	아 프 리 카	아 프 리 카	아 프 리 카
P103-P53	50%	87%	34%	64%	54%	60%	75%	42%	63%	69%	65%	
P154-P53	27%	39%	16%	11%	20%	35%	28%	0%	45%	30%	36%	
P205-P53	1%	14%	12%	31%	7%	2%	15%	1%	13%	7%	28%	
P262_P53	39%	66%	1%	48%	34%	58%	51%	40%	54%	32%	25%	
P513_MAGE3	56%	69%	17%	45%	46%	69%	61%	40%	70%	51%	48%	
P550_MAGE3	84%	94%	67%	93%	78%	94%	89%	48%	94%	85%	79%	
P679_MAGE3	27%	67%	18%	44%	25%	40%	57%	41%	34%	42%	49%	
P805_NY_ESO1	27%	66%	36%	57%	42%	38%	63%	41%	37%	58%	59%	
P830_NY_ESO1	37%	53%	13%	31%	29%	58%	48%	40%	53%	34%	42%	
P991_SURVIVIN	38%	22%	8%	8%	21%	52%	16%	1%	56%	22%	17%	
P1331_WT1	27%	39%	36%	27%	27%	34%	29%	0%	45%	34%	45%	
P1575_HER	42%	63%	10%	55%	37%	60%	52%	44%	61%	40%	24%	
P1632_HER	41%	48%	8%	26%	27%	62%	31%	1%	68%	30%	26%	
P1930_HER	40%	53%	6%	33%	31%	60%	46%	44%	59%	33%	31%	
P2200_HER	27%	40%	6%	23%	15%	46%	25%	2%	53%	22%	24%	
P2238-HER	58%	86%	49%	65%	57%	79%	79%	42%	78%	74%	72%	
P2262-HER	25%	65%	39%	57%	38%	48%	67%	41%	43%	59%	62%	
P2316_HER	7%	33%	4%	23%	10%	23%	23%	8%	32%	12%	24%	
P2380_HER	1%	10%	16%	15%	12%	8%	15%	1%	13%	12%	36%	
P2753_MUC1	25%	52%	12%	38%	23%	40%	48%	40%	32%	33%	42%	
P3698_MUC1	26%	60%	10%	33%	23%	39%	50%	40%	31%	31%	37%	
P3825_MUC1	10%	58%	25%	48%	16%	24%	39%	11%	36%	23%	37%	
P3776_MUC1	47%	71%	20%	45%	42%	66%	61%	41%	65%	52%	55%	
P4020_hTERT	43%	51%	31%	43%	30%	64%	35%	8%	72%	31%	38%	
P4121_hTERT	3%	35%	16%	32%	13%	19%	26%	4%	25%	13%	28%	
P4345_hTERT	28%	69%	7%	55%	29%	40%	54%	40%	34%	40%	28%	
P4373_hTERT	49%	46%	16%	78%	27%	58%	39%	11%	54%	13%	29%	
P4453_hTERT	3%	35%	2%	37%	7%	2%	21%	2%	4%	6%	22%	
P4540_hTERT	61%	96%	72%	73%	72%	81%	88%	42%	83%	87%	85%	
P4575_hTERT	25%	17%	20%	5%	18%	45%	18%	0%	51%	27%	33%	
P4616_hTERT	32%	58%	8%	32%	22%	39%	38%	9%	53%	30%	32%	
P4650_hTERT	31%	71%	23%	39%	34%	47%	57%	44%	47%	43%	50%	
P4695_hTERT	25%	52%	15%	38%	23%	40%	49%	40%	33%	35%	42%	
P4759_hTERT	29%	64%	27%	43%	25%	43%	54%	44%	40%	39%	48%	
P4862_TERT	50%	74%	6%	38%	41%	65%	58%	44%	64%	51%	29%	
P4939_hTERT	49%	82%	35%	50%	54%	65%	73%	40%	66%	71%	62%	
P5075_hTERT	50%	77%	8%	57%	45%	66%	63%	44%	65%	53%	41%	
P5400_MAGE1	63%	96%	57%	65%	66%	79%	83%	45%	82%	79%	78%	
P5232_MAGE1	28%	43%	17%	24%	20%	36%	30%	1%	47%	30%	34%	
P5525_LAGE1	23%	59%	29%	50%	40%	50%	48%	5%	60%	37%	54%	
P5566_LAGE1	0%	6%	2%	19%	7%	17%	7%	0%	12%	5%	15%	
P-HAGE	29%	79%	9%	61%	36%	42%	65%	42%	37%	46%	48%	
P75-P53	26%	66%	16%	31%	26%	39%	42%	29%	56%	42%	50%	
P750-NYESO	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
P1692-HER	3%	5%	4%	14%	4%	3%	2%	1%	8%	59%	10%	
P3150-MUC	2%	25%	10%	0%	1%	3%	21%	1%	14%	1%	8%	
P5449-LAGE	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	

[0185]

[0186] 표 2: HLA 클래스 II 펩타이드 결합 예측에 기반한 각 펩타이드에 대하여 산출된 집단 범위(EPC%)

	카 산	카 산	아 프 리 카	아 메 리 카	아 시 아	오 세 니 아	아 프 리 카	아 메 리 카	아 시 아	아 프 리 카	아 메 리 카
P103-P53	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P154-P53	89%	97%	98%	90%	87%	91%	94%	56%	75%	95%	97%
P205-P53	89%	97%	98%	90%	87%	91%	94%	56%	75%	95%	97%
P262_P53	89%	97%	98%	90%	87%	91%	94%	56%	75%	95%	97%
P513_MAGE3	76%	87%	90%	35%	73%	85%	76%	40%	61%	87%	96%
P550_MAGE3	58%	99%	99%	83%	85%	88%	92%	27%	64%	96%	96%
P679_MAGE3	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P805_NY_ESO1	35%	93%	92%	17%	71%	81%	73%	6%	46%	88%	95%
P830_NY_ESO1	89%	95%	94%	85%	84%	87%	89%	55%	64%	82%	87%
P991_SURVIVIN	57%	96%	97%	83%	81%	87%	87%	26%	63%	93%	92%
P1331_WT1	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P1575_HER	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P1632_HER	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P1930_HER	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P2200_HER	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P2238-HER	89%	97%	98%	90%	87%	91%	94%	56%	75%	95%	97%
P2262-HER	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P2316_HER	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P2380_HER	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P2753_MUC1	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P3698_MUC1	57%	93%	93%	76%	77%	83%	80%	23%	50%	79%	80%
P3825_MUC1	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P3776_MUC1	57%	96%	97%	83%	81%	87%	87%	26%	63%	93%	92%
P4020_hTERT	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P4121_hTERT	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P4345_hTERT	89%	97%	98%	90%	87%	91%	94%	56%	75%	95%	97%
P4373_hTERT	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P4453_hTERT	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P4540_hTERT	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P4575_hTERT	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P4616_hTERT	89%	97%	98%	90%	87%	91%	94%	56%	75%	95%	97%
P4650_hTERT	89%	97%	98%	90%	87%	91%	94%	56%	75%	95%	97%
P4695_hTERT	89%	97%	98%	90%	87%	91%	94%	56%	75%	95%	97%
P4759_hTERT	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P4862_TERT	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P4939_hTERT	57%	96%	97%	83%	81%	87%	87%	26%	63%	93%	92%
P5075_hTERT	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P5400_MAGE1	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P5232_MAGE1	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P5525_LAGE1	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P5566_LAGE1	89%	97%	98%	90%	87%	91%	94%	56%	75%	95%	97%
P-HAGE	90%	100%	99%	90%	91%	91%	97%	57%	76%	97%	99%
P75-P53	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
P750-NYESO	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
P1692-HER	6%	27%	31%	1%	8%	6%	16%	1%	6%	17%	27%
P3150-MUC	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
P5449-LAGE	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

[0187]

[0188] 실시예 2: 건강한 개체에서 펩타이드-특이적 T 세포 반응.

[0189] 펩타이드-특이적 T 세포 반응은 건강한 개체로부터 수득한 말초 단핵 세포로 평가하였다. 해동 후, PBMC는 5% (v/v) 인간 AB 혈청(PAA Laboratories Ltd)) 및 펩타이드의 풀(pool)(P103-P53, P513_MAGE3, P679_MAGE3, P805_NY_ESO1, P1575_HER, P2238-HER, P3825_MUC1, P3776_MUC1, P4540_hTERT, P4575_hTERT, P5400_MAGE1, P-HAGE로 구성된)을 포함하는 총 최종 농도가 20μg/mL인 배양 배지(RPMI 1640 배지, Glutamax™(Life Technologies))에 ml 당 1 백만 셀의 농도로 24-웰 평평한 바닥 플레이트(또는 48-웰 바닥 플레이트)에서 배양하였다.

[0190] 상기 플레이트는 5% CO₂ 인큐베이터에서 37℃로 배양하였으며 4일 제, 각 최종 농도가 10IU/ml 및 10ng/mL인 제 조합 인간 IL-2 및 IL-15(R&D Systems)를 각 웰에 추가하였다. 7일 제, PBMC 배양은 제거하였고, 배양 배지에서 세척하였으며 IL-2 10IU/mL를 포함하는 배양 배지에서 웰에 다시 교체하였다. 5% CO₂ 인큐베이터에서 37℃로 밤새도록 둔 뒤, 세포를 제거하였으며, 생존물에 대하여 계수하고 평가하였다. PVDF 플레이트(MSIPS4510, Millipore)는 항-인간 IFN-γ 항체(R&D systems)로 코팅하였으며 4℃로 밤새 배양하였다. 플레이트는 그 다음 세척하였으며, 블로킹 버퍼(1% BSA(PAA), 5% 수크로스(Fisher), Dulbecco's-PBS(Invitrogen))로 1시간 이상 배

양하였고, 사용 전에 최종적으로 배양 배지로 세척하였다. 배양된 PBMCs는 배양 배지 5%(v/v) 인간 AB 혈청(PAA Laboratories Ltd))를 갖는(RPMI 1640 배지, Glutamax™(Life Technologies) 단독(2회) 또는 오버랩핑 18-머 펩타이드로 나타낸 펩타이드의 풀(pool)(P103-P53, P513_MAGE3, P679_MAGE3, P805_NY_ESO1, P1575_HER, P2238-HER, P3825_MUC1, P3776_MUC1, P4540_hTERT, P4575_hTERT, P5400_MAGE1, P-HAGE)을 5 μ g/펩타이드/mL 농도로 포함하거나 또는 배지 단독에서 50,000 세포/웰의 농도로, 미리-코팅된 ELISpot 플레이트에 이동(dispatch)하였고, 2회(또는 3회) 테스트하였다. 18시간 배양 후 플레이트를 세척하고 바이오티닐화된(biotinylated) 이차 항-인간 IFN- γ 항체(R&D systems)를 그 후 스트렙타비딘-AP로 배양하였다. IFN- γ 의 제조는 제조사의 지침에 따라 ELISpot 블루 컬러 모듈(R&D Systems)을 이용하여 검출하였다. 플레이트를 스캔하고 웰은 스팟 계수 소프트웨어(Cellular Technology Limited)를 구비한 자동화된 ELISpot 스팟 리딩 시스템을 이용하여 계수하였다. 결과는 스팟 형성 세포(SFC)/10⁶ PBMC로서 나타내었으며 배양 배지 단독 상에서 PBMC의 IFN γ SFC에 의하여 나타낸 백그라운드(background) 반응은 각 개체에서 차감하였다. 양성 반응은 스팟 형성 세포 (SFC)/10⁶ PBMC의 수가 20보다 더 많을 때로 정의하였다.

[0191] 도 1에 나타낸 바와 같이, 특이적 펩타이드에 대한 반응 개체의 빈도는 P103-P53에 대하여 100%, P513_MAGE3에 대하여 50%, P679_MAGE3에 대하여 80%, P805_NY_ESO1에 대하여 50%, P1575_HER에 대하여 100%, P2238-HER에 대하여 83%, P3825_MUC1에 대하여 17%, P3776_MUC1에 대하여 100%, P4540_hTERT에 대하여 67%, P4575_hTERT에 대하여 100%, P5400_MAGE1에 대하여 100%, P-HAGE에 대하여 50%이다.

[0192] **실시예 3: 비소 세포 폐암(NSCLC) 환자 및 건강한 개체의 펩타이드-특이 T 세포 반응**

[0193] **재료 및 방법**

[0194] **집단**

[0195] 비소 세포 폐암(NSCLC)으로 임상적으로 진단된 68명 개체 및 40 연령-일치된 건강한 개체는 사우샘프턴 종합병원 및 로얄 마스든 런던의 연구 윤리 위원회(REC)에 등록하였다. 상기 개체의 인구 통계는 하기 표에 요약되어 있다:

카테고리	개체의 수	평균연령(범위)	선암 / 편평 세포 암/ 기타
Healthy	40	60 (34-84)	-
NSCLC Stage I	2	64.5 (56-73)	2 / 0 / 0
NSCLC Stage II	5	66 (45-70)	4 / 1 / 0
NSCLC Stage IIIa	16	65 (37-73)	10 / 5 / 1
NSCLC Stage IIIb	11	63 (54-79)	3 / 6 / 2
NSCLC Stage IV	34	68 (33-78)	28 / 6 / 0

[0196]

[0197] **전체 혈액에서 PBMC의 분리 및 냉동 보관**

[0198] 모든 개체로부터 승인 서명 동의 후, heparin화된(heparinized), 신선한 정맥 혈액을 수집하고, 말초 혈액 단핵 세포(PBMCs)를 분리하고, 혈액 채취 18 시간 이내에 냉동 보관하였다. PBMC를 동일한 부피의 '둘베코'의 인산 완충 용액(dPBS, Invitrogen)에서 혈액 희석, 림포프랩(Lymphoprep)(Axis-Shield)으로 조심스럽게 레이어링(layering) 및 20분간 800xg로 원심분리하여 분리하였다. 상기 PBMC 층을 RPMI-1640 배지(Invitrogen)로 세척하고 PBMC는 열-불활성화된 미국산 태아 송아지 혈청(FCS, AI 5-204, PAA)의 10% DMSO (Sigma Aldrich)에서 0.5-1.5 x 10⁷ 세포의 부분 표본을 냉동 보관하였다. 세포는 분석 때까지 액체 질소에 보관하였다.

[0199] **PBMC의 단기간 배양**

[0200] 각 개체 유래의 PBMC의 두 바이알을 해동시키고 림프구 수를 TruCount (BD Biosciences)를 이용하여 측정하였다. PBMC는 두 배양 조건(배양 1 및 배양 2)으로 나누고 각각은 13개 펩타이드 풀(pools)의 혼합물로 자극하였다. 각 펩타이드 풀은 평균적으로 18 아미노-산 길이를 갖는 3 내지 5개 사이의 펩타이드를 포함한다. 각 펩타이드 풀은 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 17, 18, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 36, 39, 40 및 46의 긴 펩타이드 중 하나에 해당한다. 예를 들어, "P-P4020-TERT" 로 지정된 상기 펩타이드 풀은, 서열번호:8의 펩타이드이다. P-P550-MAGE3, P-P5232-MAGE1, P-P991 -SURVIVIN 및 P-P-HAGE에 대하여, 상기 풀의 N-말단 펩타이드는 합성을 용이하게 하고 이의 가용성을 향상시키기 위한 하나의 N-말단 아미노산에 의해

연장된다. 단일 아미노산 연장은 이들 각각의 펩타이드와 관련하여 이들 폴의 기능적 특성을 변화시키지 않을 것으로 예상된다.

[0201] P4020-TERT, P4540-TERT, P4575-TERT, P4616-TERT, P4682-TERT, P513-MAGE3, P550-MAGE3, P679-MAGE3, P991-서바이빈, P1331-WT1, P5525-LAGE1에 해당하는 폴로 이루어진 배양 1.

[0202] P2753-MUC1, P3698-MUC1, P3776-MUC1, P3825-MUC1, P750-NYESO, P805-NYESO, P830-NYESO, P5232-MAGE1, P5400-MAGE1, P1575-HER, P2238-HER, P103-P53, P-HAGE에 해당하는 폴로 이루어진 배양 2.

[0203] 다른 펩타이드 폴은 하기 표에 요약되며 각 폴의 짧은 펩타이드의 개별적 서열은 아넥스 B에 나타낸다.

배양	펩타이드 폴	해당 서열번호	폴 내 짧은 펩타이드
1	P-P4020-TERT	8	P4020_hTERT-1, P4020_hTERT-2, P4020_hTERT-3, P4020_hTERT-4, P4020_hTERT-5
1	P-P4540-TERT	17	P4540-TERT_1, P4540-TERT_2, P4540-TERT_3, P4540-TERT_4, P4540-TERT_5
1	P-P4575-TERT	18	P4575-TERT_1, P4575-TERT_2, P4575-TERT_3, P4575-TERT_4, P4575-TERT_5
1	P-P4616-TERT	11	P4616_hTERT-1, P4616_hTERT-2, P4616_hTERT-3, P4616_hTERT-4
1	P-P4650-TERT	12	P4650_hTERT-1, P4650_hTERT-2, P4650_hTERT-3, P4650_hTERT-4, P4650_hTERT-5
1	P-P4682-TERT	13	P4862_hTERT-1, P4862_hTERT-2, P4862_hTERT-3, P4862_hTERT-4
1	P-P513-MAGE3	1	P513-MAGE-3_1, P513-MAGE-3_2, P513-MAGE-3_3, P513-MAGE-3_4
1	P-P550-MAGE3	2	P550_MAGE3-1, P550_MAGE3-2, P550_MAGE3-3, P550_MAGE3-4
1	P-P590-MAGE3	48	P590_MAGE3-1, P590_MAGE3-2, P590_MAGE3-3
1	P-P679-MAGE3	3	P679-MAGE-3_1, P679-MAGE-3_2, P679-MAGE-3_3, P679-MAGE-3_4
1	P-P991-SURVIVIN	30	P991_SURVIVIN-1, P991_SURVIVIN-2, P991_SURVIVIN-3, P991_SURVIVIN-4
1	P-P1331-WT1	31	P1331_WT1-1, P1331_WT1-2, P1331_WT1-3, P1331_WT1-4
1	P-P5525-LAGE1	39	P5525_LAGE1-1, P5525_LAGE1-2, P5525_LAGE1-3, P5525_LAGE1-4
2	P-P2753-MUC1	4	P2753_MUC1-1, P2753_MUC1-2, P2753_MUC1-3
2	P-P3698-MUC1	7	P3698_MUC1-1, P3698_MUC1-2, P3698_MUC1-3, P3698_MUC1-4, P3698_MUC1-5
2	P-P3776-MUC1	6	P3776-MUC-1_1, P3776-MUC-1_2, P3776-MUC-1_3, P3776-MUC-1_4
2	P-P3825-MUC1	5	P3825-MUC-1_1, P3825-MUC-1_2, P3825-MUC-1_3, P3825-MUC-1_4, P3825-MUC-1_5
2	P-P750-NYESO	46	P750-NYESO-1, P750-NYESO-2, P750-NYESO-3, P750-NYESO-4
2	P-P805-NYESO	28	P805-NY-ESO-1_1, P805-NY-ESO-1_2, P805-NY-ESO-1_3, P805-NY-ESO-1_4
2	P-P830-NYESO	29	P830_NY_ESO1-1, P830_NY_ESO1-2, P830_NY_ESO1-3, P830_NY_ESO1-4
2	P-P5232-MAGE1	23	P5232_MAGE1-1, P5232_MAGE1-2, P5232_MAGE1-3, P5232_MAGE1-4
2	P-P5400-MAGE1	22	P5400-MAGE1_1, P5400-MAGE1_2, P5400-MAGE1_3, P5400-MAGE1_4, P5400-MAGE1_5
2	P-P1575-HER	32	P1575-HER_1, P1575-HER_2, P1575-HER_3, P1575-HER_4
2	P-P2238-HER	36	P2238-HER_1, P2238-HER_2, P2238-HER_3, P2238-HER_4, P2238-HER_5
2	P-P103-P53	24	P103-P53_1, P103-P53_2, P103-P53_3, P103-P53_4
2	P-P-HAGE	40	P313-HAGE_1, P313-HAGE_2, P313-HAGE_3, P313-HAGE_4

[0204]

[0205] PBMC는 2mL 배양 배지(CM, 5% 미처리된 인간 AB 혈청(PAA) 및 젠타마이신이 보충된 MI1640 글루타맥스)에 총 7일 동안 1×10^6 세포/mL의 농도로 24 웰 세포 배양 플레이트에 배양하였다. 각 폴을 20 μ g/mL 총 펩타이드 최종 농도로 첨가하였다. 1일 차, IL-7 (Peprotech) 및 IL-2 (R&D Systems)를 5ng/mL 및 10IU/mL의 각 최종 농도로 배양에 첨가하였다. 3일 차, IL-2를 10IU/mL의 농도로 첨가하였다. 7일 차, IFN γ (인터페론 감마) ELISpot 분석 또는 하기에 서술한 바와 같은 세포 내 사이토카인 염색(ICS)을 이용한 분석 전에, 세포를 배양 배지로 세척된 배양 플레이트로부터 수득하였고, TruCount (BD Biosciences)를 이용하여 계수하였다.

[0206] 참고로, P-P750-NYESO는 음성 대조군 펩타이드로서 포함된다.

- [0207] 인간 IFN γ ELISpot 분석
- [0208] 96 웰 멀티스크린 PVDF 필터 플레이트(Millipore)를 2-8℃로 밤새도록 항-인간 IFN γ 포획 모노클로날 항체 (SEL285, R&D Systems) 100 μ L(1 :80)을 이용하여 코팅하였다. 그 후 플레이트를 세척하고, 2시간 내지 7일 동안 2-8℃로 1% BSA (소 혈청 알부민, PAA) 및 5% 수크로스가 보충된 PBS로 차단하였다. 단기간 배양한 세포는 웰 당 0.5-1x10⁵ 세포로 2 회(duplicate)(분석 대조군은 3 회 테스트하였다) 웰에 플레이트하였다. 26개 펩타이드, 즉 P-P-HAGE, P-P4650_hTERT, P-P4020_hTERT, P-P5525_LAGE1, P-P4540_hTERT, P-P830_NY_ESO1, P-P805_NY_ESO1, P-P679_MAGE3, P-P5400_MAGE1, P-P550_MAGE3, P-P103_P53, P5232_MAGE1, P-P4575_hTERT, P-P4616_hTERT, P513_MAGE3, P-P1575_HER, P-P590-MAGE3, P-P991_SURVIVIN, P-P3698_MUC1, P-P2238-HER, P-P3825_MUC1, P-P4862_hTERT, P-P1331_WT1, P-P2753_MUC1, P-P3776_MUC1 및 음성 대조군 펩타이드는 P-P750-NYESO로 개별적으로 테스트하였다. 사용된 최종 항원 농도: 26개 펩타이드 풀에 대하여, 5 μ g/펩타이드/mL의 농도의 각 펩타이드 풀; PHA 양성 대조군에 대하여, 2.5 μ g/mL. 분석 음성 대조군은 배양 배지 단독(항원 없음)만 포함한 세포 플레이트이다. ELISpot 플레이트는 18-18.5 시간 동안 37℃/5% CO₂로 배양하였다. 그 후 플레이트를 세척하였고 100 μ L(1 :80) 진단 모노클로날 단일 항체(SEL285, R&D Systems)로 2시간 동안 실온(RT)에서 배양하였다. 다음 배양 플레이트는 스트렙타비딘-공여된 알칼리 포스파타제(1 :80)로 한 시간 동안 배양하였고 그 후 제조사의 지시(SEL002, R&D Systems)에 따라 30분 동안 BCIP/NBT 기질로 배양하였다. ELISpot 플레이트를 스캔하고 자동화된 플레이트 계수 시스템(CTL ImmunoSpot)을 이용하여 계수하였다.
- [0209] 세포 내 사이토카인 염색(ICS)
- [0210] 배양 조건 1 및 2를 하기의 대안적 배양 1 내지 5로 치환한 것을 제외하고 상기에 기재된 바와 같이 PBMC 단기간 배양하였으며, 이의 각각은 펩타이드 풀의 상이한 조합의 자극을 포함한다:
- [0211] 배양 1 : P-P5525-LAGE-1, P-P103-P53, P-P830-NYESO-01, P-P-HAGE, P-P5232-MAGE-A1, P-P550-MAGE-A3 및 P-P4616-hTERT;
- [0212] 배양 2: P-P5525-LAGE-1, P-P103-P53, P-P830-NYESO-01, P-P-HAGE, P-P5232-MAGE-A1, P-P550-MAGE-A3, P-P4616-hTERT, P-P805_NY_ESO1, P-P679_MAGE3, P-P4650_hTERT, P-P4575_hTERT, 및 P-P4020_hTERT;
- [0213] 배양 3 : P-P805_NY_ESO1, P-P5400_MAGE1, P-P679_MAGE3, P-P4650_hTERT, P-P4575_hTERT, P-P4540_hTERT, P-P550_MAGE3 및 P-P4020_hTERT;
- [0214] 배양 4: P-P550_MAGE3;
- [0215] 배양 5: P-P805_NY_ESO1
- [0216] 단기간 배양 유래 세포를 5 μ g/펩타이드/mL의 농도로 사용된 각 펩타이드 풀로 자극된 5x10⁵ PBMC/웰로 96웰 둥근 바닥 플레이트에 플레이트하였다. 플레이트를 5% CO₂ 인큐베이터에서 37℃로 20시간 동안 배양하였다. 분석 시작 첫 3시간 이후에 PMA/이오노마이신을 모든 웰에 첨가하였고 골지 플러그(Golgi plug)(BD Biosciences)를 각각의 웰에 첨가하였다. 상기 세포를 수득하고 PBS + 0.1% BSA (세척 버퍼)로 세척하고 항-CD3, 항-CD4 및 항-CD8(BD Biosciences)로 30분간 4℃로 염색하였다. 다른 세척 후, 상기 세포를 고정하고 100 μ L의 사이토폭스/사이토펜 용액(BD Biosciences)으로 20분간 4℃에서 투과시킨 다음 1x 펌/세척 용액(BD Biosciences)로 두 번 세척하였다. 최종적으로, 세포를 30분간 4℃에서 항-IL-2-FITC, 항-IFN γ -PE 및 항-TNF α PerCP-Cy5.5(BD Biosciences)로 염색하였다. 샘플은 FACSCanto II 유세포 분석기(BD Biosciences)상에서 얻었다. 게이팅(Gating)은 이소타입 대조군 항체 염색을 기반으로 하고 배지는 각 개체에 대한 샘플을 자극하였다.
- [0217] 결과 및 고찰
- [0218] 실시예 1에 나타난 바와 같이 집단 범위의 분석에 기초한 바람직한 펩타이드의 정의에 해당하는 25개 펩타이드 서열(P-HAGE, P4650_hTERT, P4020_hTERT, P5525_LAGE1, P4540_hTERT, P830_NY_ESO1, P805_NY_ESO1, P679_MAGE3, P5400_MAGE1, P550_MAGE3, P103_P53, P5232_MAGE1, P4575_hTERT, P4616_hTERT, P513_MAGE3, P1575_HER, P590-MAGE3, P991_SURVIVIN, P3698_MUC1, P2238-HER, P3825_MUC1, P4862_hTERT, P1331_WT1, P2753_MUC1, P3776_MUC1)은 건강한 지원자 및 NSCLC 환자의 T 세포 자극에 대한 이의 능력을 테스트하기 위해 선택하였다. 실시예 1에서 바람직한 펩타이드의 정의에 해당되지 않는 하나의 펩타이드 서열(P750-NYESO)은 음성 대조군 펩타이드로서 이용하였다.

[0219] T 세포 분석 방법은 모든 시료에 대하여 동일한 분리 및 보존을 이용하여 수득할 PBMC 이용에 기반하였다. 또한, NSCLC 환자 및 건강한 개체 유래의 연령-일치된 샘플은 두 군 사이의 적절한 비교를 고려하여 사용하였다. 건강한 개체 및 NSCLC 환자는 적은 비율의 아시아인, 흑인 및 동양인을 포함하는 인종 유래의 개체와 주로 백인 인종(-85%)이다. NSCLC 환자 및 건강한 개체의 비선택된 모집 결과로서, PBMC 샘플에 대하여 관찰된 T 세포의 반응은 임의의 특이적 HLA 클래스 I 및 HLA 클래스 II 분자에 대하여 편중되어 있지 않으나 일반적인 집단에서 HLA 다형성 중 하나를 나타내는 것으로 예상된다.

[0220] 건강한 개체 및 암 환자의 말초 혈액에서 중앙 항원에 특이적 T 세포의 매우 낮은 빈도 때문에(데이터는 나타나지 않음), 단 기간 7일의 생체 외 배양이 기반된 방법론은 재료 및 방법에 기술된 바와 같이 이용되었다. 단 기간 배양은 항원-특이적 T 세포 전구체의 확장을 야기한다. 항원-특이적 T 세포의 빈도는 재료 및 방법에 기술된 바와 같은 IFN- γ ELISpot 분석의 평균으로 분석하였다. 항원-특이적 T 세포의 빈도는 관심있는 긴 펩타이드에 각각 대응하는, 오버랩핑한 짧은 펩타이드(평균 18 개 아미노산 길이의 펩타이드, 풀 당 3 내지 5개의 펩타이드)의 풀을 이용하여 측정하였다. 펩타이드의 풀로 측정된 면역 반응은 관심있는 해당 긴 펩타이드를 나타내는 것으로 간주된다. 백만 PBMCs 당 500 스팟의 정확한 역가(stringent threshold)는 양성 펩타이드 반응을 확인하기 위하여 설정하였다.

[0221] 25개 펩타이드는 테스트된 두 그룹에 걸친 반응의 크기(도 2 및 도 3) 및 반응자 빈도(도 4 및 도 5)와 관련하여 다양하게 나타났다. 흥미롭게도, NSCLC 환자 및 건강한 개체에서 관찰된 반응자 빈도와 실시예 1에 나타난 임의의 상이한 인종 군을 통하여 예측된 집단 범위 간의 명백한 상관관계는 없다. 그럼에도 불구하고, 모든 인종 군(실시예 1에 나타난 바와 같이)을 통하여 낮은 예측된 집단 범위를 갖는 P750-NYESO 음성 대조군 펩타이드는 크기 및 반응자 빈도에서 가장 낮은 반응 펩타이드인 것으로 입증되었다(도 2, 3, 4, 및 5).

[0222] 도 3에 나타난 바와 같은 NSCLC 환자에서 관찰된 이의 반응자 빈도에 기반하여 3군의 펩타이드가 정의되었다. **군 1: 높은 반응 펩타이드: 반응자 빈도 > 20%:** P-HAGE, P4650_hTERT, P4020_hTERT, P5525_LAGE1, P4540_hTERT, P830_NY_ESO1, P805_NY_ESO1, P679_MAGE3, P5400_MAGE1, P550_MAGE3, P103_P53, P5232_MAGE1, P4575_hTERT, P4616_hTERT; **군 2: 중간 반응 펩타이드: 반응자 빈도 10 내지 20% 사이:** P513_MAGE3, P1575_HER, P590-MAGE3, P991_SURVIVIN, P3698_MUC1, P2238-HER; **군 3: 낮은 반응 펩타이드 - 반응자 빈도 <10%:** P3825_MUC1, P3776_MUC1, P2753_MUC1, P4862_hTERT, P1331_WT1, P750-NYESO. 하기 표 A1, A2 및 A3에 3 군을 요약하고 해당 서열번호를 제공한다.

[0223] **표 A1: 군 1: 높은 반응 펩타이드: 반응자 빈도 > 20%**

이름	서열번호	빈도
P-HAGE	40	52.38%
P4020 hTERT	8	32.81%
P5525 LAGE1	39	31.03%
P4540 hTERT	17	23.43%
P830 NY ESO1	29	39.68%
P4650 hTERT	12	38.70%
P805 NY ESO1	28	34.92%
P679 MAGE3	3	28.57%
P5400 MAGE1	22	27.41%
P550 MAGE3	2	72.30%
P103 P53	24	50.81%
P5232 MAGE1	23	32.25%
P4575 hTERT	18	48.38%
P4616 hTERT	11	37.50%

[0224]

[0225] **표 A2: 군 2: 중간 반응 펩타이드: 반응자 빈도 10 내지 20% 사이**

이름	서열번호	빈도
P513_MAGE3	1	18.46%
P590-MAGE3	48	15.87%
P991_SURVIVIN	30	14.51%
P2238-HER	36	10.00%
P1575_HER	32	16.12%
P3698_MUC1	7	14.06%

[0226]

[0227] 표 A3: 군 3: 낮은 반응 펩타이드 - 반응자 빈도 <10%

이름	서열번호	빈도
P3825_MUC1	5	8.06%
P1331_WT1	31	5.08%
P2753_MUC1	4	4.76%
P4862_hTERT	13	7.93%
P3776_MUC1	6	4.76%
P750-NYESO	46	3.12%

[0228]

[0229] 군 1의 펩타이드가 암의 치료 또는 예방을 위해 단독 또는 조합하여 조성물에 포함되는 것이 바람직하다. 군 2의 펩타이드는 적당히 바람직하다. 음성 대조군 펩타이드 P750-NYESO와 가까운 반응 수준을 갖기 때문에, 군 3의 펩타이드는 적게 선호되는 펩타이드이다.

[0230] 나타낸 바와 같이, 일부 표적 종양 항원은 다른 것 보다 더 자주 인식된다. 예를 들어 텔로머라제는 군 2의 하나의 펩타이드 및 군 3의 3개 펩타이드를 포함하는 MUC-1과 반대로 군 1의 6개 펩타이드에서 5개를 포함한다. 이러한 현상에 영향을 끼치는 요소는 정상 및 암 세포에서 항원의 발현 정도, 단백질이 발현되는 세포 내부, 면역 내성, T 세포 고갈, 또는 항원에 대하여 작용된 T 세포 조절 메커니즘과 관련될 수 있다.

[0231] 이러한 요소는 하나의 개체부터 다른 개체 사이, 그리고 질병 과정 사이에서도 다양하다. 흥미롭게도, 동일한 종양 항원에서 유래된 상이한 펩타이드는 상이한 반응 정도를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 텔로머라제 유래의 P465_hTERT, P4020_hTERT, P4540_hTERT, P4575_hTERT, P4616_hTER는 군 3의 P4862_hTERT와 반대로 그룹 1에 속한다. 유사하게, MAGE 3 유래의 P679_MAGE3, P550_MAGE3는 군 2의 P590-MAGE3, P513_MAGE3와 반대로 군 1에 속한다. 예상한 바와 같이, NY-ESO-1에서 유래된 음성 대조군 펩타이드 P750-NYESO는 군 3에 위치하며, 대조적으로 P830_NY_ESO1 및 P805_NY_ESO1는 군 1에 위치한다.

[0232] NSCLC 환자 및 연령-일치된 건강한 개체에서 면역 반응 사이의 차이점이 관찰되었다. 종합적으로, 주요 펩타이드에 대한 항원-특이적 T 세포의 빈도는 건강한 개체와 비교하여 NSCLC 환자에서 더 낮다(도 5). 건강한 개체에서 관찰된 높은 면역 반응의 정도는 암에 대한 종양 항원-특이적 T 세포의 면역 감시의 역할을 반영할 수 있으며, 방어 메커니즘은 아마도 NSCLC 환자에서 변경된다. 그러므로 유사한 현상이 선택된 종양 항원(MAGE-3, MAGE-1, 텔로머라제, HAGE, LAGE, HER-2/neu, MUC-1, P53, NY-ESO-1, LAGE-1, 서바이빈)이 또한 발현되는 것에서 선택된 다른 암 적응증(indications)에서 예상된다. 상기 암의 적응증은 유방암, 간암, 뇌암, 위암, 췌장암, 신장암, 난소암, 골수종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 두경부암, 결장 직장암, 신장암, 식도암, 흑색종, 피부암 및 전립선암을 포함한다.

[0233] 놀랍게도, IFN- γ ELISpot 분석에서 측정된 스팟의 강도는 질병의 결과로서 종양 항원-특이적 T 세포 결함을 나타내는, 건강한 개체와 비교하여(도 7 참조) NSCLC 환자에서 테스트된 펩타이드 수가 특이적으로 감소되는 것을 나타낸다. 상기 스팟 강도는 단일 세포 수준에서 IFN- γ 생산의 양을 반영한다. 군 1의 주요 펩타이드(P-HAGE(서열번호:40), P4020_hTERT(서열번호:8), P5525_LAGE1(서열번호:39), P4540_hTERT(서열번호: 17), P830_NY_ESO1(서열번호:29), P4650_hTERT(서열번호:12), P805_NY_ESO1(서열번호:28), P679_MAGE3(서열번호:3), P5400_MAGE1(서열번호:22), P550_MAGE3(서열번호:2), P103_P53(서열번호:24), P5232_MAGE1(서열번호:23))는 건강한 개체와 비교하여 NSCLC 환자에 유의적으로 낮은 스팟 강도를 나타낸다. 상기 군 1 펩타이드는 암의 치료를 위한 조성물에 포함되기에 특히 바람직하다. 유사한 결과를 군 2 유래의 P513_MAGE3, P590-MAGE3, P991_서바이빈, P2238-HER에서 얻었으며, 따라서 상기 펩타이드들이 해당 군에서 가장 바람직하다.

[0234] 게다가, 펩타이드 P-HAGE, P4650_hTERT, P4020_hTERT, P5525_LAGE1, P4540_hTERT, P830_NY_ESO1, P805_NY_ESO1, P679_MAGE3, P5400_MAGE1, P550_MAGE3, P103_P53, P5232_MAGE1, P4575_hTERT 및 P4616_hTERT는 세포 내 사이토카인 염색에 의해 측정된 바와 같이 Th1 사이토카인-생산 CD4 및/또는 CD8 T 세포 반응을 촉진하는 능력을 나타낸다(도 8, 9 및 10 참조).

[0235] 놀랍게도, 도 11은 펩타이드-특이적 CD4 및 CD8 T 세포 반응의 크기가 여러 펩타이드 풀의 조합을 이용한 단기간 배양과 반대로 단일 펩타이드 풀(배양 4는 오직 P-P550 MAGE3 및 배양 5는 오직 P-P550 MAGE3)를 이용한 단기간 배양 후에 현저하게 낮다는 것을 보여준다. 이는 펩타이드, 특히 1 군의 펩타이드를 조합함으로써, 관찰된 반응에서 상승적인 향상을 달성하는 것이 가능함을 시사한다. 이러한 결과는 적어도 단기간 배양 단계 동안 혼합물 펩타이드 간의 경쟁이 나타나지 않는다는 증거를 제공하고, 또한 그 혼합물 내 펩타이드의 적어도 일부의

"도움" 효과의 존재를 지원한다(특히 가장 높은 수준의 반응을 촉진: P805_NY_ESO1, P5400_MAGE1 및 P550_MAGE3). 이 효과는 아마도 사이토 카인, 케모카인 및 보조 자극 인자의 생산을 통해 작용한다.

[0236] **아넥스 A**

SEQ ID N°1	P513_MAGE3	EFQAALSRKVAELVHFLLLKYRAREPVTKAEMLG
SEQ ID N°2	P550_MAGE3	SVVGNWQYFFPVIFSKASSSLQLVFGIELMEVDPIGHLYIF
SEQ ID N°3	P679_MAGE3	YEFWGPRLVETSYVKVLHMHVKISGGPHISYPPLH
SEQ ID N°4	P2753_MUC1	MTFGTQSPFFLLLLTLVLTVVVTGSGHASSTPGG
SEQ ID N°5	P3825_MUC1	EMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVQLTLAFREGTINVH
SEQ ID N°6	P3776_MUC1	TSSNHSTSPQLSTGVSTFFLSTFHSNLQFNSSLEDPT
SEQ ID N°7	P3698_MUC1	PALGSTAPPVHNVTASAGSASGSASTLVHNGTSARATTPASK
SEQ ID N°8	P4020_hTERT	RAVRSLLRSHYREVLPLATFVRLGPQGWRVLRGDPAAFA
SEQ ID N°9	P4121_hTERT	AFTTSVRSYLEPNTVTDALRGSGAWGLLLRRVGDDVL
SEQ ID N°10	P4345_hTERT	KEQLRPSFLLSSLRPSLTGARRIVETIFLGSRPWMPGTTPRLPR
SEQ ID N°11	P4616_hTERT	HREARPALTSRLRFIPKPDGLRPIVNDYVVGARTFRREK
SEQ ID N°12	P4650_hTERT	RTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDI
SEQ ID N°13	P4862_hTERT	AGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYG
SEQ ID N°14	P5075_hTERT	AVQWLCHQAFLKLTRHRVTYVPLGLSLRTAQTQLSRK
SEQ ID N°15	P4373_hTERT	LGSRPWMPGTTPRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHACPYG
SEQ ID N°16	P4453_hTERT	RRLVQLLRQHSPPWQVYGFVRACLRRLVPPGLWGSRH
SEQ ID N°17	P4540_hTERT	HRLREEILAKFLHWMVSYYVVELLSFFVYTETTFQKNR
SEQ ID N°18	P4575_hTERT	TFQKNRLFFYRKSVWSLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVR
SEQ ID N°19	P4695_hTERT	RAWRTFVLRVRAQDPPELYFVKVDVTGAYDTIPQDRLTEVIASII
SEQ ID N°20	P4759_hTERT	HGHVRKAFKSHVSTLTDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDVVI
SEQ ID N°21	P4939_hTERT	GLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFRNGFKAGNMRRK
SEQ ID N°22	P5400_MAGE1	PARYEFLWGPRLAETSYVKVLEYVIKVSARVREFFPSLREA
SEQ ID N°23	P5232_MAGE1	ILESIFRAVITKKVADLVGFLLLKYRAREPVTKAEMLESVIK
SEQ ID N°24	P103_P53	APSWPLSSSPVSKTYQGSYGFLRGLHSGTAKSVCT
SEQ ID N°25	P154_P53	PVQLWVDSPTPPGTRVRAMAIYKQSQHMTVVRR
SEQ ID N°26	P205_P53	SDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDNRNTRHRSVVVPYEPPEVGS
SEQ ID N°27	P262_P53	MGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVRV
SEQ ID N°28	P805_NY_ESO1	RGPE SRLLEFYLA MPFATPMEALARRSLAQDAPPLVPVG
SEQ ID N°29	P830_NY_ESO1	LARRSLAQDAPPLVPVGVLKEFTVSGNILTIRLTAADHRQ
SEQ ID N°30	P991_SURVIVIN	AFLSVKKQFEELTLGEFLKDRERAKNKIAKETNNKKKE
SEQ ID N°31	P1331_WT1	GAQYRIHTHGVERGIQDVRRVPGVAPTIVRSASETSEKRPF
SEQ ID N°32	P1575_HER	VQGYVLIHNNQVRQVPLQRLRIVRGTLQFEDNYALAVL
SEQ ID N°33	P1632_HER	GGIRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNN
SEQ ID N°34	P1930_HER	GRILHNGAYS LTQGLGISWGLRLSLRELGSGLALIHNNHNL
SEQ ID N°35	P2200_HER	SGAMFNQAQMRIKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGEN
SEQ ID N°36	P2238_HER	GENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPPYVSRKK
SEQ ID N°37	P2262_HER	KEILDEAYVMAGVGSPPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYG
SEQ ID N°38	P2316_HER	SQDLLNWCMIKAGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKS PNHVKI
SEQ ID N°39	P5525_LAGE1	RLQLHITMPFSSPMEALVRRILSRDAAPLPRPGAVL
SEQ ID N°40	P-HAGE	QTGTGKTLCYLMPGFIHLVLQPSLKGQRNRPGLV
SEQ ID N°41	p5449-LAGE	AEGQGTGGSTGDADGPGPGIPDGPFGNAGGPGGEAGAT

[0237]

SEQ ID N°42	P5566_LAGE1	RPGAVLKDFTVSGNLLFMSVRDQDREGAGRMVVGWGLGSASP
SEQ ID N°43	p3150-MUC	HGVTSA PDTRPAGSTAPPAHGVTSAPDTRPAGSTA
SEQ ID N°44	p1692_HER	CSFMCKGSRGWESSEDCQSLTRTVCAAGGCARCKGPLP
SEQ ID N°45	P2380_HER	KVPIKWMALESI LRRRFTHQSDVWSYGVTVVWELMTFGAKPY
SEQ ID N°46	P750-NYESO	PDGPGGNAGGPGGEAGATGGRGPRGAGAARASGPGGGAP
SEQ ID N°47	P75-P53	TEDPGFDEAPRMPEAAPVAPAPAAPTAAPAPAPSWP
SEQ ID N°48	P590_MAGE3	LGLSYDGLLDNQIMPKAGLLIIVLAI IAREGD

[0238]

[0239] 아넥스 B

P-P4020-TERT					
P4020_hTERT-1 RAVRSLLRSHYREVLPLA	49	P4020_hTERT-2 RSHYREVLPLATFVRR	50	P4020_hTERT-3 REVLPLATFVRRLGPQGWRL	51
P4020_hTERT-4 TFVRRLGPQGWRLVQRGDPAA	52	P4020_hTERT-5 PQGWRLVQRGDPAAFA	53		
P-P4540-TERT					
P4540-TERT_1 HRLREILAKFLHWLMSV	54	P4540-TERT_2 ILAKFLHWLMSVYVVELLKKK	55	P4540-TERT_3 HWLMSVYVVELLRSFFYVKKK	56
P4540-TERT_4 YVVELLRSFFYVTETIFQ	57	P4540-TERT_5 LRSFFYVTETITFQKNR	58		
P-P4575-TERT					
P4575-TERT_1 TFQKNRLFFYRKSVWSK	59	P4575-TERT_2 RLFFYRKSVWSKLQSIGI	60	P4575-TERT_3 KSVWSKLQSIGIRQHLLKR	61
P4575-TERT_4 LQSIGIRQHLKRVQLREL	62	P4575-TERT_5 RQHLKRVQLRELSEAEVR	63		
P-P4616-TERT					
P4616_hTERT-1 HREARPALLTSRLRFIPK	64	P4616_hTERT-2 ALLTSRLRFIPKPDGLRPI	65	P4616_hTERT-3 FIPKPDGLRPIVNMDYVV	66
P4616_hTERT-4 LRPIVNMDYVVGARTFRREK	67				
P-P4650-TERT					
P4650_hTERT-1 RIFRREKRAERLTSRVKAL	68	P4650_hTERT-2 AERLTSRVKALFSVLNY	69	P4650_hTERT-3 SRVKALFSVLNYERARRPGL	70
P4650_hTERT-4 SVLNYERARRPGLLGASV	71	P4650_hTERT-5 ARRPGLLGASVLGLDDI	72		
P-P4862-TERT					
P4862_hTERT-1 AGIRRDGLLLRLVDDFLLVT	73	P4862_hTERT-2 LLLRLVDDFLLVTPHLTHA	74	P4862_hTERT-3 FLLVTPHLTHAKTFLRTL	75
P4862_hTERT-4 HLTHAKTFLRTLVRGVPEYG	76				
P-P513-MAGE3					
P513-MAGE-3_1 EFQAALSRKVAELVHFL	77	P513-MAGE-3_2 SRKVAELVHFLLLKYRAR	78	P513-MAGE-3_3 LVHFLLLKYRAREPVTKA	79
P513-MAGE-3_4 LKYRAREPVTKAEMLG	80				
P-P550-MAGE3					
P550_MAGE3-1 GSVVGNNWQYFFPVIFSK	81	P550_MAGE3-2 WQYFFPVIFSKASSLQLV	82	P550_MAGE3-3 FSKASSLQLVFGIELMEV	83
P550_MAGE3-4 LQLVFGIELMEVDPIGHLIYF	84				
P-P590-MAGE3					
P590_MAGE3-1 KKKSYDGLLDGNQIMPKAGLLI KKK	85	P590_MAGE3-2 KKKGDNQIMPKAGLLIIVLAIKK K	86	P590_MAGE3-3 KKKAGLLIIVLAHAREGDKKK	87
P-P679-MAGE3					
P679-MAGE-3_1 YEFLWGPRALVETSYVKV	88	P679-MAGE-3_2 PRALVETSYVKVLHHMVK	89	P679-MAGE-3_3 TSYVKVLHHMVKISGGPH	90
P679-MAGE-3_4 LHHMVKISGGPHISYPLH	91				
P-P991-SURVIVIN					
P991_SURVIVIN-1 SAFLSVKKQFEELTLGEFL	92	P991_SURVIVIN-2 KQFEELTLGEFLKLDREKAKN	93	P991_SURVIVIN-3 FLKLDREKAKNKIAKETN	94
P991_SURVIVIN-4 RERAKNKIAKETNNKKKE	95				
P-P1331-WT1					
P1331_WT1-1 GAQYRIHTHGVFRGIQDVR	96	P1331_WT1-2 HGVFRGIQDVRVRPGV	97	P1331_WT1-3 GIQDVRVRPGVAPTLVRS	98
P1331_WT1-4 VPGVAPTLVRSASETSEKRPF	99				

[0240]

P-P5525-LAGE1			
P5525_LAGE1-1 RLQLHITMPFSSPMEAE	100	P5525_LAGE1-2 ITMPFSSPMEAEVRRILSR	101
P5525_LAGE1-4 RRILSRDAAPLPRPGAVL	103		
P-P2753-MUC1			
P2753_MUC1-1 KKKMTPTGQSPFLLLLTLVTKK	104	P2753_MUC1-2 KKKFFLLLLTLVTVVTGSGHKK	105
P-P3698-MUC1			
P3698_MUC1-1 PALGSTAPPVHNVTASGSA	107	P3698_MUC1-2 PPVHNVTASGSASGSAS	108
P3698_MUC1-4 GSASTLVHNGTSARATTT	110	P3698_MUC1-5 TLVHNGTSARATTPASK	111
P-P3776-MUC-1			
P3776-MUC-1_1 TSSNHSTSPQLSTGVSTFF	112	P3776-MUC-1_2 TSPQLSTGVSTFFLSFHI	113
P3776-MUC-1_4 LSFHISNLQFNSSLEDPST	115		
P-P3825-MUC-1			
P3825-MUC-1_1 EMFLQYKQGGFLGLSNI	116	P3825-MUC-1_2 YKQGGFLGLSNIKFRPGS	117
P3825-MUC-1_4 KFRPGSVVQLILAFREG	119	P3825-MUC-1_5 VVVQLILAFREGTINVH	120
P-P750-NYESO			
P750-NYESO-1 PDGPGGNAGGPGEAGATG	121	P750-NYESO-2 AGGPGEAGATGGRGPRGA	122
P750-NYESO-4 PRGAGAARASGPGGGAP	124		
P-P805-NYESO			
P805-NY-ESO-1_1 RGPESRLLEFYLAMPFAT	125	P805-NY-ESO-1_2 LLEFYLAMPFATPMEAEK	126
P805-NY-ESO-1_4 EAELARRSLAQDAPPLVPG	128		
P-P830-NYESO			
P830_NY_ESO1-1 LARRSLAQDAPPLVPGVL	129	P830_NY_ESO1-2 DAPPLVPGVLLKEFTVS	130
P830_NY_ESO1-4 EFTVSGNILTIRLTAADHRQ	132		
P-P5232-MAGE1			
P5232_MAGE1-1 SILESLEFRAVITKKVADLVGF	133	P5232_MAGE1-2 ITKKVADLVGFLLKRYA	134
P5232_MAGE1-4 LKYRAREPVTKAEMLESVIK	136		
P-P5400-MAGE1			
P5400-MAGE1_1 PARYEFLWGPRALAEYSY	137	P5400-MAGE1_2 LWGPRALAEYSYVKVLEY	138
P5400-MAGE1_4 VKVLEYVVKVSARVRFFF	140	P5400-MAGE1_5 VIKVSARVRFFPSLREA	141
P-P1575-HER			
P1575-HER_1 VQGYVLLAHNQVRQVP	142	P1575-HER_2 VLLAHNQVRQVPLQRLRI	143
P1575-HER_4 RLRIVRGTLFEDNYALAVL	145		
P-P2238-HER			
P2238-HER_1 GENVKIPVAIKVLRENTS	146	P2238-HER_2 PVAIKVLRENTSPKANKE	147
P2238-HER_4 PKANKEILDEAYVMAGVG	149	P2238-HER_5 ILDEAYVMAGVSPYVSRKKK	150

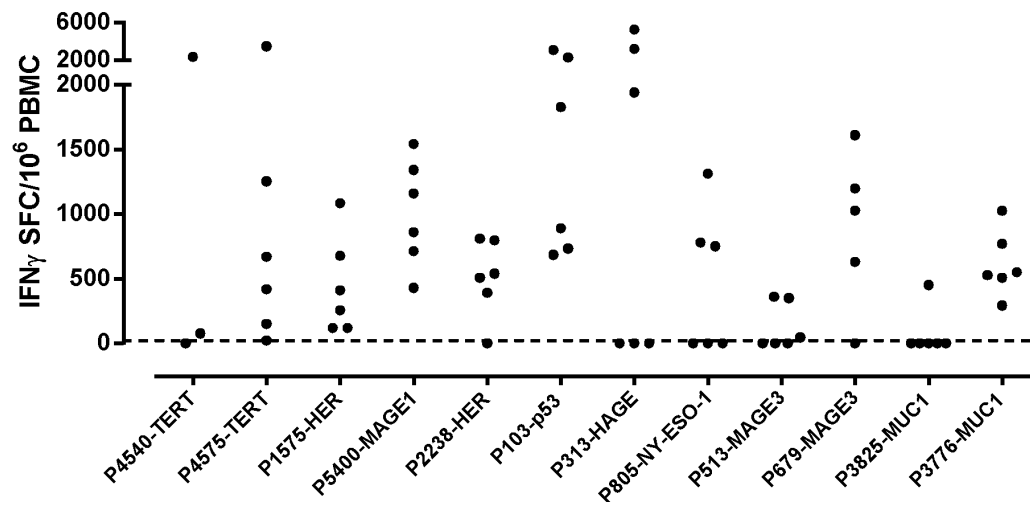
P-P103-P53			
P103-P53_1 APSWPLSSSVPSQKTYQG	151	P103-P53_2 SSSVPSQKTYQGSYGFL	152
P103-P53_4 YGFRLOGLHSGTAKSVTCT	154		
P-P-HAGE			
P313-HAGE_1 AQTGTGKILCYLMPGFIH	155	P313-HAGE_2 KTLCYLMPGFIHLVLQPSKKK	156
P313-HAGE_4 LVLQPSLKQQRNRPGLV	158		

[0241]

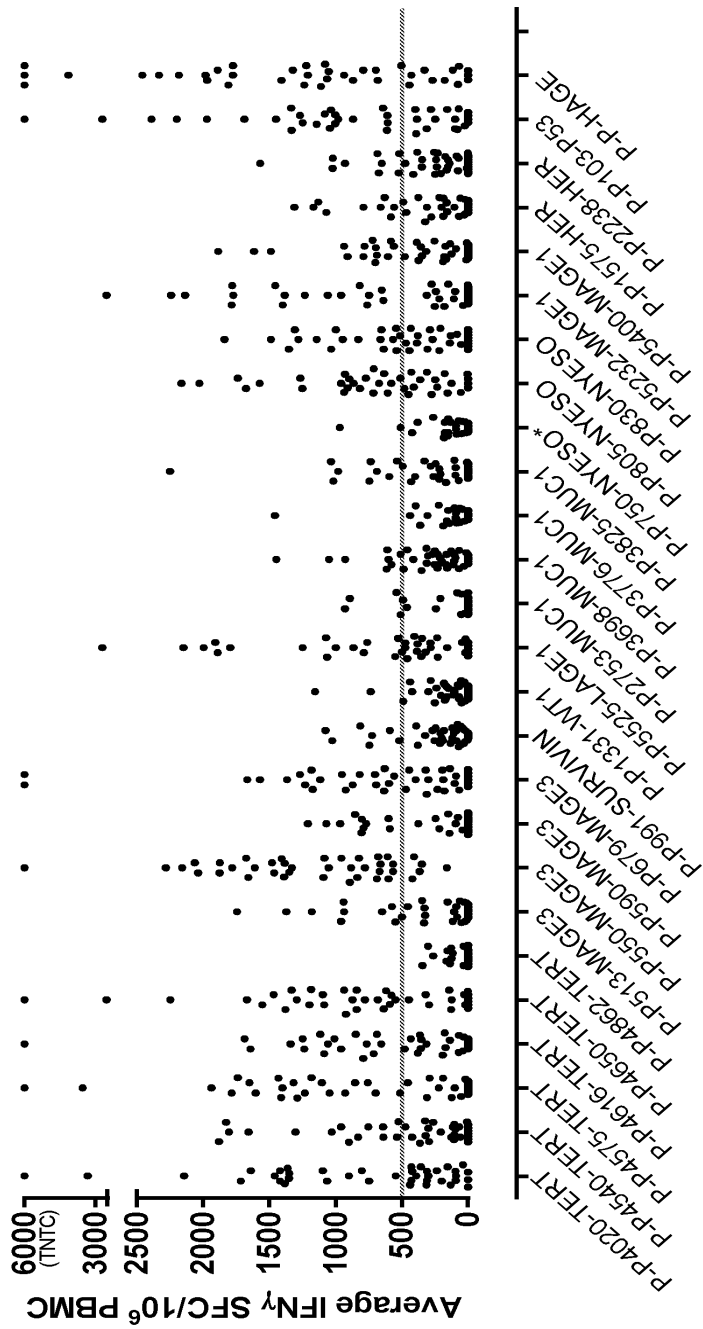
[0242]

도면

도면1

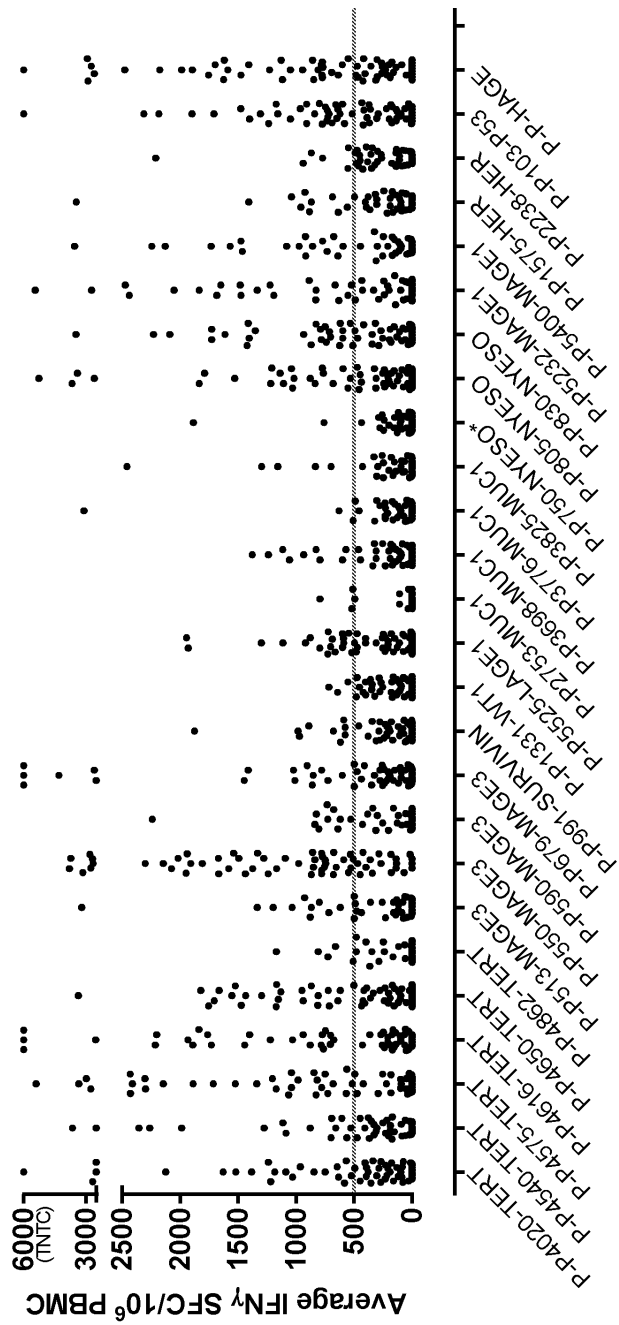


도면2

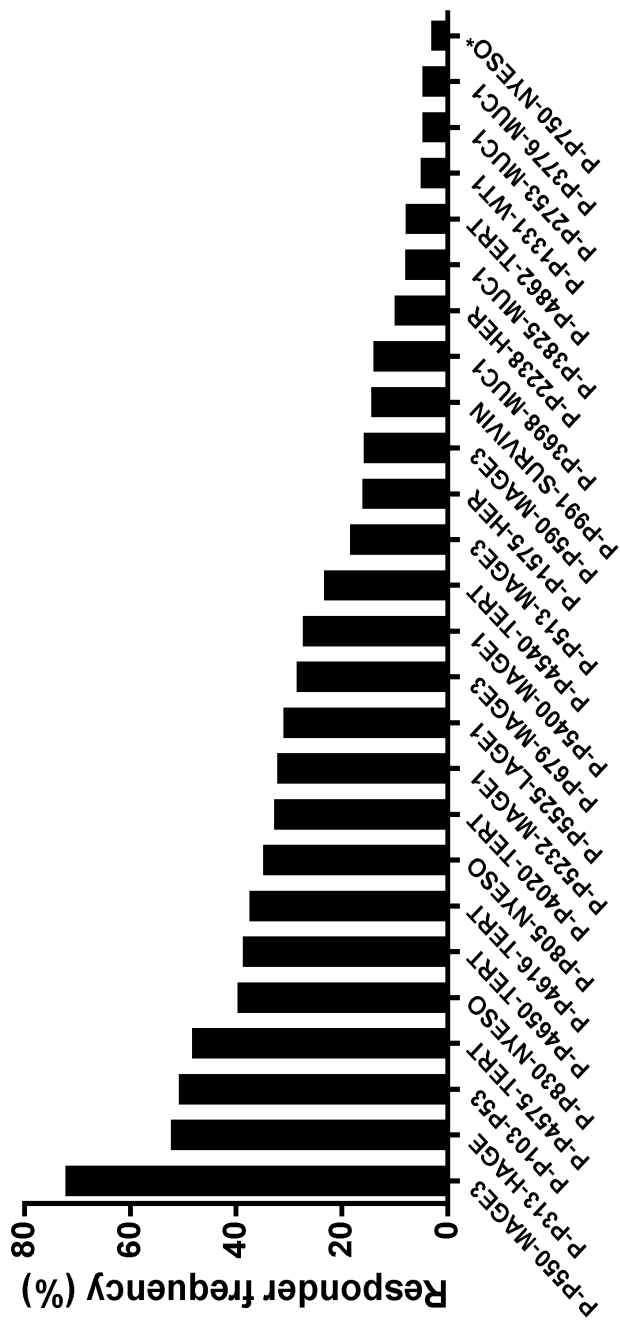


도면3

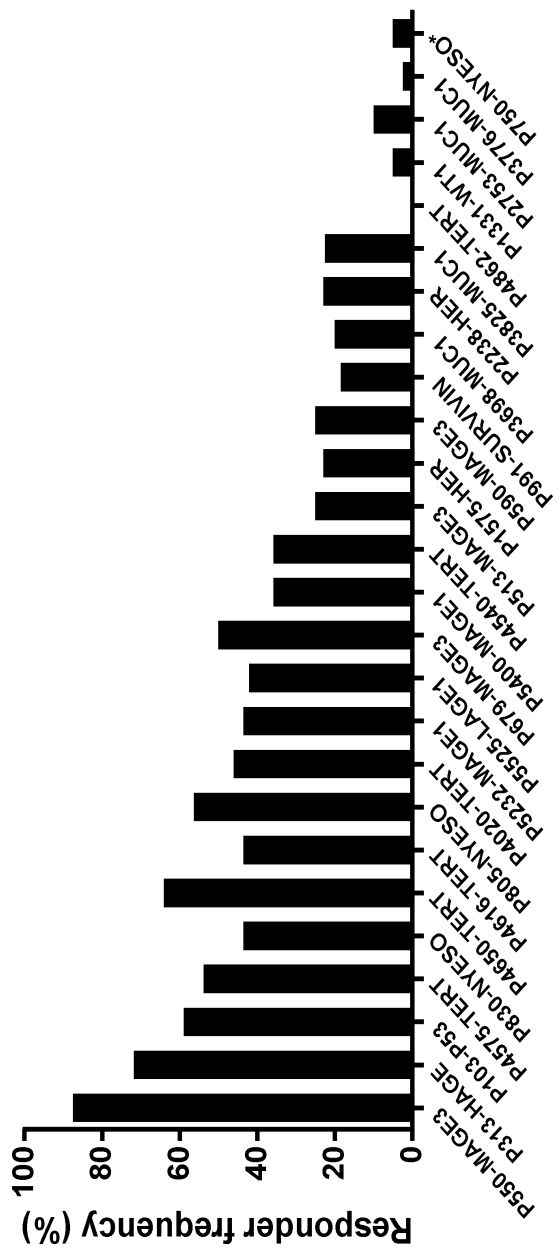
Figure 3



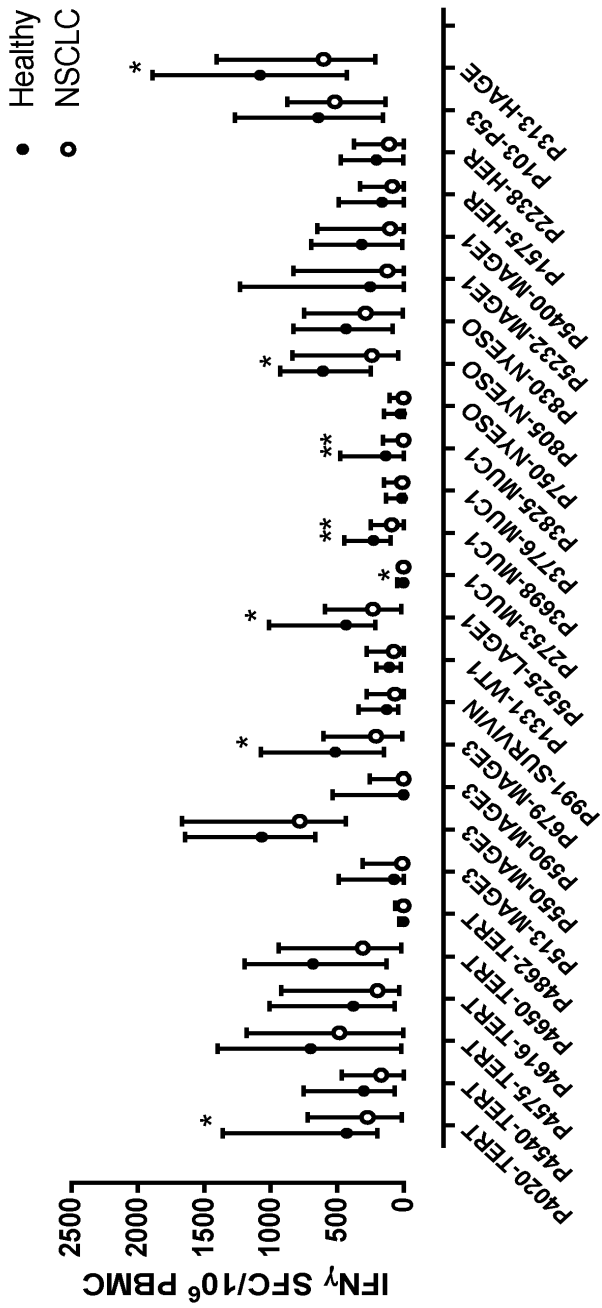
도면4



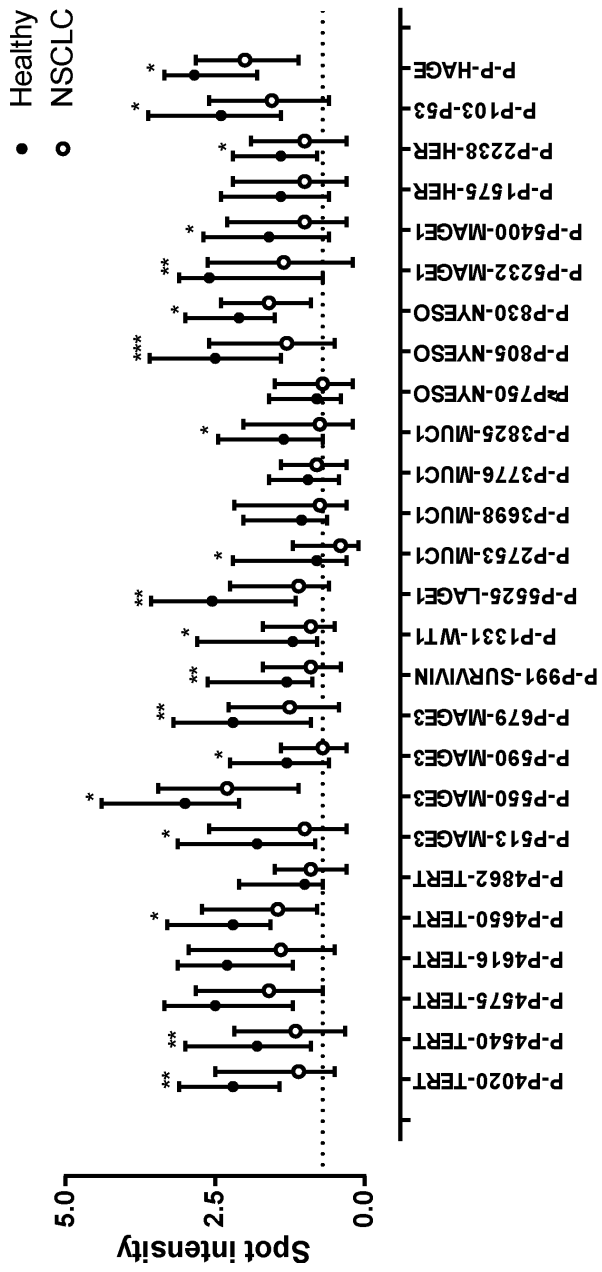
도면5



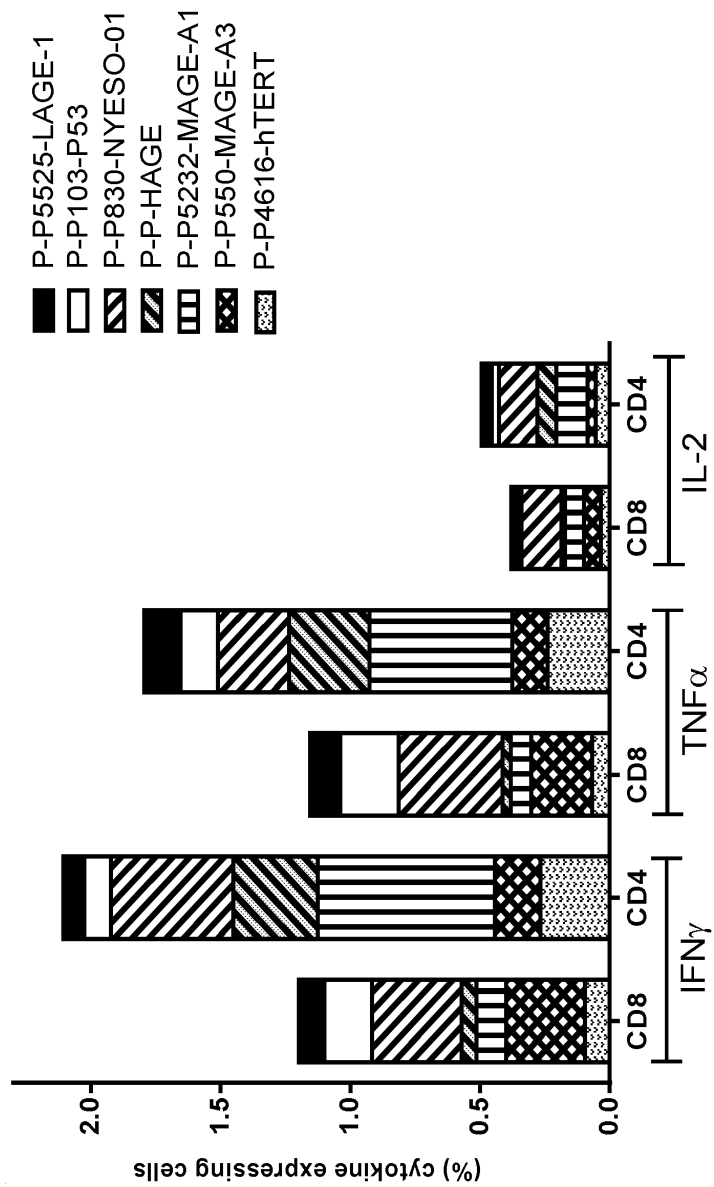
도면6



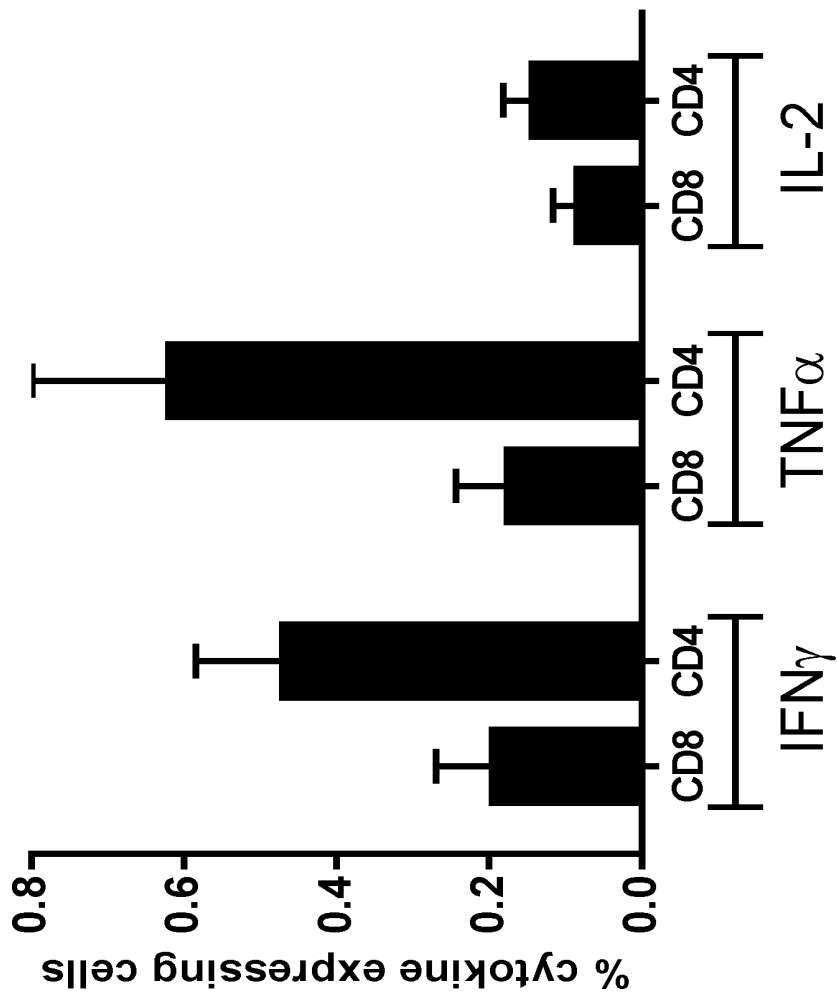
도면7



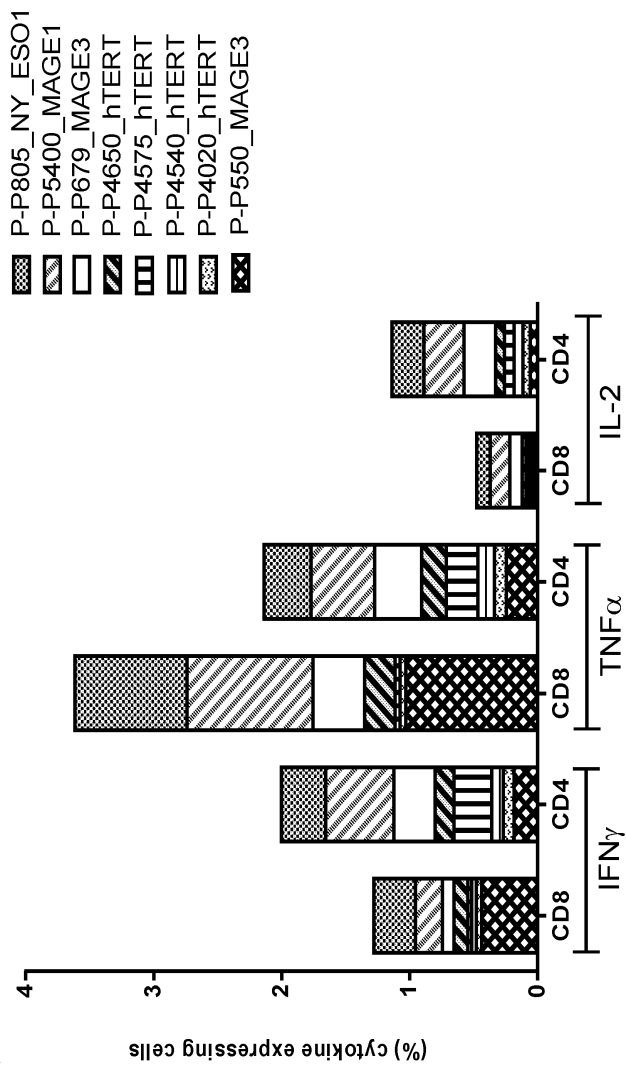
도면8



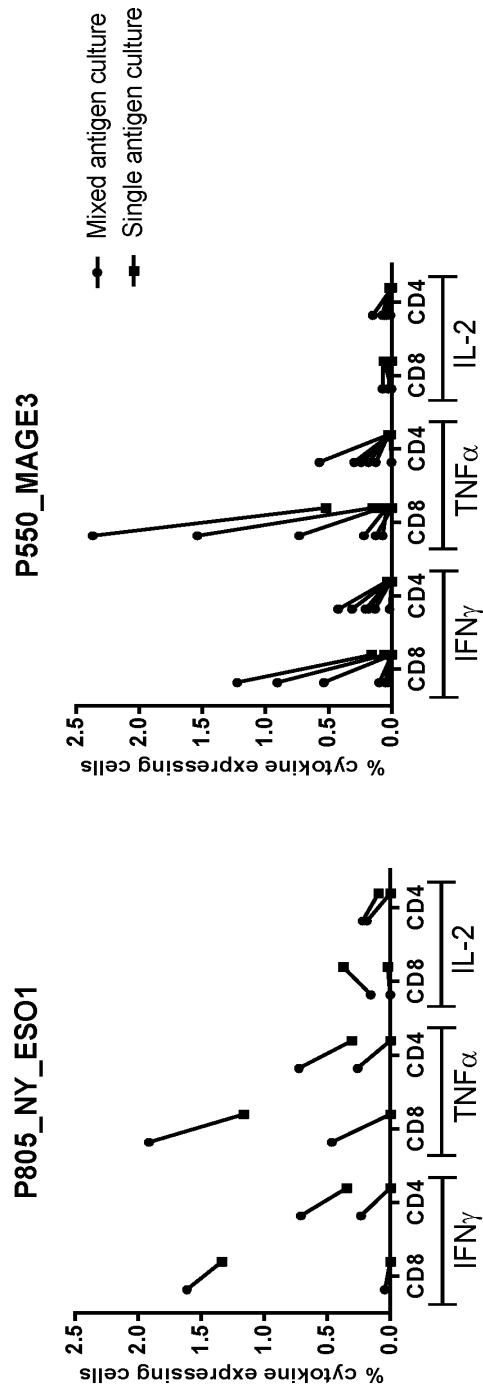
도면9



도면10



도면11



서열 목록

- <110> IMMUNE TARGETING SYSTEMS, LTD
- <120> ONCOLOGY VACCINE
- <130> N119142A-WO
- <150> GB1315946.2
- <151> 2013-09-06
- <160> 158

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Glu Phe Gln Ala Ala Leu Ser Arg Lys Val Ala Glu Leu Val His Phe

1 5 10 15

Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu Pro Val Thr Lys Ala Glu Met

20 25 30

Leu Gly

<210> 2

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ser Val Val Gly Asn Trp Gln Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr Ile Phe

35 40

<210> 3

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Pro Leu His

35
 <210> 4
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr
 1 5 10 15
 Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
 20 25 30

Gly

<210> 5
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser
 1 5 10 15
 Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr Leu Ala
 20 25 30
 Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His
 35 40

<210> 6
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu Ser Thr Gly Val Ser
 1 5 10 15
 Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu Gln Phe Asn Ser Ser
 20 25 30
 Leu Glu Asp Pro Ser Thr

35
 <210> 7
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 7
 Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val Thr Ser Ala
 1 5 10 15
 Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu Val His Asn Gly Thr
 20 25 30

Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys
 35 40
 <210> 8
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 8
 Arg Ala Val Arg Ser Leu Leu Arg Ser His Tyr Arg Glu Val Leu Pro
 1 5 10 15
 Leu Ala Thr Phe Val Arg Arg Leu Gly Pro Gln Gly Trp Arg Leu Val
 20 25 30

Gln Arg Gly Asp Pro Ala Ala Phe Arg Ala
 35 40
 <210> 9
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 9
 Ala Phe Thr Thr Ser Val Arg Ser Tyr Leu Pro Asn Thr Val Thr Asp
 1 5 10 15
 Ala Leu Arg Gly Ser Gly Ala Trp Gly Leu Leu Leu Arg Arg Val Gly
 20 25 30

Asp Asp Val Leu

35
 <210> 10
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 10
 Lys Glu Gln Leu Arg Pro Ser Phe Leu Leu Ser Ser Leu Arg Pro Ser
 1 5 10 15

Leu Thr Gly Ala Arg Arg Leu Val Glu Thr Ile Phe Leu Gly Ser Arg
 20 25 30
 Pro Trp Met Pro Gly Thr Pro Arg Arg Leu Pro Arg

35 40
 <210> 11
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 11
 His Arg Glu Ala Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile
 1 5 10 15
 Pro Lys Pro Asp Gly Leu Arg Pro Ile Val Asn Met Asp Tyr Val Val
 20 25 30

Gly Ala Arg Thr Phe Arg Arg Glu Lys
 35 40
 <210> 12
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12
 Arg Thr Phe Arg Arg Glu Lys Arg Ala Glu Arg Leu Thr Ser Arg Val
 1 5 10 15
 Lys Ala Leu Phe Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg Pro Gly
 20 25 30
 Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile

35 40

<210

> 13

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Ala Gly Ile Arg Arg Asp Gly Leu Leu Leu Arg Leu Val Asp Asp Phe

1 5 10 15

Leu Leu Val Thr Pro His Leu Thr His Ala Lys Thr Phe Leu Arg Thr

20 25 30

Leu Val Arg Gly Val Pro Glu Tyr Gly

35 40

<210> 14

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

1 5 10 15

His Arg Val Thr Tyr Val Pro Leu Leu Gly Ser Leu Arg Thr Ala Gln

20 25 30

Thr Gln Leu Ser Arg Lys

35

<210> 15

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Leu Gly Ser Arg Pro Trp Met Pro Gly Thr Pro Arg Arg Leu Pro Arg

1 5 10 15

Leu Pro Gln Arg Tyr Trp Gln Met Arg Pro Leu Phe Leu Glu Leu Leu

20 25 30

Gly Asn His Ala Gln Cys Pro Tyr Gly

35 40

<210> 16

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Arg Arg Leu Val Gln Leu Leu Arg Gln His Ser Ser Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Tyr Gly Phe Val Arg Ala Cys Leu Arg Arg Leu Val Pro Pro Gly Leu

20 25 30

Trp Gly Ser Arg His

35

<210>

> 17

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

His Arg Leu Arg Glu Glu Ile Leu Ala Lys Phe Leu His Trp Leu Met

1 5 10 15

Ser Val Tyr Val Val Glu Leu Leu Arg Ser Phe Phe Tyr Val Thr Glu

20 25 30

Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg

35

<210> 18

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

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

1 5 10 15

Lys Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His Leu Lys Arg Val Gln Leu

20 25 30

Arg Glu Leu Ser Glu Ala Glu Val Arg

35 40

<210> 19

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Arg Ala Trp Arg Thr Phe Val Leu Arg Val Arg Ala Gln Asp Pro Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Pro Gln Asp Arg Leu Thr Glu Val Ile Ala Ser Ile Ile

35 40 45

<210> 20

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

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

1 5 10 15

Asp Leu Gln Pro Tyr Met Arg Gln Phe Val Ala His Leu Gln Glu Thr

20 25 30

Ser Pro Leu Arg Asp Ala Val Val Ile

35 40

<210> 21

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Gly Leu Leu Leu Asp Thr Arg Thr Leu Glu Val Gln Ser Asp Tyr Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Lys Ala Gly Arg Asn Met Arg Arg Lys

35 40

<210> 22

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Phe Phe Phe Pro Ser Leu Arg Glu Ala

35 40

<210> 23

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Ala Glu Met Leu Glu Ser Val Ile Lys

35 40

<210> 24

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr

1 5 10 15

Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly Phe Leu His Ser Gly Thr Ala

20 25 30

Lys Ser Val Thr Cys Thr

35

<210> 25

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Pro Val Gln Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val

1 5 10 15

Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val

20 25 30

Arg Arg

<210> 26

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn

1 5 10 15

Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val

20 25 30

Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser

35 40

<210> 27

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu

1 5 10 15

Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val

20 25 30
 <210> 28
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 28

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe

1 5 10 15
 Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
 20 25 30

Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly

35 40
 <210> 29
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 29

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

1 5 10 15
 Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile
 20 25 30

Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln

35 40
 <210> 30
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 30

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

1 5 10 15

Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys Ile Ala Lys Glu

20 25 30
 Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu
 35
 <210> 31
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 31
 Gly Ala Gln Tyr Arg Ile His Thr His Gly Val Phe Arg Gly Ile Gln
 1 5 10 15
 Asp Val Arg Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Val Arg Ser Ala
 20 25 30
 Ser Glu Thr Ser Glu Lys Arg Pro Phe
 35 40
 <210> 32
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 32
 Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro
 1 5 10 15
 Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn
 20 25 30
 Tyr Ala Leu Ala Val Leu
 35
 <210> 33
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 33
 Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys
 1 5 10 15
 Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln Leu Cys Tyr Gln Asp Thr

20 25 30
 Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn Asn
 35 40
 <210> 34
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 34
 Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu
 1 5 10 15
 Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly
 20 25 30
 Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu
 35 40
 <210> 35
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 35
 Ser Gly Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr
 1 5 10 15
 Glu Leu Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val
 20 25 30
 Tyr Lys Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn
 35 40
 <210> 36
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 36
 Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Val Leu Arg Glu Asn
 1 5 10 15
 Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met

20 25 30
Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg Lys Lys
35 40

<210> 37
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 37

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

<210> 38
<211> 43
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 38

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

<210> 39
<211> 38
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 39

Arg Leu Leu Gln Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu
1 5 10 15

Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro

20 25 30

Arg Pro Gly Ala Val Leu

35

<210> 40

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Gln Thr Gly Thr Gly Lys Thr Leu Cys Tyr Leu Met Pro Gly Phe Ile

1 5 10 15

His Leu Val Leu Gln Pro Ser Leu Lys Gly Gln Arg Asn Arg Pro Gly

20 25 30

Met Leu Val

35

<210> 41

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Ala Glu Gly Gln Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro

1 5 10 15

Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro

20 25 30

Gly Glu Ala Gly Ala Thr

35

<210> 42

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Ala Ser Pro

35 40

<210> 43

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr

1 5 10 15

Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala

20 25 30

Pro Gly Ser Thr Ala

35

<210> 44

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser Ser Glu

1 5 10 15

Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys Ala Arg

20 25 30

Cys Lys Gly Pro Leu Pro

35

<210> 45

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

1 5 10 15
Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu

20 25 30
Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr

35 40

<210> 46

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala

1 5 10 15
Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly

20 25 30
Pro Gly Gly Gly Ala Pro

35

<210> 47

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Thr Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro Arg Met Pro Glu Ala Ala

1 5 10 15
Pro Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro Thr Pro Ala Ala Pro Ala

20 25 30
Pro Ala Pro Ser Trp Pro

35

<210> 48

<211>

> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp Asn Gln Ile Met Pro

1 5 10 15

Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Ala Ile Ile Ala Arg Glu Gly

20 25 30

Asp

<210> 49

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Arg Ala Val Arg Ser Leu Leu Arg Ser His Tyr Arg Glu Val Leu Pro

1 5 10 15

Leu Ala

<210> 50

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Arg Ser His Tyr Arg Glu Val Leu Pro Leu Ala Thr Phe Val Arg Arg

1 5 10 15

<210> 51

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

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

1 5 10 15

Gly Trp Arg Leu

20

<210> 52

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

1 5 10 15

Gly Asp Pro Ala Ala

20

<210> 53

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Pro Gln Gly Trp Arg Leu Val Gln Arg Gly Asp Pro Ala Ala Phe Arg

1 5 10 15

Ala

<210> 54

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

His Arg Leu Arg Glu Glu Ile Leu Ala Lys Phe Leu His Trp Leu Met

1 5 10 15

Ser Val

<210> 55

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Ile Leu Ala Lys Phe Leu His Trp Leu Met Ser Val Tyr Val Val Glu

1 5 10 15

Leu Leu Lys Lys Lys

20

<210> 56
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 56
 His Trp Leu Met Ser Val Tyr Val Val Glu Leu Leu Arg Ser Phe Phe
 1 5 10 15

Tyr Val Lys Lys Lys

20

<210> 57
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 57
 Tyr Val Val Glu Leu Leu Arg Ser Phe Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr
 1 5 10 15
 Phe Gln

<210> 58
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 58
 Leu Arg Ser Phe Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg
 1 5 10 15

<210> 59
 <211> 17
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 59
 Thr Phe Gln Lys Asn Arg Leu Phe Phe Tyr Arg Lys Ser Val Trp Ser
 1 5 10 15

Lys

<210> 60

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Arg Leu Phe Phe Tyr Arg Lys Ser Val Trp Ser Lys Leu Gln Ser Ile

1 5 10 15

Gly Ile

<210> 61

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Lys Ser Val Trp Ser Lys Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His Leu

1 5 10 15

Lys Arg

<210> 62

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His Leu Lys Arg Val Gln Leu Arg

1 5 10 15

Glu Leu

<210> 63

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Arg Gln His Leu Lys Arg Val Gln Leu Arg Glu Leu Ser Glu Ala Glu

1 5 10 15

Val Arg

<210> 64

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

His Arg Glu Ala Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile

1 5 10 15

Pro Lys

<210> 65

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

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

1 5 10 15

Arg Pro Ile

<210> 66

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Phe Ile Pro Lys Pro Asp Gly Leu Arg Pro Ile Val Asn Met Asp Tyr

1 5 10 15

Val Val

<210> 67

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Leu Arg Pro Ile Val Asn Met Asp Tyr Val Val Gly Ala Arg Thr Phe

1 5 10 15

Arg Arg Glu Lys

20

<210> 68

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

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

1 5 10 15

Lys Ala Leu

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 70

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

1 5 10 15

Arg Pro Gly Leu

20

<210> 71
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 71

Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg Pro Gly Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val

<210> 72
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 72

Ala Arg Arg Pro Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp
 1 5 10 15

Ile

<210> 73
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 73

Ala Gly Ile Arg Arg Asp Gly Leu Leu Leu Arg Leu Val Asp Asp Phe
 1 5 10 15

Leu Leu Val Thr

20

<210> 74
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 74

Leu Leu Leu Arg Leu Val Asp Asp Phe Leu Leu Val Thr Pro His Leu

1 5 10 15

Thr His Ala

<210> 75

<211>

18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Phe Leu Leu Val Thr Pro His Leu Thr His Ala Lys Thr Phe Leu Arg

1 5 10 15

Thr Leu

<210> 76

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

His Leu Thr His Ala Lys Thr Phe Leu Arg Thr Leu Val Arg Gly Val

1 5 10 15

Pro Glu Tyr Gly

20

<210> 77

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Glu Phe Gln Ala Ala Leu Ser Arg Lys Val Ala Glu Leu Val His Phe

1 5 10 15

Leu Leu

<210> 78

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

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

1 5 10 15

Ala Arg

<210> 79

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu Pro Val Thr

1 5 10 15

Lys Ala

<210> 80

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

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

1 5 10 15

<210> 81

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser

1 5 10 15

Lys

<

<210> 82

<211> 19

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 82
 Trp Gln Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Ser Ser Leu
 1 5 10 15
 Gln Leu Val

<210> 83
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 83
 Phe Ser Lys Ala Ser Ser Ser Leu Gln Leu Val Phe Gly Ile Glu Leu
 1 5 10 15
 Met Glu Val

<210> 84
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 84
 Leu Gln Leu Val Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly
 1 5 10 15
 His Leu Tyr Ile Phe
 20

<210> 85
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 85
 Lys Lys Lys Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp Asn Gln Ile Met Pro
 1 5 10 15
 Lys Ala Gly Leu Leu Ile Lys Lys Lys
 20 25

<210> 86
 <211>
 > 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 86
 Lys Lys Lys Gly Asp Asn Gln Ile Met Pro Lys Ala Gly Leu Leu Ile
 1 5 10 15
 Ile Val Leu Ala Ile Lys Lys Lys

20
 <210> 87
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 87
 Lys Lys Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Ala Ile Ile Ala Arg
 1 5 10 15
 Glu Gly Asp Lys Lys Lys

20
 <210> 88
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 88
 Tyr Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val
 1 5 10 15
 Lys Val

<210> 89
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 89
 Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His His Met

1 5 10 15

Val Lys

<210> 90

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly

1 5 10 15

Pro His

<210> 91

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Leu His His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr Pro

1 5 10 15

Pro Leu His

<210> 92

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

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

1 5 10 15

Glu Phe Leu

<210> 93

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Lys Gln Phe Glu Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg

1 5 10 15

Glu Arg Ala Lys Asn

20

<210> 94

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys Ile Ala Lys Glu

1 5 10 15

Thr Asn

<210> 95

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys

1 5 10 15

Lys Glu

<210> 96

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Gly Ala Gln Tyr Arg Ile His Thr His Gly Val Phe Arg Gly Ile Gln

1 5 10 15

Asp Val Arg

<210> 97

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

His Gly Val Phe Arg Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro Gly Val

1 5 10 15

<210> 98

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Val

1 5 10 15

Arg Ser

<210> 99

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

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

1 5 10 15

Glu Lys Arg Pro Phe

20

<210> 100

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Arg Leu Leu Gln Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu

1 5 10 15

Ala Glu Leu

<210> 101

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg
1 5 10 15

Ile Leu Ser Arg
20

<210> 102

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro
1 5 10 15

Leu

<210> 103

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Val Leu

<210> 104

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

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

1 5 10 15
Leu Leu Thr Val Leu Thr Lys Lys Lys

20 25

<210> 105

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Lys Lys Lys Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr Val Leu Thr Val Val

1 5 10 15

Thr Gly Ser Gly His Lys Lys Lys

20

<210> 106

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

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

1 5 10 15

Ser Thr Pro Gly Gly Lys Lys Lys

20

<210> 107

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val Thr Ser Ala

1 5 10 15

Ser Gly Ser Ala

20

<210> 108

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 108
 Pro Pro Val His Asn Val Thr Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser
 1 5 10 15
 Ala Ser

<210> 109
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 109
 Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu Val His Asn
 1 5 10 15
 Gly Thr

<210> 110
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 110
 Gly Ser Ala Ser Thr Leu Val His Asn Gly Thr Ser Ala Arg Ala Thr
 1 5 10 15
 Thr Thr

<210> 111
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 111
 Thr Leu Val His Asn Gly Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala
 1 5 10 15
 Ser Lys

<210> 112

<211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 112

Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu Ser Thr Gly Val Ser

1 5 10 15
 Phe Phe

<210> 113
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 113

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

1 5 10 15
 His Ile

<210> 114
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 114

Thr Gly Val Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu Gln

1 5 10 15

Phe Asn Ser

<210> 115
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 115

Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu Gln Phe Asn Ser Ser Leu Glu Asp

1 5 10 15

Pro Ser Thr

<210> 116

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser

1 5 10 15

Asn Ile

<210> 117

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro

1 5 10 15

Gly Ser

<210> 118

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln

1 5 10 15

Leu Thr

<210> 119

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

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

1 5 10 15

Glu Gly

<210> 120

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

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

1 5 10 15

His

<210> 121

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala

1 5 10 15

Thr Gly

<210> 122

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Ala Gly Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg

1 5 10 15

Gly Ala

<210> 123

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala

1 5 10 15

Ser Gly

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Pro Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala

1 5 10 15

Pro

<210> 125

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe

1 5 10 15

Ala Thr

<210> 126

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

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

1 5 10 15

Glu Leu Lys Lys Lys

20

<210> 127

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

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

1 5 10 15

Leu Ala Gln Asp

20

<210> 128

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

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

1 5 10 15

Pro Val Pro Gly

20

<210> 129

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

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

1 5 10 15

Gly Val Leu

<210> 130

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr

1 5 10 15

Val Ser

<210> 131

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ile Arg

<210> 132

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

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

1 5 10 15

Asp His Arg Gln

20

<210> 133

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Ser Ile Leu Glu Ser Leu Phe Arg Ala Val Ile Thr Lys Lys Val Ala

1 5 10 15

Asp Leu Val Gly Phe

20

<210> 134

<211> 18

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 134
 Ile Thr Lys Lys Val Ala Asp Leu Val Gly Phe Leu Leu Leu Lys Tyr
 1 5 10 15
 Arg Ala

<210> 135
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 135
 Asp Leu Val Gly Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu Pro Val
 1 5 10 15
 Thr Lys

<210> 136
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 136
 Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Ile Lys
 20

<210> 137
 <211> 18
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 137
 Pro Ala Arg Tyr Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr
 1 5 10 15
 Ser Tyr

<210> 138

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

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

1 5 10 15

Glu Tyr

<210> 139

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

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

1 5 10 15

Ser Ala

<210> 140

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

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

1 5 10 15

Phe Phe

<210> 141

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Val Ile Lys Val Ser Ala Arg Val Arg Phe Phe Phe Pro Ser Leu Arg

1 5 10 15

Glu Ala

<210> 142

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

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

1 5 10 15

<210> 143

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu Gln Arg Leu

1 5 10 15

Arg Ile

<210> 144

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Val Arg Gln Val Pro Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln

1 5 10 15

Leu Phe

<210> 145

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

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

1 5 10 15

Leu Ala Val Leu

20

<210> 146

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Val Leu Arg Glu Asn

1 5 10 15

Thr Ser

<210> 147

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

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

1 5 10 15

Lys Glu

<210> 148

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

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

1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 149

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly

1 5 10 15

Val Gly

<210> 150

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val

1 5 10 15

Ser Arg Lys Lys Lys

20

<210> 151

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr

1 5 10 15

Gln Gly

<210> 152

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Ser Ser Ser Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly Ser Tyr Gly Phe

1 5 10 15

Arg Leu

<210> 153
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 153
 Lys Thr Tyr Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly Phe Leu His Ser
 1 5 10 15
 Gly Thr

<210> 154
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 154
 Tyr Gly Phe Arg Leu Gly Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys Ser Val
 1 5 10 15
 Thr Cys Thr

<210> 155
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 155
 Ala Gln Thr Gly Thr Gly Lys Thr Leu Cys Tyr Leu Met Pro Gly Phe
 1 5 10 15
 Ile His

<210> 156
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 156
 Lys Thr Leu Cys Tyr Leu Met Pro Gly Phe Ile His Leu Val Leu Gln

1	5	10	15
Pro Ser Lys Lys Lys			
20			
<210>	157		
<211>	18		
<212>	PRT		
<213>	Homo sapiens		
<400>	157		

Met Pro Gly Phe Ile His Leu Val Leu Gln Pro Ser Leu Lys Gly Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Asn

<210>	158
<211>	18
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens
<400>	158

Leu Val Leu Gln Pro Ser Leu Lys Gly Gln Arg Asn Arg Pro Gly Met

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Val