



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0122426
(43) 공개일자 2009년11월30일

(51) Int. Cl.

C07K 19/00 (2006.01) C07K 14/435 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7016892

(22) 출원일자 2008년01월11일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년08월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/050879

(87) 국제공개번호 WO 2008/089074

국제공개일자 2008년07월24일

(30) 우선권주장

0700759.4 2007년01월15일 영국(GB)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

글락소스미스클라인 바이오로지칼즈 에스.에이.

벨기에왕국 릭센사르트 (비-1330) 루 드 린스티트 89

(72) 발명자

블라이스, 노르만드

캐나다 에이치7브이 3에스8 퀘벡 라발 웨스트 카르티에 블러바드 525 글락소스미스클라인 바이오로지칼즈 에스.에이.

보이어, 마르틴

캐나다 에이치7브이 3에스8 퀘벡 라발 웨스트 카르티에 블러바드 525 글락소스미스클라인 바이오로지칼즈 에스.에이.

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

남상선

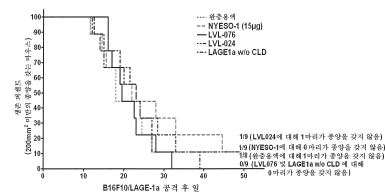
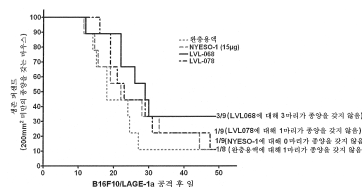
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 종양 거부 항원 NY-ESO-1 및 LAGE-1을 포함하는 융합 단백질

(57) 요약

본 발명은 LAGE-1으로부터 유래된 항원에 연결된 NY-ESO-1으로부터 유래된 항원을 포함하고, 담체, 융합 파트너 등을 추가로 포함할 수 있는 융합 단백질을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 융합 단백질을 제조하고, 제형화시키고, 이용하는 방법을 제공한다. 이러한 단백질은 다양한 암-항원-포함 세포에 대해 면역 반응을 유도하는 유용한 백신 성분이다.

대표도 - 도25



(72) 발명자

브리차드, 빈센트

벨기에왕국 릭센사르트 비-1330 루 드 린스티튜트
89 글락소스미스클라인 바이오로지칼즈 에스.에이.

로우아헤드, 자밀라

벨기에왕국 릭센사르트 비-1330 루 드 린스티튜트
89 글락소스미스클라인 바이오로지칼즈 에스.에이.

마르틴, 데니스

캐나다 에이치7브이 3에스8 퀘벡 라발 웨스트 카르
티에 블러바드 525 글락소스미스클라인 바이오로지
칼즈 에스.에이.

팔만티에르, 레미 엠.

캐나다 에이치7브이 3에스8 퀘벡 라발 웨스트 카르
티에 블러바드 525 글락소스미스클라인 바이오로지
칼즈 에스.에이.

리옥스, 클레멘트

캐나다 에이치7브이 3에스8 퀘벡 라발 웨스트 카르
티에 블러바드 525 글락소스미스클라인 바이오로지
칼즈 에스.에이.

(30) 우선권주장

0709707.4 2007년05월21일 영국(GB)

60/914,848 2007년04월30일 미국(US)

60/914,925 2007년04월30일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

(b) LAGE-1 또는 이의 단편에 연결된, (a) NY-ESO-1 또는 이의 단편을 포함하는 융합 단백질로서, NY-ESO-1 및 /또는 LAGE-1 중 하나 이상이 트렁케이션(truncation)되거나 부분적으로 트렁케이션되거나 NY-ESO-1 또는 LAGE-1의 하나 이상의 에피토프를 포함하는 단편인, 융합 단백질.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 NY-ESO-1이 전장 NY-ESO-1, 부분적으로 트렁케이션된 NY-ESO-1 또는 트렁케이션된 NY-ESO-1, 또는 NY-ESO-1의 하나 이상의 에피토프를 포함하는 NY-ESO-1의 임의의 단편으로부터 선택된 융합 단백질.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 LAGE-1이 전장 LAGE-1, 부분적으로 트렁케이션된 LAGE-1 또는 트렁케이션된 LAGE-1, 또는 LAGE-1의 하나 이상의 에피토프를 포함하는 LAGE-1의 임의의 단편으로부터 선택된 융합 단백질.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NY-ESO-1 또는 LAGE-1이 천연 발생 NY-ESO-1 또는 LAGE-1 과 95, 96, 97, 98, 99% 이상 또는 100% 동일한 융합 단백질.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LAGE-1이 LAGE-1a인 융합 단백질.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NY-ESO-1의 N-말단이 상기 LAGE-1의 C-말단에 융합된 융합 단백질.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NY-ESO-1의 C-말단이 상기 LAGE-1의 N-말단에 융합된 융합 단백질.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 이중성 융합 파트너를 추가로 포함하는 융합 단백질.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 이중성 융합 파트너가 단백질 D 또는 이의 유도체 또는 단편인 융합 단백질.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 단백질 D 유도체가 단백질 D의 처음 1/3, 예를 들어, 단백질 D의 아미노산 20 내지 127 을 포함하는 융합 단백질.

청구항 11

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서, 상기 단백질 D 유도체가 지질화되지 않은 융합 단백질.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 아미노산 Met, Asp 및 Pro를 추가로 포함하는 융합 단백질.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 아미노산 Met, Asp 및 Pro가 제 9 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 단백질 D 이중성 융합 파트너의 N-말단에 융합된 융합 단백질.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 재조합 융합 단백질인 융합 단백질.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 친화성 태그(tag)를 추가로 포함하는 융합 단백질.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 상기 친화성 태그가 1 내지 10의 히스티딘 잔기를 포함하는 히스티딘 꼬리인 융합 단백질.

청구항 17

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 목록 번호:3, 서열 목록 번호:4, 서열 목록 번호:7, 서열 목록 번호:8, 서열 목록 번호:11, 서열 목록 번호:12, 서열 목록 번호:15, 서열 목록 번호:16, 서열 목록 번호:19, 서열 목록 번호:20, 서열 목록 번호:23, 서열 목록 번호:24, 서열 목록 번호:26, 서열 목록 번호:28, 서열 목록 번호:30, 서열 목록 번호:32, 서열 목록 번호:34, 서열 목록 번호:36, 서열 목록 번호:38, 서열 목록 번호:40, 서열 목록 번호:42, 서열 목록 번호:44, 서열 목록 번호:46, 서열 목록 번호:48, 서열 목록 번호:51, 서열 목록 번호:53, 서열 목록 번호:55, 서열 목록 번호:57, 서열 목록 번호:60, 서열 목록 번호:62, 서열 목록 번호:64, 서열 목록 번호:66, 서열 목록 번호:68, 서열 목록 번호:70, 서열 목록 번호:73, 서열 목록 번호:75, 서열 목록 번호:77, 서열 목록 번호:79, 서열 목록 번호:81, 서열 목록 번호:83, 서열 목록 번호:85, 서열 목록 번호:87, 서열 목록 번호:89, 서열 목록 번호:91, 서열 목록 번호:93, 서열 목록 번호:95 및 서열 목록 번호:97로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 18

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 목록 번호:81, 서열 목록 번호:85, 서열 목록 번호:93 및 서열 목록 번호:97로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 엔코딩하는 핵산 분자.

청구항 20

제 19 항의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 21

제 20 항의 벡터로 형질전환된 숙주 세포.

청구항 22

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 따른 융합 단백질, 제 19 항에 따른 핵산 분자, 또는 제 20 항에 따른 벡터를 포함하는 면역원성 조성물 또는 백신.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 애뉴먼트, 및/또는 면역자극성 사이토카인 또는 케모카인을 추가로 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 24

제 22 항 또는 제 23 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 물 중 오일 또는 오일 에멀전 비히클 중의 물로 제공되

는 면역원성 조성물.

청구항 25

제 23 항 또는 제 24 항에 있어서, 3D-MPL, QS21 또는 CpG 올리고뉴클레오타이드의 애쥬번트 중 하나 이상을 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 26

제 22 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 다른 항원을 추가로 포함하는 면역원성 조성물 또는 백신.

청구항 27

제 22 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 면역원성 조성물 또는 백신.

청구항 28

암, 예를 들어, 유방 흑색종; 유방암; 전립선암; 이행세포암종을 포함하는 방광암; 비소세포 폐암종(NSCLC)을 포함하는 폐암; 식도암종을 포함하는 두경부암; 편평세포암종; 위장관의 암종; 간암; 뇌종양; 백혈병; 및 다양한 육종을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항의 융합 단백질 또는 제 19 항의 핵산 분자 또는 제 20 항의 벡터 또는 제 22 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항의 조성물 또는 백신의 용도.

청구항 29

제 28 항에 있어서, Her2/neu 표적 요법에 적합하지 않은 환자를 치료하기 위한 용도.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 일반적으로 종양 거부 항원(tumor rejection antigen) NY-ESO-1 및 LAGE-1 중 하나 또는 둘 모두로부터 유래된 항원을 포함하는 폴리펩티드 및 작제물에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 암 고환(CT) 항원은 고환, 난소 또는 영양막 세포에서 일반적으로 생식 세포로 제한된 발현을 갖는 종양 관련 항원 부류이다. 이러한 항원은 보통 성인 신체 조직에서 발현되지 않는다. 문헌[Simpson, et al., Nat. Rev. Cancer, 5(8):615-625 (2005); Scanlan, et al., Immunol. Reviews, 188:22-32 (2002); Scanlan, et al., Canc. Immun., 4:1-15 (2004)]을 참조하라.
- <3> CT 항원의 유전자 조절이 암 환자에서 붕괴되어, 매우 다양한 종양에서 상기 항원의 이상 발현이 발생한다. 확인되는 첫번째 CT 항원인 MAGE-1은 T-세포 에피토프 클로닝에 의해 1990년대 초반에 확인되었다(van der Bruggen et al, 1991 Science 13:254(5038):1643-7; van der Bruggen et al, 1999 Science 254:1643-1647; Traversari, et al, 1992 Immunogenetics, 35(3):145-152; 및 미국 특허 제5,342,774호, 참조로서 본원에 포함됨). 그 이후, 혈청학적 발현 클로닝 기술(SEREX)(Sahin, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92(25):11810-11813 (1995) 및 미국 특허 제5,698,396호), 효모 표면에서의 재조합 항원 발현(RAYS)(Mischo, et al., Canc. Immun., 3:5-16 (2003)) 및 감별 mRNA 발현 분석(Gure, et al., Int. J. Canc., 85(5):726-732 (2000))으로 약 90개의 CT 항원이 확인되었고, 이의 수는 이후 증가할 것으로 예상된다. 암 환자에서의 몇몇 CT 항원의 면역원성은 이들을 종양 백신의 개발에서의 이상적인 표적이 되도록 한다.
- <4> NY-ESO-1. 암 면역요법에 사용하기 위한 현재 흥미로운 암 고환 항원은 NY-ESO-1이다. 이 항원은 90년대 후반에 루드비히 암연구소(Ludwig Institute for Cancer Research)의 뉴욕 지부에서 식도 편평세포 암종에서 SEREX에 의해 처음 확인되었다(Chen, et al., PNAS USA, 94(5):1914-1918 (1997); 및 미국 특허 제5,804,381호, 참조로서 본원에 포함됨).
- <5> 단백질 NY-ESO-1은 180개 아미노산 길이며, 이는 하기의 3 영역으로 구성되는 것으로 기술될 수 있다:
- <6> · N-말단 영역 약 또는 대략 아미노산 1 내지 70,

- <7> · 중심 영역 약 또는 대략 아미노산 71 내지 134, 및
- <8> · C-말단 영역 약 또는 대략 아미노산 135 내지 180.
- <9> 콜라겐 유사 영역은 N-말단 영역의 약 또는 대략 아미노산 15 내지 73을 포함한다(도 1 참조).
- <10> 단백질 NY-ESO-1은 난소암, 폐암, 유방암, 전립선암, 식도암, 방광암 및 흑색종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 매우 다양한 종양에서 발견된다(Nicholaou T, et al, Immunol Cell Biol. 2006 Jun;84(3):303-17 and Jungbluth, et al. 2001, Int. J. Canc., 92(6):856-860). 상기 항원에 대한 자발적 체액성 및 세포성 면역 반응이 NY-ESO-1-양성 종양을 갖는 환자에서 기술되어 있고, 다수의 HLA(인간 백혈구 항원) 클래스 I- 및 II-제한 펩티드가 확인되었다(Jager, et al., 1998 J. Exp. Med., 187(2):265-270; Yamaguchi, et al., 2004 Clin. Canc. Res., 10(3):890-961; and Davis, et al., 2004 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101(29):10697-10702). 특허 문헌의 예는 미국 특허 번호 제6,140,050호; 제6,251,603호; 제6,242,052호; 제6,274,145호; 제6,338,947호; 제6,417,165호; 제6,525,177호; 제6,605,711호; 제6,689,742호; 제6,723,832호; 제6,756,044호; 및 제6,800,730호가 있으며, 이들 모두는 참조로서 본원에 포함된다.
- <11> 한 임상 실험에서, HLA-A2에 대한 결합 모티프를 갖는 3개의 부분적으로 중복되는 NY-ESO-1-유래 펩티드(157-167, 157-165 및 155-163)가 전이성 NY-ESO-1 발현 종양을 갖는 12명의 환자를 치료하기 위한 백신에 사용되었다. 이러한 연구는 합성 NY-ESO-1 펩티드가 안전하게 투여될 수 있으며, 잠재적으로 이로운 T 세포 반응을 발생시킬 수 있음을 입증하였다(Jager, et al., 2000 PNAS USA, 97(22):12198-12203).
- <12> 단백질에서 다수의 MHC(주 조직적합 복합체) 클래스 I 및 II 에피토프가 다양한 그룹에 의해 확인되었고, 예를 들어 도 1을 참조하라. 이러한 에피토프는 단지 단백질에 대해 보고된 대표적인 에피토프이며, 도 1의 목록은 총망라된 것이 아니다. 또한, 보고되고/되거나 도 1에 나열된 에피토프 중 하나 이상은 실험에 의해 확인되지 않았다. N-말단 내의 콜라겐 유사 영역은 본원에서는 A31로 언급되는 하나 이상의 MHC 클래스 I 에피토프를 포함한다. 중심 영역은 본원에서 DR1, DR2, DR4, DR7 및 DP4로 언급되는 여러 MHC 클래스 2 에피토프를 포함한다. 이러한 영역은 또한 본원에서 B35, B51, Cw3 및 Cw6으로 언급되는 여러 MHC 클래스 I 에피토프를 포함한다. C-말단은 2개 이상의 클래스 II 에피토프(DR4 및 DP4) 및 1개의 클래스 I 에피토프(A2)를 포함하는 것으로 생각된다.
- <13> LAGE-1. 추가의 암 고환 항원 LAGE-1이 또한 확인되었다. LAGE-1a 및 LAGE1b의 2개의 LAGE-1 전사체가 기재되었다. LAGE-1b는 불완전하게 스플라이싱(splicing)되며, 약 210개의 아미노산 잔기의 추정 단백질을 코딩하는 반면, LAGE-1a 유전자 생성물은 180개의 아미노산 잔기를 포함한다(Sun et al. Cancer Immunol Immunother 2006: 55: 644-652).
- <14> LAGE-1 및 NY-ESO-1 단백질의 N-말단 영역은 고도로 보존되어 있으며, 97% 이상의 동일성을 갖는 것으로 생각된다. 그러나, 중심 영역에서 LAGE-1은 NY-ESO-1과 상이하며, 단지 62%가 동일하다. NY-ESO-1 및 LAGE-1a의 C-말단은 고도로 보존되어 있다(97% 이상의 동일성). 그러나, LAGE-1b의 C-말단은 더 길고, 보존되어 있지 않으며, LAGE-1a/NY-ESO-1의 동일 영역과 50% 미만의 동일성을 갖는 것으로 생각된다.
- <15> 상기 단백질의 관한 일반적인 정보는 LICR 웹 사이트(참조: www.cancerimmunity.org/CTdatabase)에서 이용가능하다.

발명의 상세한 설명

<16> 발명의 개요

- <17> 본 발명은, (ii) LAGE-1 또는 이의 단편에 연결된 (i) NY-ESO-1 또는 이의 단편을 포함하는 면역원성 융합 단백질을 제공하며, 여기서 NY-ESO-1 및/또는 LAGE-1 중 하나 이상은 트렁케이션(truncation)되거나 부분적으로 트렁케이션되거나, NY-ESO-1 또는 LAGE-1의 하나 이상의 에피토프를 포함하는 단편이다. 본 발명은 또한 (ii) NY-ESO-1 또는 이의 단편에 연결된 (i) LAGE-1 또는 이의 단편을 포함하는 면역원성 융합 단백질을 제공하며, 여기서 NY-ESO-1 및/또는 LAGE-1 중 하나 이상은 트렁케이션되거나 부분적으로 트렁케이션되거나, NY-ESO-1 또는 LAGE-1의 하나 이상의 에피토프를 포함하는 단편이다. 따라서, 트렁케이션되거나 부분적으로 트렁케이션된 NY-ESO-1, 또는 NY-ESO-1의 하나 이상의 에피토프를 포함하는 NY-ESO-1의 단편을 포함하는 폴리펩티드 및 융합 단백질이 또한 제공된다. 트렁케이션되거나 부분적으로 트렁케이션된 LAGE-1, 또는 LAGE-1의 하나 이상의 에피토프를 포함하는 LAGE-1의 단편을 포함하는 폴리펩티드 및 융합 단백질이 또한 제공된다. 상기 융합 단백질 및

폴리펩티드를 포함하는 조성물 및 방법이 또한 제공된다.

<18> **도면의 간단한 설명**

- <19> 도 1은 다양한 그룹에 의해 확인된 NY-ESO-1 단백질 상의 다양한 MHC(주 조직적합 복합체) 클래스 I 및 II 에피토프를 도시한다. 이러한 에피토프는 단지 단백질에 대해 보고된 대표적인 에피토프이며, 따라서 도 1의 목록은 총망라된 것이 아니다. 또한, 보고되고/되거나 도 1에 나열된 에피토프 중 하나 이상은 실험에 의해 확인되지 않았다. NY-ESO-1에 대해 보고된 아미노산 서열은 본원에서 서열 목록 번호:49에 제공된다.
- <20> 도 2는 전장 NY-ESO-1 및 트렁케이션된 LAGE-1, 예를 들어, LAGE-1a를 포함하는 융합 단백질인 작제물 A를 도시한다. 이러한 구체예에서, NY-ESO-1의 C-말단은 히스티딘 친화성 태그(tag)와 함께 트렁케이션된 LAGE-1의 N-말단에 융합되어, 288개의 아미노산 길이의 융합 단백질이 생성된다. 작제물 A의 추가의 세부사항은 표 1에 제공되어 있다(서열 목록 번호:1; 서열 목록 번호:3).
- <21> 도 3은 분비 신호를 갖지 않는 단백질 D의 1/3(예를 들어, 아미노산 20 내지 127), 전장 NY-ESO-1 및 트렁케이션된 LAGE-1, 예를 들어, LAGE-1a를 포함하는 융합 단백질인 작제물 B를 도시한다. 이러한 구체예에서, 단백질 D의 아미노산 127은 NY-ESO-1의 N-말단에 융합되고, NY-ESO-1의 C-말단은 트렁케이션된 LAGE-1의 N-말단에 융합되어, 398개의 아미노산 길이의 융합 단백질이 생성된다. 작제물 B의 추가의 세부사항은 섹션 1.6의 표 1에 제공되어 있다(서열 목록 번호:2; 서열 목록 번호:4).
- <22> 도 4는 부분적으로 트렁케이션된 NY-ESO-1 및 트렁케이션된 LAGE-1, 예를 들어, LAGE-1a를 포함하는 융합 단백질인 작제물 C를 도시한다. 이러한 구체예에서, 부분적으로 트렁케이션된 NY-ESO-1의 C-말단은 트렁케이션된 LAGE-1의 N-말단에 융합되어, 242개의 아미노산 길이의 융합 단백질이 생성된다. 작제물 C의 추가의 세부사항은 표 1에 제공되어 있다(서열 목록 번호:5; 서열 목록 번호:7).
- <23> 도 5는 분비 신호를 갖지 않는 단백질 D의 1/3(예를 들어, 아미노산 20 내지 약 또는 대략 127), 부분적으로 트렁케이션된 NY-ESO-1 및 트렁케이션된 LAGE-1, 예를 들어, LAGE-1a를 포함하는 융합 단백질인 작제물 D를 도시한다. 이러한 구체예에서, 단백질 D의 아미노산 127은 부분적으로 트렁케이션된 NY-ESO-1의 N-말단에 융합되고, NY-ESO-1의 C-말단은 트렁케이션된 LAGE-1의 N-말단에 융합되어, 352개의 아미노산 길이의 융합 단백질이 생성된다. 이러한 구체예의 추가의 세부사항은 표 1에 제공되어 있다(서열 목록 번호:6; 서열 목록 번호:8).
- <24> 도 6은 트렁케이션된 NY-ESO-1 및 트렁케이션된 LAGE-1, 예를 들어, LAGE-1a를 포함하는 융합 단백질인 작제물 E를 도시한다. 이러한 구체예에서, 트렁케이션된 NY-ESO-1의 C-말단은 트렁케이션된 LAGE-1의 N-말단에 융합되어, 211개의 아미노산 길이의 융합 단백질이 생성된다. 작제물 E의 추가의 세부사항은 표 1에 제공되어 있다(서열 목록 번호:9; 서열 목록 번호:11).
- <25> 도 7은 분비 신호를 갖지 않는 단백질 D의 1/3(예를 들어, 아미노산 20 내지 약 또는 대략 127), 트렁케이션된 NY-ESO-1 및 트렁케이션된 LAGE-1, 예를 들어, LAGE-1a를 포함하는 융합 단백질인 작제물 F를 도시한다. 이러한 구체예에서, 단백질 D의 아미노산 127은 트렁케이션된 NY-ESO-1의 N-말단에 융합되고, NY-ESO-1의 C-말단은 트렁케이션된 LAGE-1의 N-말단에 융합되어, 321개의 아미노산 길이의 융합 단백질이 생성된다. 작제물 F의 추가의 세부사항은 표 1에 제공되어 있다(서열 목록 번호:10; 서열 목록 번호:12).
- <26> 도 8은 트렁케이션된 LAGE-1의 C-말단이 트렁케이션된 NY-ESO-1의 N-말단에 융합되어, 212개의 아미노산 길이의 융합 단백질이 생성되는, 작제물 E의 대안적 구체예, 즉 E'를 도시한다. 이러한 구체예인 작제물 E'의 추가의 세부사항은 표 1에 제공되어 있다(서열 목록 번호:21; 서열 목록 번호:23).
- <27> 도 9는 트렁케이션된 NY-ESO-1, 트렁케이션된 LAGE-1, 예를 들어, LAGE-1a, 및 콜라겐 유사 영역, 예를 들어, NY-ESO-1으로부터의 콜라겐 영역을 포함하는 융합 단백질인 작제물 G를 도시한다. 이러한 구체예에서, 콜라겐 유사 영역의 C-말단은, 예를 들어, 트렁케이션된 LAGE-1의 N-말단에 융합된다. 차례로, 트렁케이션된 LAGE-1의 C-말단은 트렁케이션된 NY-ESO-1의 N-말단에 융합되어, 289개의 아미노산 길이의 융합 단백질이 생성된다. 작제물 G의 추가의 세부사항은 표 1에 제공되어 있다(서열 목록 번호:13; 서열 목록 번호:15).
- <28> 도 10은 부분적으로 트렁케이션된 콜라겐 유사 도메인을 갖는 NY-ESO-1을 포함하는 예시적인 재조합 폴리펩티드의 개략도를 도시한다. 도 10-13에 도시된 에피토프는 단지 단백질에 대해 보고된 대표적인 에피토프이며, 실험에 의해 확인되지 않았다.
- <29> 도 11은 분비 신호를 갖지 않는 단백질 D의 1/3(예를 들어, 아미노산 20 내지 약 또는 대략 127) 및 부분적으로

트렁케이션된 콜라겐 유사 도메인을 갖는 NY-ESO-1을 포함하는 예시적인 융합 단백질의 개략도를 도시한다.

- <30> 도 12는 부분적으로 트렁케이션된 콜라겐 유사 도메인을 갖는 NY-ESO-1을 포함하는 예시적인 재조합 폴리펩티드의 개략도를 도시한다.
- <31> 도 13은 분비 신호를 갖지 않는 단백질 D의 1/3(예를 들어, 아미노산 20 내지 약 또는 대략 127) 및 트렁케이션된 콜라겐 유사 도메인을 갖는 NY-ESO-1을 포함하는 예시적인 융합 단백질의 개략도를 도시한다.
- <32> 도 14는 트렁케이션된 LAGE-1a 단백질 내에서 확인된 다수의 에피토프를 도시하는 개략도이다. 이러한 에피토프는 단지 단백질에 대해 보고된 대표적인 에피토프이며, 따라서 상기 목록은 총망라된 것이 아니다. 불확실성을 피하기 위해, 상기 도에 보고되고/되거나 나열된 에피토프는 본원에 달리 언급되지 않는 경우 실험에 의해 확인되거나 확인되지 않을 수 있다(즉, 이들은 예측될 수 있다). 완전한 LAGE-1a 아미노산 서열은 서열 목록 번호:58로서 서열 목록에 나열되어 있다. 완전한 LAGE-1b 아미노산 서열(LAGE-1b는 상기 도에 도시되어 있지 않음)은 서열 목록 번호:71로서 서열 목록에 나열되어 있다.
- <33> 도 15는 둘 모두의 NY-ESO-1 및 LAGE-1, 뿐만 아니라 다수의 MHC(주 조직적합 복합체) 클래스 I 및 II 에피토프의 개략도를 도시한다. 이러한 에피토프는 단지 단백질에 대해 보고된 대표적인 에피토프이며, 따라서 상기 목록은 총망라된 것이 아니고; 보고되고/되거나 나열된 에피토프의 하나 이상은 실험에 의해 확인되지 않았다.
- <34> 도 16은 NY-ESO-1/LAGE-1 융합 디자인의 개략도를 도시한다.
- <35> 도 17에는 개략도 형식의 15개의 작제물 및 이들의 생성 수준이 요약되어 있다. P = 단백질 D; C (회색 박스) = NY-ESO-1 콜라겐 유사 도메인; C (백색 박스) = 트렁케이션된 콜라겐 유사 도메인; L = 콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 LAGE 1; N = 콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 NY-ESO-1; 흑색 화살표 = 폴리 히스티딘 태그; (-) = 낮은 생성; (+) = 약간의 생성; (++) = 높은 생성; (+++) = 최대의 생성. 작제물 중 8개에 대한 아미노산 서열 및 이들을 엔코딩하는 뉴클레오티드 서열이 표 4 및 서열 목록에 요약되어 있다.
- <36> 도 18에는 융합 단백질 + 애주번트를 이용한 근대 면역화가 이식 종양(B16/NYES01)을 이용한 피하 공격에 대해 보호를 제공하였는지의 여부를 결정하기 위한, CB6F1 마우스를 이용하여 LVL076, LVL079, LVL78, LVL68, LVL020, LVL26, LVL024, LVL30 각각을 평가하는 76일의 실험인 스크리닝 #1이 요약되어 있다.
- <37> 도 19에는 76일의 실험에서 사용된 대조군 마우스에서의 B-16-NY-ESO-1 종양 성장이 요약되어 있다.
- <38> 도 20은 전장 NY-ESO-1, LVL030, LVL068, LVL079 또는 LVL026으로 면역화된 마우스의 생존을 도시한다.
- <39> 도 21에는 ELISA, FACS 및 웨스턴 블롯(Western Blot)에 의해 평가된 NY-ESO-1 특이적 면역 반응, 및 ELISA 및 FACS에 의해 평가된 LAGE-1a(콜라겐 유사 도메인을 갖지 않음) 특이적 면역 반응이 요약되어 있다.
- <40> 도 22에는 선택된 융합 단백질 + 애주번트를 이용한 근대 면역화가 B16/NY-ESO-1 공격 및 B16/LAGE-1a 공격에 대해 보호를 제공하는지의 여부를 결정하는 105일의 실험인 스크리닝 #2의 실험 디자인이 요약되어 있다. B16/NY-ESO-1 공격이 도시되어 있다.
- <41> 도 23에는 스크리닝 #2가 요약되어 있고, B16/LAGE-1a 공격이 도시되어 있다.
- <42> 도 24는 LVL078, LVL068, 전장 NY-ESO-1, LVL024 및 LVL076으로 면역화된 마우스의 B16/NY-ESO-1 공격 후의 생존을 도시한다. 도 24를 참조하라.
- <43> 도 25는 LVL076, 콜라겐 유사 영역을 갖지 않는 LAGE-1a, LVL024, 전장 NY-ESO-1, LVL078 또는 LVL068로 면역화된 마우스의 B16/LAGE-1a 공격 후의 생존을 도시한다.
- <44> 도 26. 좌측에서 우측으로의 컬럼 1-8은 (1) 완충용액(대조군); (2) 전장 NY-ESO-1; (3) 콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 LAGE-1a; (4) LVL068; (5) LVL078; (6) LVL024; (7) LVL076 중 하나로 면역화된 마우스에서의 가능한 인간 콜라겐 특이적 면역 반응을 검출하기 위해 수행된 ELISA의 결과를 도시한다. 양성 대조군(컬럼 8)은 항-인간 콜라겐 1 모노클로날 항체(mAb 항-인간 콜라겐 I)를 포함한다.
- <45> **발명의 상세한 설명**
- <46> **융합 단백질.** 본 발명의 융합 단백질은 암의 치료, 더욱 구체적으로 흑색종; 유방암; 전립선암; 이행세포암종을 포함하는 방광암; 비소세포 폐암종(NSCLC)을 포함하는 폐암; 식도암종을 포함하는 두경부암; 편평세포암종; 위장관의 암종; 간암; 뇌종양; 백혈병; 및 다양한 육종의 치료에 유용하다.

- <47> LAGE-1 및 NY-ESO-1의 발현 프로파일에 기초하여, 본 발명에 따른 융합 단백질은 유방암의 약 37%에서 효과적인 잠재성을 갖는다. 본 발명에 따른 치료는 또한 Her2/neu 표적 요법에 적합하지 않은 환자의 치료에 특히 적합할 수 있다. 본 발명의 융합 단백질은 또한 전립선 암 환자의 약 35%, 방광암 환자의 35%, 흑색종 환자의 40%, 및 NSCLC(비소세포 폐암종)를 갖는 환자의 35%에서 효과적인 것으로 예측된다. 한 구체예에서, NY-ESO-1 및/또는 LAGE-1(LAGE-1a 및 LAGE-1b를 포함함) 둘 모두를 발현하는 종양을 갖는 환자에 본 발명의 융합 단백질이 제공될 수 있으므로, 본 발명의 융합 단백질은 보다 넓은 집단의 환자가 치료되는 것을 가능케 할 수 있다.
- <48> 본 발명에 따른 융합 단백질은 또한 하기와 같은 이유로 이의 개별적 성분의 단백질 보다 면역원성일 수 있다:
- <49> · 콜라겐 유사 도메인 중 하나 이상의 제거는 이의 천연 내생 콜라겐 구조와의 상동성에 의해 화합물의 잠재적 면역내성을 감소시킬 수 있거나,
- <50> · 이중성 융합 파트너의 임의의 첨가는 CD4 T-세포 반응을 추가로 자극할 수 있다. 따라서, 융합 단백질은 NY-ESO-1 또는 LAGE-1, 또는 둘 모두와 같은 암 항원에 대한 면역원성 반응을 유도하는데 유용하다.
- <51> 본 발명에 사용된 NY-ESO-1은 전장, 부분적으로 트렁케이션되거나 트렁케이션된 NY-ESO-1, 또는 NY-ESO-1에 대해 면역 반응을 유발시킬 수 있는 하나 이상의 에피토프를 포함하는 NY-ESO-1의 임의의 단편일 수 있다. 본 명세서의 문맥에서의 전장 NY-ESO-1 단백질은 약 또는 대략 1 내지 180개의 아미노산을 갖고, 천연 발생 단백질(서열 목록 번호:49)과 95, 96, 97, 98, 99% 이상 또는 100% 동일성을 갖는 단백질을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "LAGE-1"은 하나 이상의 LAGE-1 패밀리 일원, 예를 들어 하기 행에 기재되는 LAGE-1a 및 LAGE 1b를 의미한다. "전장 LAGE-1a" 단백질은 서열 목록 번호:58과 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100% 동일한 단백질을 의미한다. 유사하게, "전장 LAGE-1b" 단백질은 천연 발생 단백질(서열 목록 번호:71)과 95, 96, 97, 98, 99% 또는 100% 동일한 단백질을 의미한다.
- <52> 한 구체예에서, 상기 동일성은 서열 전장에 걸쳐 존재한다. 따라서, 본 발명은 또한 보존성 치환을 갖는 상기 융합 단백질까지 확대된다. 보존성 치환은 널리 공지되어 있으며, 일반적으로 서열 정렬 컴퓨터 프로그램에서 디폴트 스코어링 매트릭스(default scoring matrices)로 설정된다. 이러한 프로그램은 하기의 것을 포함한다: PAM250 (Dayhoff M.O. et al., (1978), "A model of evolutionary changes in proteins", "Atlas of Protein sequence and structure" 5(3) M.O. Dayhoff (ed.), 345-352), National Biomedical Research Foundation, Washington, 및 Blosum 62 (Steven Henikoff and Jorja G. Henikoff (1992), and "Amino acid substitution matrices from protein blocks"), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89 (Biochemistry): 10915-10919.
- <53> 일반적인 용어에서, 하기 그룹 내의 치환이 보존성 치환이나, 그룹 사이의 치환은 비보존성으로 간주된다. 그룹은 다음과 같다:
- <54> i) 아스파테이트/아스파라긴/글루타메이트/글루타민,
- <55> ii) 세린/트레오닌,
- <56> iii) 리신/아르기닌,
- <57> iv) 페닐알라닌/티로신/트립토판,
- <58> v) 루신/이소루신/발린/메티오닌,
- <59> vi) 글리신/알라닌.
- <60> 본 명세서의 문맥에서 "부분적으로 트렁케이션된"은 콜라겐 유사 영역 대부분이 영역 제거되었으나, 상기 영역에서 발견되는 에피토프 A31을 여전히 포함하거나 이로 구성되는, NY-ESO-1 또는 LAGE-1 단백질(적절한 경우)을 의미한다.
- <61> 한 구체예에서, 부분적으로 트렁케이션된 NY-ESO-1 및/또는 LAGE-1은 아미노산 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 또는 52로부터 아미노산 175, 176, 177, 178, 179 또는 180까지의 아미노산, 또는 이러한 아미노산의 임의의 조합, 예를 들어, 아미노산 48로부터 아미노산 180 또는 아미노산 46으로부터 아미노산 178까지의 아미노산의 범위를 포함하거나 이로 구성된다. 한 구체예에서, 부분적으로 트렁케이션된 NY-ESO-1 또는 LAGE-1은 약 또는 정확히 아미노산 48 내지 180(또는 LAGE-1b의 경우 약 또는 정확히 아미노산 48 내지 210)을 포함하거나 이로 구성된다. 한 구체예에서, 상기 문맥 내의 용어 "약"은 상기 서열의 아미노산의 전체 수의 +/- 10% 이하의 아미노산이 상기 서열에 임의로 추가되거나 이로부터 결실되는 것을 의미한다. 한 구체예에서, 부분적으로 트렁

케이션된 NY-ESO-1은 NY-ESO-1의 아미노산 48 내지 180을 포함하거나 이로 구성된다.

- <62> 한 구체예에서, 부분적으로 트렁케이션된 LAGE-1b는 아미노산 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 또는 52로부터 아미노산 205, 206, 207, 208, 209 또는 210까지의 아미노산, 또는 이러한 아미노산의 임의의 조합, 예를 들어, 아미노산 48로부터 아미노산 210 또는 아미노산 46으로부터 아미노산 208까지의 아미노산의 범위를 포함하거나 이로 구성된다. 한 구체예에서, 부분적으로 트렁케이션된 LAGE-1b는 약 또는 정확히 아미노산 48 내지 210을 포함하거나 이로 구성된다. 한 구체예에서, 상기 문맥 내의 용어 "약"은 상기 서열의 아미노산의 전체 수의 $\pm 10\%$ 이하의 아미노산이 상기 서열에 임의로 추가되거나 이로부터 결실되는 것을 의미한다. 한 구체예에서, 부분적으로 트렁케이션된 LAGE-1b는 LAGE-1b의 아미노산 48 내지 210을 포함하거나 이로 구성된다.
- <63> 본 명세서 내의 문맥에서 "트렁케이션된"은 콜라겐 유사 영역이 제거(A31 에피토프의 제거를 포함함)된 NY-ESO-1 또는 LAGE-1 단백질(적절한 경우)을 의미한다. 한 구체예에서, 트렁케이션된 NY-ESO-1 및/또는 LAGE-1은 약 또는 정확히 아미노산 71 내지 180(또는 LAGE-1b의 경우 약 또는 정확히 아미노산 71 내지 210)을 포함하거나 이로 구성된다.
- <64> 한 구체예에서, 트렁케이션된 NY-ESO-1 또는 LAGE-1은 아미노산 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 또는 75로부터 아미노산 175, 176, 177, 178, 179 또는 180까지의 아미노산, 또는 이러한 아미노산의 임의의 조합, 예를 들어, 아미노산 71로부터 아미노산 180 또는 아미노산 69로부터 아미노산 178까지의 아미노산의 범위를 포함하거나 이로 구성된다. 한 구체예에서, 트렁케이션된 NY-ESO-1 또는 LAGE-1은 약 또는 정확히 아미노산 71 내지 180(또는 LAGE-1b의 경우 약 또는 정확히 아미노산 71 내지 210)을 포함하거나 이로 구성된다.
- <65> 한 구체예에서, 상기 문맥 내의 용어 "약"은 상기 서열의 아미노산의 전체 수의 $\pm 10\%$ 이하의 아미노산이 상기 서열에 임의로 추가되거나 이로부터 결실되는 것을 의미한다. 한 구체예에서, 트렁케이션된 NY-ESO-1 또는 LAGE-1은 NY-ESO-1 또는 LAGE-1의 아미노산 71 내지 180을 포함하거나 이로 구성된다.
- <66> 한 구체예에서, 트렁케이션된 LAGE-1b는 아미노산 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 또는 75로부터 아미노산 205, 206, 207, 208, 209 또는 210까지의 아미노산, 또는 이러한 아미노산의 임의의 조합, 예를 들어, 아미노산 71로부터 아미노산 210 또는 아미노산 69로부터 아미노산 208까지의 아미노산의 범위를 포함하거나 이로 구성된다. 한 구체예에서, 트렁케이션된 LAGE-1b는 약 또는 정확히 아미노산 71 내지 210을 포함하거나 이로 구성된다. 한 구체예에서, 상기 문맥 내의 용어 "약"은 상기 서열의 아미노산의 전체 수의 $\pm 10\%$ 이하의 아미노산이 상기 서열에 임의로 추가되거나 이로부터 결실되는 것을 의미한다. 한 구체예에서, 트렁케이션된 LAGE-1b는 LAGE-1b의 아미노산 71 내지 210을 포함하거나 이로 구성된다.
- <67> "기타 단편"은 본 발명의 융합 단백질에 통합되는 경우 본 발명의 융합 단백질의 요망되는 특성 및 이점을 갖는 최종 단백질을 발생시키는 단편을 의미한다.
- <68> NY-ESO-1. 전술된 바에 따르면, 중앙 거부 항원 NY-ESO-1으로부터 유래된 항원을 포함하는 변형된 항원이 제공되며, 여기서 콜라겐 영역은 부분적으로 트렁케이션되거나 완전히 트렁케이션된다. 몇몇 구체예에서, 콜라겐 영역 이상이 제거된다. 몇몇 구체예에서, 변형된 항원은 유전학적으로 변형된다. 몇몇 구체예에서, 변형된 항원은 재조합 항원이다. 몇몇 구체예에서, 전술된 문장에서 기재된 바와 같은 항원을 포함하는 폴리펩티드가 제공된다. 몇몇 구체예에서, 예시적 폴리펩티드는 이중성 단백질, 예를 들어 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) 타입 B로부터의 단백질 D 또는 이의 단편을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 전술된 폴리펩티드를 엔코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 작제물이 제공된다.
- <69> 몇몇 구체예에서, NY-ESO-1 또는 이의 단편을 포함하는 면역원성 폴리펩티드가 제공되며, 여기서 NY-ESO-1은 콜라겐 유사 영역을 포함하지 않는다. 다른 것들 중에서, NY-ESO-1은 부분적으로 트렁케이션되거나 트렁케이션되거나, 하나 이상의 에피토프를 포함하는 NY-ESO-1의 임의의 단편을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 이러한 폴리펩티드는 보존성 치환을 갖는다. 몇몇 구체예에서, 이러한 폴리펩티드 및 작제물은 암 재발의 예방 또는 실질적 개선을 위한 예방법으로 유용하다.
- <70> 따라서, 몇몇 구체예에서, 하나 이상의 아미노산이 콜라겐 영역으로부터 제거된다. 더욱 구체적으로, 몇몇 구체예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 또는 73개의 아미노산이 콜라겐 영역을 포함하는 부분, 즉 서열 목록 번호:49의 대략 아미노산 1-73으로부터 제거된다. 아미노산은 콜라겐 영역 내의 인접한 위치, 또는 인접하지 않은 위치로부터 제거될 수 있다. 다시 말하면, 몇몇 구

체에서, 아미노산이 서열 목록 번호:49의 부분 내의 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 또는 73중 임의의 위치, 또는 이의 임의의 조합으로부터 제거된다. 당업자는 몇몇 구체예에서 아미노산 서열의 부분이 보존되어 이러한 부분 내의 특정 에피토프가 생성된 폴리펩티드 내에 보유되는 것을 이해한다.

<71> 몇몇 구체예에서, NY-ESO-1의 중심 영역 또는 C-말단 영역의 단편이 이용된다. 따라서, 몇몇 구체예에서, 폴리펩티드는 서열 목록 번호:49에 나열된 아미노산 서열의 하나 이상의 단편, 즉 아미노산 위치 74-75, 76-80, 81-85, 86-90, 91-95, 96-100, 101-105, 106-110, 111-115, 116-120, 121-125, 126-130, 131-135, 136-140, 141-145, 146-150, 151-155, 156-160, 161-165, 166-170, 171-175, 176-180, 또는 이의 임의의 조합 중 하나 이상을 함유하는 단편을 포함할 수 있다. 당업자는 몇몇 구체예에서 아미노산 서열이 보존되어 특정 에피토프가 생성된 폴리펩티드 내에 보유되는 것을 이해한다.

<72> *LAGE-1*. 몇몇 구체예에서, 종양 거부 항원 *LAGE-1*으로부터 유래된 항원을 포함하는 변형된 항원이 제공되며, 여기서 콜라겐 영역은 부분적으로 트렁케이션되거나 완전히 트렁케이션된다. 몇몇 구체예에서, 콜라겐 영역 이상이 제거된다. 몇몇 구체예에서, 변형된 항원은 유전학적으로 변형된다. 몇몇 구체예에서, 변형된 항원은 재조합 항원이다. 몇몇 구체예에서, 전술된 문장에 기재된 바와 같은 항원을 포함하는 폴리펩티드가 제공된다. 몇몇 구체예에서, 항원은 종양 거부 항원 *LAGE-1a*로부터 유래된다. 몇몇 구체예에서, 항원은 종양 거부 항원 *LAGE-1b*로부터 유래된다. 다른 구체예에서, 예시적 융합 단백질은 이중성 단백질, 예를 들어 헤모필루스 인플루엔자 타입 B로부터의 단백질 D 또는 이의 단편을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 전술된 폴리펩티드를 엔코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 작제물이 제공된다.

<73> 몇몇 구체예에서, *LAGE-1* 또는 이의 단편을 포함하는 면역원성 폴리펩티드가 제공되며, 여기서 *LAGE-1*은 콜라겐 유사 영역을 포함하지 않는다. 다른 것들 중에서, *LAGE-1*은 부분적으로 트렁케이션되거나 트렁케이션되거나, 하나 이상의 에피토프를 포함하는 *LAGE-1*의 임의의 단편을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 폴리펩티드는 *LAGE-1* 폴리펩티드와 NY-ESO-1의 콜라겐 유사 영역의 하이브리드를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 폴리펩티드는 부분적으로 트렁케이션되거나 트렁케이션된 *LAGE-1*에 연결된 NY-ESO-1 콜라겐 영역의 일부 또는 전부를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 이러한 폴리펩티드는 보존성 치환을 갖는다. 몇몇 구체예에서, 이러한 폴리펩티드 및 작제물은 암 재발의 예방 또는 실질적 개선을 위한 예방법으로 유용하다.

<74> 따라서, 몇몇 구체예에서, 하나 이상의 아미노산이 콜라겐 영역, 또는 N-말단 아미노산으로부터 제거된다. 더욱 구체적으로, 몇몇 구체예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 또는 73개의 아미노산이 콜라겐 영역 또는 N-말단 아미노산, 즉 서열 목록 번호:58(*LAGE-1a*) 또는 서열 목록 번호:71(*LAGE-1b*)의 대략 아미노산 1-73으로부터 제거된다. 아미노산은 상기 영역 내의 인접한 위치, 또는 인접하지 않은 위치로부터 제거될 수 있다. 다시 말하면, 몇몇 구체예에서, 하나 이상의 아미노산이 서열 목록 번호:58(*LAGE-1a*) 또는 서열 목록 번호:71(*LAGE-1b*) 내의 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 또는 73 중 임의의 위치, 또는 이의 임의의 조합으로부터 제거된다. 당업자는 몇몇 구체예에서 아미노산 서열의 부분이 보존되어 이러한 부분 내의 특정 에피토프가 생성된 폴리펩티드 내에 보유되는 것을 이해한다.

<75> 몇몇 구체예에서, *LAGE-1* 중심 영역 또는 C-말단 영역의 단편이 이용된다. 따라서, 몇몇 구체예에서, 폴리펩티드는 서열 목록 번호:58(*LAGE-1a*) 또는 서열 목록 번호:71(*LAGE-1b*)에 나열된 아미노산 서열의 하나 이상의 단편, 즉 아미노산 위치 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81-85, 86-90, 91-95, 96-100, 101-105, 106-110, 111-115, 116-120, 121-125, 126-130, 131-135, 136-140, 141-145, 146-150, 151-155, 156-160, 161-165, 166-170, 171-175, 176-180, 또는 이의 임의의 조합 중 하나 이상을 함유하는 단편을 포함할 수 있다. 당업자는 몇몇 구체예에서 아미노산 서열이 보존되어 특정 에피토프가 생성된 폴리펩티드 내에 보유되는 것을 이해한다.

<76> 한 양태에서, 본 발명은 전장 NY-ESO-1을 포함하는 융합 단백질을 제공한다.

<77> 한 양태에서, 본 발명은 부분적으로 트렁케이션된 NY-ESO-1을 포함하는 융합 단백질을 제공한다.

- <78> 한 양태에서, 본 발명은 트렁케이션된 NY-ESO-1을 포함하는 융합 단백질을 제공한다.
- <79> 한 양태에서, 본 발명은 전장 LAGE-1을 포함하는 융합 단백질을 제공한다.
- <80> 한 양태에서, 본 발명은 부분적으로 트렁케이션된 LAGE-1을 포함하는 융합 단백질을 제공한다.
- <81> 한 양태에서, 본 발명은 트렁케이션된 LAGE-1을 포함하는 융합 단백질을 제공한다.
- <82> 한 양태에서, 본 발명에서 사용되는 LAGE-1은 LAGE-1a이다.
- <83> 한 양태에서, 본 발명에서 사용되는 LAGE-1은 LAGE-1b이다.
- <84> 본 발명의 한 양태에서, NY-ESO-1의 N-말단은 LAGE-1의 C-말단에 융합된다.
- <85> 본 발명의 한 양태에서, NY-ESO-1의 C-말단은 LAGE-1의 N-말단에 융합된다.
- <86> 본 발명의 융합 단백질의 면역원성은 추가로 증가되고/되거나, 단백질의 생성 특성은 추가의 이중성 항원, 예를 들어, 그람 네거티브 박테리아 헤모필루스 인플루엔자 B의 표면 단백질인 단백질 D로부터의 단편의 통합에 의해 추가로 개선될 수 있다. 단백질 D로부터 유래된 면역학적 융합 파트너에 대한 추가의 정보는 WO 91/18926호로부터 수득될 수 있다.
- <87> 본 발명의 융합 파트너에 포함시키기 위한 단백질은 화학적으로 컨주게이션될 수 있거나, 재조합 융합 단백질로 발현될 수 있다. 한 구체예에서, 융합 단백질은 재조합 융합 단백질로 발현된다.
- <88> 추가의 이중성 융합 파트너는 T 조력(T helper) 에피토프(면역학적 융합 파트너)를 제공하는 것을 도울 수 있거나, 높은 수율(발현 인핸서)로 단백질을 발현시키는 것을 도울 수 있다. 한 구체예에서, 추가의 이중성 융합 파트너는 면역학적 융합 파트너 및 발현 인핸싱 파트너 둘 모두일 수 있다.
- <89> 한 구체예에서, 단백질 D 또는 이의 유도체는 단백질의 약 또는 정확히 처음 1/3, 예를 들어, 단백질 D의 약 또는 정확히 아미노산 1 내지 109를 포함한다. 이러한 구체예에서, 천연 단백질 D 서열의 아미노산 2-Lys 및/또는 3-Thr은 아미노산 2-Asp 및/또는 3-Pro로 치환될 수 있다. 한 추가 구체예에서, 단백질 D 또는 이의 유도체는 단백질 D의 약 또는 정확히 아미노산 20 내지 127을 포함하거나 이로 구성된다. 한 구체예에서, 본 발명에 사용하기 위한 단백질 D는 단백질의 분비 서열을 포함하지 않는다. 일반적으로, 본 발명의 융합 단백질에서, 단백질 D 유도체는 지질화되지 않는다.
- <90> 한 구체예에서, 단백질 D는, 예를 들어, 단백질 D 단편의 N-말단에 융합된 아미노산 Met, Asp 및 Pro를 추가로 포함한다(즉, 작제물은 "MDP - 20-127 단백질 D"를 포함하거나 이로 구성될 수 있다). 상기 3개의 추가 아미노산이 단백질의 안정성을 도울 수 있고/있거나 단백질 발현 수준을 증가시킬 수 있는 것으로 생각된다.
- <91> 한 양태에서, 본 발명은 단백질 D의 N-말단 단편(즉, 1/3)(상기 기재된 바와 같음)이 본 발명의 융합 단백질 또는 이의 면역원성 단편의 N-말단에 융합된 융합 단백질을 제공한다. 더욱 구체적으로, 단백질 D 및 본 발명의 융합 단백질의 N-말단의 융합은 본 발명의 융합 단백질의 N-말단이 절제된 단백질 D의 C-말단 단편을 대체하도록 실시될 수 있다. 따라서, 단백질 D의 N-말단은 융합 단백질의 N-말단이 된다.
- <92> 단백질 D 대신 또는 단백질 D에 더하여, 예를 들어 하기와 같은 다른 이중성 융합 파트너 또는 이의 단편이 본 발명의 융합 단백질에 포함될 수 있다:
- <93> · 인플루엔자 바이러스로부터의 비-구조 단백질 NS1(헤마글루티닌). 통상적으로, N-말단의 81개의 아미노산이 사용될 수 있으나, 다양한 단편이 사용될 수 있으며, 단, 이들은 T 조력 에피토프를 포함한다;
- <94> · LytA 유전자, 예를 들어, 잔기 188-305와 같이 잔기 178에서 시작하는 C 말단에서 발견되는 LytA 분자의 반복 부분에 의해 코딩되는 N-아세틸-L-알라닌 아미다아제 LytA(Gene, 43 (1986) page 265-272)를 합성하는, 스트렙토코쿠스 뉴모니에(*Streptococcus pneumoniae*)로부터 유래된 LytA. 한 구체예에서, 이중성 융합 파트너는 CLytA이다. 한 추가 구체예에서, 이중성 융합 파트너는 W003/104272호에 기재된 바와 같이 CLytA-P2-CLytA를 포함하는 융합 단백질인 CPC이다. 아미노 말단에 C-LytA 단편을 함유하는 하이브리드 단백질의 정제가 문헌 [Biotechnology: 10, (1992) page 795-798]에 기재되어 있다.
- <95> 본 발명의 융합 단백질은 친화성 태그, 예를 들어, 1 내지 10개, 예를 들어, 6 또는 10개의 히스티딘 잔기를 포함하는 히스티딘 꼬리(his-태그로도 공지되어 있음)를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 잔기는 말단 부분, 예를 들어, 단백질의 N-말단 및/또는 C-말단 부분에 존재할 수 있다. 친화성 태그는 단백질의 정제를 추

가로 개선시키기 위해 통합될 수 있다.

- <96> 본 발명의 특정한 특이적 융합 단백질은, 예를 들어, 도에 기재된 바와 같이 작제될 수 있다. 도에 나열된 구체에 각각은 본 발명의 독립적 양태를 나타낸다. 본 발명에 따른 융합 단백질의 작제물의 추가에는 표 1-4 및 서열 목록에 제공되어 있다.
- <97> **핵산.** 본 발명은 또한 본 발명의 융합 단백질을 엔코딩하는 핵산 및 폴리핵산, 예를 들어, DNA까지 확대된다. 본 발명의 방법은, 예를 들어, 문헌[Maniatis et al., Molecular Cloning - A Laboratory Manual; Cold Spring Harbor, 1982-1989]에 기재된 바와 같은 통상적인 재조합 기술에 의해 수행될 수 있다. 특히, 방법은 하기 단계를 포함할 수 있다:
- <98> i) 숙주 세포 내에서 융합 단백질 또는 이의 번역원성 유도체를 엔코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA 중합체를 발현시킬 수 있는 복제성 벡터 또는 통합 발현 벡터를 제조하는 단계;
- <99> ii) 상기 벡터로 숙주 세포를 형질전환시키는 단계;
- <100> iii) 상기 DNA 중합체의 발현을 허용하는 조건하에서 상기 형질전환된 숙주 세포를 배양하여 상기 단백질을 생성시키는 단계; 및
- <101> iv) 상기 단백질을 회수하는 단계.
- <102> 용어 '형질전환시키는'은 외래 DNA의 숙주 세포로의 도입을 의미하는 것으로 본원에서 사용된다. 이는, 예를 들어, 문헌[Genetic Engineering; Eds. S.M. Kingsman and A.J. Kingsman; Blackwell Scientific Publications; Oxford, England, 1988]에 기재된 바와 같은 통상적인 기술을 이용하여 적절한 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 이용한 형질전환, 트랜스펙션 또는 감염에 의해 달성될 수 있다. 용어 '형질전환된' 또는 '형질전환주'는 이후 외래 관심 유전자를 함유하고 발현하는 생성된 숙주 세포에 적용될 것이다. 본 발명의 융합 단백질을 엔코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터는 신규하며, 또한 본 발명의 일부를 형성한다.
- <103> 숙주 세포와 양립되는 벡터를 분해시켜 온전한 레플리콘을 갖는 선형 DNA 세그먼트를 생성시키고, 상기 선형 세그먼트를 요망되는 생성물을 엔코딩하는 상기 선형 세그먼트와 함께 하나 이상의 DNA 분자, 예를 들어 본 발명의 단백질을 엔코딩하는 DNA 중합체 또는 이의 유도체와 라이게이션 조건하에서 결합시킴으로써, 본 발명에 따라 복제성 발현 벡터가 제조될 수 있다. 따라서, DNA 중합체가 요망시 미리 형성될 수 있거나, 벡터의 작제 동안 형성될 수 있다.
- <104> 벡터의 선택은 숙주 세포에 의해 부분적으로 결정될 것이고, 이는 원핵생물 또는 진핵생물일 수 있으나, 일반적으로 대장균(E. coli) 또는 CHO 세포이다. 적절한 벡터는 플라스미드, 예를 들어, TMCP14 또는 pET21 또는 pET26, pcDNA3, 박테리오파지, 코스미드 및 재조합 바이러스를 포함한다. 발현이 바콜로바이러스, 효모 또는 CHO 숙주 세포에서 발생하는 한 구체예에서, pEE14, pPICZA, pPICZB, pPICZC, pDMT-DEST48 및 pAcSG2의 벡터 중 하나가 사용될 수 있다. 복제성 발현 벡터의 제조는, 예를 들어 상기 인용된 문헌[Maniatis et al.]에 기재된 방법에 의해 DNA의 제한, 중합반응 및 라이게이션에 적절한 효소로 통상적으로 수행될 수 있다.
- <105> 재조합 숙주 세포는 형질전환 조건하에서 본 발명의 복제성 발현 벡터로 숙주 세포를 형질전환시킴으로써 본 발명에 따라 제조된다. 적절한 형질전환 조건은 통상적이며, 예를 들어, 문헌[Maniatis et al. 상기 인용됨, 또는 "DNA Cloning" Vol. II, D.M. Glover ed., IRL Press Ltd, 1985]에 기재되어 있다. 형질전환 조건의 선택은 숙주 세포에 의해 결정된다. 따라서, 대장균과 같은 박테리아 숙주가 CaCl_2 의 용액(Cohen et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1973, 69, 2110) 또는 RbCl , MnCl_2 , 아세트산 칼륨 및 글리세롤의 혼합물을 포함하는 용액으로 처리된 후, 3-[N-포르폴리노]-프로판-술폰산, RbCl 및 글리세롤로 처리될 수 있다. 배양물 내의 포유동물 세포는 벡터 DNA의 세포로의 칼슘 공동-침전에 의해 형질전환될 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 복제성 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포까지 확대된다.
- <106> DNA는 관련 숙주의 발현을 추가로 촉진하기 위한 표준 기술에 의해 최적화된 코돈일 수 있다.
- <107> DNA 중합체의 발현을 허용하는 조건하에서 형질전환된 숙주 세포를 배양하는 것은, 예를 들어, 상기 인용된 문헌[Maniatis et al. and "DNA Cloning"]에 기재된 바와 같이 통상적으로 수행된다. 따라서, 바람직하게는, 세포는 영양소가 공급되고, 50°C 미만의 온도에서 배양된다. 본 발명의 단백질은 원핵생물 또는 진핵생물, 예를 들어, 효모에서 발현될 수 있으나, 종종 대장균에서 발현된다. 대장균의 특정 균주는 다음과 같다:

- <108> · AR58: gal E::Tn 10, Δ -8(chlD-pgl), Δ -H1(cro-chlA), N⁺, 및 cl857(참조: Proc.Natl.Acad.Sci.USA vol82, pp.88-92, January 1985 Biochemistry)인 N99로부터 유래된 잠복 λ 용해소원
- <109> · BLR(DE3) Novagen, WI, USA (catalogue number: 69053-4)(BLR은 BL21의 recA⁻ 유도체임)가 사용될 수 있다. 일반적으로, 카나마이신 내성 또는 앰피실린 내성과 같은 선택 마커가 재조합 유전자/작제물의 발현 시스템으로의 성공적인 통합의 확인을 촉진하기 위해 통합된다.
- <110> 생성물은 숙주 세포 및 발현 생성물의 국소화에 따라 통상적인 방법에 의해 회수된다(세포내, 또는 배양 배지 또는 세포 원형질막 주위공간으로 분비됨). 따라서, 숙주 세포가 박테리아, 예를 들어, 대장균인 경우, 이는, 예를 들어, 물리적, 화학적 또는 효소적으로 용해될 수 있고, 단백질 생성물은 생성된 용해질로부터 분리된다. 숙주 세포가 포유동물인 경우, 생성물은 일반적으로 영양소 배지 또는 세포를 포함하지 않는 추출물로부터 분리될 수 있다. 통상적인 단백질 분리 기술은 선택 침전, 흡착 크로마토그래피, 및 모노클로날 항체 친화성 컬럼을 포함하는 친화성 크로마토그래피를 포함한다.
- <111> 본 발명의 단백질은 액체 형태로 가용성인 형태로 또는 동결건조된 형태로 제공된다. 본 발명은 또한 본 발명의 융합 단백질 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 백신과 같은 약제 조성물을 제공한다.
- <112> 투여시, 본 발명의 치료 조성물은 약학적으로 허용되는 제제로 투여될 수 있다. 이러한 제제는 통상적으로 약학적으로 허용되는 농도의 염, 완충제, 보존제, 양립성 담체, 보충 면역 잠재화 작용제(supplementary immune potentiating agent), 예를 들어, 애쥬번트 및 사이토카인, 및 임의로 다른 치료제를 함유할 수 있다.
- <113> 양은 물론 보건의의 지식 및 의견 내에서 치료되는 특정 질환, 질환의 중증도, 연령, 신체 상태, 크기 및 체중을 포함하는 개별적 환자의 파라미터, 치료 지속기간, 동반 치료(존재시)의 특성, 특정 투여 경로 등의 요인에 좌우될 것이다. 이러한 요인은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 이는 통상적인 실험 내에서 다루어질 수 있다. 일반적으로, 개별적 성분 또는 이의 조합물의 최대 용량, 즉 확실한 임상적 판단에 따른 안전한 가장 높은 용량이 사용되는 것이 바람직하다. 그러나, 환자는 임상적 이유, 심리학적 이유 또는 실질적으로 임의의 다른 이유로 보다 적은 용량 또는 내성 용량을 고수할 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 일반적으로, 각각의 인간 용량은 1 내지 1000 μ g, 바람직하게는 30 내지 300 μ g의 단백질을 포함할 것이 예상된다.
- <114> 한 양태에서, 본 발명의 융합 단백질을 투여하기 위해 사용되는 약제 조성물은 백신일 것이다. 백신은 하나 이상의 다른 종양 관련 항원, 폴리펩티드 및/또는 펩티드, 예를 들어, MAGE, LAGE 및 GAGE 패밀리에 속하는 일원을 임의로 함유할 수 있다.
- <115> NY-ESO-1/LAGE-1 및 MAGE의 조합물. 본 발명의 한 구체예에서, (a) 본원에 기재된 NY-ESO-1 또는 LAGE-1 항원을 포함하는 항원 성분 또는 융합 단백질, 및 (b) MAGE 항원을 포함하는 항원 성분 또는 융합 단백질을 포함하는 조성물이 제공된다. 한 구체예에서, 조성물은 본원에 기재된 애쥬번트를 추가로 포함할 수 있다.
- <116> 조합물에 사용하기 위한 MAGE 항원은 전장 MAGE 항원을 포함할 수 있다. 대안적으로, MAGE 항원은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 이 이상의 아미노산이 아미노산 서열에서 결실되거나 치환될 수 있는 MAGE의 면역원성 부분을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 2개의 아미노산이 MAGE 서열의 N-말단으로부터 결실될 수 있다. 항원이 MAGE-A3이거나 이의 면역원성 부분인 본 발명의 한 구체예에서, MAGE-A3의 서열은 MAGE-A3의 아미노산 3 내지 314일 수 있다.
- <117> 본 발명의 한 구체예에서, NY-ESO-1/LAGE-1 항원 및/또는 본원에 기재된 융합 단백질, 및 MAGE-A3 항원을 포함하는 융합 단백질을 포함하는 조성물이 제공된다. 한 대안적 구체예에서, MAGE-A3 항원을 포함하는 융합 단백질은 MAGE-A3 항원, 및 단백질 D의 약 또는 대략 처음 109개의 아미노산을 포함하는 융합 파트너 단백질을 포함하거나 이로 구성되며, 여기서 단백질 D로부터의 1개 또는 2개 또는 이 이상의 아미노산은 임의로 치환되고, 단백질 D의 신호 서열은 단백질 D의 처음 109개의 아미노산에 더하여 임의로 존재한다.
- <118> 본 발명의 융합 단백질은 추가로 항원과 융합 파트너 또는 융합 파트너 단백질의 서열 사이, 또는 존재시 항원과 His 꼬리 사이에 "링커"로서 하나 이상의 아미노산을 임의로 포함할 수 있다. 아미노산은 항원 및/또는 융합 파트너의 서열과 관련이 없을 수 있다.
- <119> 본원에 기재된 바와 같이 본 발명의 융합 단백질은 융합 단백질 서열의 N-말단에 아미노산 Met-Asp-Pro를 추가로 포함할 수 있다. Met 아미노산은 본래의 단백질 D 서열로부터 유래될 수 있거나, 관련되지 않은 서열로부터 유래될 수 있다.

- <120> 한 구체예에서, 본 발명의 조합물에 사용하기 위한 MAGE-A3 및 단백질 D를 포함하는 융합 단백질의 서열이 서열 목록 번호:98에 도시되어 있다. N-말단으로부터의 서열 목록 번호:98은 하기 특징을 포함한다:
- <121> 아미노산 1-18 1-Met, 및 단백질 D의 천연 아미노산 2-Lys 및 3-Thr에 대한 2-Asp 및 3-Pro의 치환을 포함하는 단백질 D의 신호 서열
- <122> 아미노산 19-127 단백질 D의 아미노산 20 내지 127 포함
- <123> 아미노산 128-129 클로닝 부위를 발생시키기 위한 아미노산 128-129에서의 관련되지 않은 아미노산 Met-Asp
- <124> 아미노산 130-441 MAGE3의 단편(MAGE3의 아미노산 3-314)
- <125> 아미노산 442-443 관련되지 않은 아미노산 Gly-Gly
- <126> 아미노산 444-451 7개의 his 꼬리.
- <127> 본 발명은 또한 상기 백신/조성물을 제조하는 방법, 및 기재된 방법에 의해 수득되거나 수득될 수 있는 융합 단백질 및 백신/조성물까지 확대된다.
- <128> 백신 제법은 일반적으로 문헌[Vaccine Design ("The subunit and adjuvant approach" (eds. Powell M.F. & Newman M.J). (1995) Plenum Press New York)]에 기재되어 있다. 리포솜 내의 피막형성이 미국 특허 제 4,235,877호(Fullerton)에 기재되어 있다.
- <129> 본 발명의 융합 단백질은 본 발명의 백신 제형에서 애주번팅될 수 있다. 적절한 애주번트는 알루미늄 염, 예를 들어, 수산화알루미늄 겔(명반) 또는 알루미늄포스페이트를 포함하나, 칼슘, 철 또는 아연의 염일 수도 있거나, 아실화된 티로신 또는 아실화된 당, 양이온 또는 음이온적으로 유도된 다당류 또는 폴리포스파젠의 불용성 현탁액일 수 있다. 기타 공지된 애주번트는 CpG 함유 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 올리고뉴클레오타이드는 CpG 디뉴클레오타이드가 메틸화되지 않은 것을 특징으로 한다. 이러한 올리고뉴클레오타이드는 널리 공지되어 있고, 예를 들어, WO 96/02555호에 기재되어 있다.
- <130> 본 발명의 제형에서, 애주번트 조성물이 우선적으로 TH1 유형의 면역 반응을 유도하는 것이 요망될 수 있다. 한 구체예에서, 예를 들어 모노포스포릴 지질 A, 바람직하게는 3-데-O-아실화된 모노포스포릴 지질 A(3D-MPL)와 알루미늄 염의 조합물을 포함하는 애주번트 시스템이 제공된다. CpG 올리고뉴클레오타이드는 또한 TH1 반응을 유도할 수 있으며, 또한 포함될 수 있다.
- <131> 한 구체예에서, 본원에 기재된 융합 단백질, 및 모노포스포릴 지질 A 및 사포닌 유도체의 조합물, 특히 WO 94/00153호에 기재된 QS21 및 3D-MPL의 조합물을 포함하는 애주번트 조성물, 또는 WO 96/33739호에 기재된 QS21이 콜레스테롤로 케칭된 덜 반응성인 조성물을 포함하는 조성물이 제공된다. 사용될 수 있는 한 제형은, 예를 들어, 물 중 오일 에멀전 중에 QS21, 3D-MPL 및 토크페롤을 포함하며, 이는 WO 95/17210호에 기재되어 있다. 본 발명에 사용하기 위한 또 다른 애주번트 제형은, 예를 들어, 물 중 오일 에멀전 중에 또는 리포솜 제형으로서 QS21, 3D-MPL 및 CpG 또는 이의 동등물을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 융합 단백질, 및 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 애주번트를 포함하는 백신이 제공된다. 본 발명은 또한 백신을 제조하는 방법, 및 본원에 기재된 융합 단백질을 포함하는 조성물까지 확대된다.
- <132> 본 발명은 또한 예방접종을 위한 본원에 기재된 바와 같은 핵산, 폴리펩티드 또는 펩티드의 전달을 고려한다. 폴리펩티드 및 펩티드의 전달은 당 분야에 널리 공지된 표준 예방접종 프로토콜에 따라 달성될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 핵산의 전달은 생체의 방법, 즉 피검체로부터 세포를 분리시키고, 암 관련 항원을 포함하도록 세포를 유전 공학처리하고, 공학처리된 세포를 피검체에 재도입시킴으로써 달성될 수 있다. 일반적으로, 이는 피검체의 세포(들)로의 기능적 카피의 유전자의 시험관내 도입, 및 유전 공학처리된 세포(들)의 피검체로의 복귀를 포함할 수 있다. 기능적 카피의 유전자는 유전 공학처리된 세포(들)에서 유전자의 발현을 허용하는 조절 성분의 작동가능한 조절하에 존재한다. 다양한 트랜스팩션 및 형질도입 기술, 뿐만 아니라 적절한 발현 벡터가 당업자에게 널리 공지되어 있고, 이중 일부가 PCT 출원 WO 95/00654호에 기재되어 있다. 바이러스 및 표적화된 리포솜과 같은 벡터를 이용하는 생체내 핵산 전달이 또한 본 발명에 따라 고려된다.
- <133> 약어
- <134> CO 콜라겐 유사 영역

<135> W/0coll 콜라겐 유사 영역(콜라겐 유사 도메인)을 갖지 않음

<136> PD1/3 단백질 D 처음 1/3

<137> 융합 단백질 및 이를 엔코딩하는 뉴클레오티드 서열의 예시적 구체예가 표 1-3에 제공된다.

<138> 표 1. 융합 단백질 및 이를 엔코딩하는 뉴클레오티드 서열의 구체예가 제공된다. 각각의 뉴클레오티드 서열은 내용(subject matter)에 의해 기재되고, 독특한 뉴클레오티드 서열 인식자(서열 목록 번호:)에 의해 확인되고, 서열 목록에 나열되어 있다. 각각의 융합 단백질은 내용에 의해 기재되고, 독특한 아미노산 서열 인식자(서열 목록 번호:)에 의해 확인되고, 서열 목록에 나열되어 있다.

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
하이브리드 Coll NY-ESO-1/콜라겐을 갖지 않는 LAGE1a		
1	구체예 A – 뉴클레오티드 서열 하이브리드 Coll NY-ESO-1/LAGE1a WO coll (코돈 최적화됨)	
	콜라겐 유사 도메인	1-210bp
	NY-ESO-1	1-537bp
	링커	538-543bp
	LAGE1a	544-846bp
	His-태그	847-864bp
	정지	865-867bp
2	구체예 B – 뉴클레오티드 서열 1/3 단백질 D/하이브리드 Coll NY-ESO-1/LAGE1a WO coll (코돈 최적화됨)	
	MDP 개시 서열	1-9bp
	1/3 단백질 D	10-333bp
	콜라겐 유사 도메인	334-540bp
	NY-ESO-1	334-867bp
	링커	868-873bp
	LAGE1a	874-1176bp
	His-태그	1177-1194bp
	정지	1195-1197bp
3	구체예 A – 아미노산 서열 하이브리드 Coll NY-ESO-1/ His-태그를 갖는 LAGE1a WO coll	
	콜라겐 유사 도메인	1-70aa
	NY-ESO-1	1-179aa
	링커	180-181aa

<139>

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
	LAGE1a	182-282aa
	His-태그	283-288aa
4	구체예 B - 아미노산 서열 1/3 단백질 D/하이브리드 Coll NY-ESO-1/ His-태그를 갖는 LAGE1a WO coll	
	MDP 개시 서열	1-3aa
	1/3 단백질 D	4-111aa
	콜라겐 유사 도메인	112-180aa
	NY-ESO-1	112-289aa
	링커	290-291aa
	LAGE1a	292-392aa
	His-태그	393-398aa
	하이브리드 콜라겐 트렁케이션된 NY-ESO-1/콜라겐을 갖지 않는 LAGE1a	
5	구체예 C - 하이브리드 Coll 트렁케이션된 NY-ESO-1/LAGE1a WO coll (코돈 최적화됨)	
	콜라겐 유사 도메인	1-72bp
	NY-ESO-1	1-399bp
	링커	400-405bp
	LAGE1a	406-708bp
	His-태그	709-726bp
	정지	727-729bp
6	구체예 D - 뉴클레오티드 서열-- 1/3 단백질 D/하이브리드 Coll 트렁케이션된 NY-ESO-1/LAGE1a WO coll (코돈 최적화됨)	
	MDP 개시 서열	1-9bp
	1/3 단백질 D	10-333bp
	콜라겐 유사 도메인	334-402bp
	NY-ESO-1	334-729bp
	링커	730-735bp
	LAGE1a	736-1038bp
	His-태그	1039-1056bp
	정지	1057-1059bp

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
7	구체예 C - 하이브리드 Coll 트렁케이션된 NY-ESO-1/ His-태그를 갖는 LAGE1a WO coll	
	콜라겐 유사 도메인	1-24aa
	NY-ESO-1	1-133aa
	링커	134-135aa
	LAGE1a	136-236aa
	His-태그	237-242aa
8	구체예 D - 아미노산 서열 1/3 단백질 D/하이브리드 Coll 트렁케이션된 NY-ESO-1/ His-태그를 갖는 LAGE1a WO coll	
	MDP 개시 서열	1-3aa
	1/3 단백질 D	4-111aa
	콜라겐 유사 도메인	112-134aa
	NY-ESO-1	112-243aa
	링커	244-245aa
	LAGE1a	246-346aa
	His-태그	347-352aa
	하이브리드 NY-ESO-1/콜라겐 유사 도메인 및 연속 시스테인 풍부 영역(8aa)을 갖지 않는 LAGE1a	
9	구체예 E - 뉴클레오티드 서열 하이브리드 NY-ESO-1/LAGE1a WO coll (코돈 최적화됨)	
	NY-ESO-1	1-306bp
	링커	307-312bp
	LAGE1a	313-615bp
	His-태그	616-633bp
	정지	634-636bp

<141>

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
10	구체에 F – 뉴클레오티드 서열 1/3 단백질 D/하이드리드 NY-ESO-1/LAGE1a WO coll (코돈 최적화됨)	
	MDP 개시 서열	1-9bp
	1/3 단백질 D	10-333bp
	NY-ESO-1	334-636bp
	링커	637-642bp
	LAGE1a	643-945bp
	His-태그	946-963bp
	정지	964-966bp
11	구체에 E – 아미노산 서열 하이드리드 NY-ESO-1/ His-태그를 갖는 LAGE1a WO coll	
	NY-ESO-1	1-102aa
	링커	103-104aa
	LAGE1a	105-205aa
	His-태그	206-211aa
12	구체에 F – 아미노산 서열 1/3 단백질 D/하이드리드 NY-ESO-1/ His-태그를 갖는 LAGE1a WO coll	
	MDP 개시 서열	1-3aa
	1/3 단백질 D	4-111aa
	NY-ESO-1	112-212aa
	링커	213-214aa
	LAGE1a	215-315aa
	His-태그	316-321aa
	하이드리드 콜라겐 LAGE1a/콜라겐을 갖지 않는 NY-ESO-1	
13	구체에 G – 뉴클레오티드 서열 하이드리드 Coll LAGE1a/NY-ESO-1 WO coll (코돈 최적화됨)	
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	1-210bp
	LAGE1a	211-540bp
	링커	541-546bp
	NY-ESO-1	547-849bp
	His-태그	850-867bp
	정지	868-870bp

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
14	1/3 단백질 D/하이브리드 Coll LAGE1a/NY-ESO-1 WO coll (코돈 최적화됨)	
	MDP 개시 서열	1-9bp
	1/3 단백질 D	10-333bp
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	334-540bp
	LAGE1a	541-870bp
	링커	871-876bp
	NY-ESO-1	877-1179bp
	His-태그	1180-1197bp
	정지	1198-1200bp
15	구체예 G – 아미노산 서열 하이브리드 Coll LAGE1a/ His-태그를 갖는 NY-ESO-1 WO coll	
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	1-70aa
	LAGE1a	71-180aa
	링커	181-182aa
	NY-ESO-1	183-283aa
	His-태그	284-289aa
16	1/3 단백질 D/하이브리드 Coll LAGE1a/ His-태그를 갖는 NY-ESO-1 WO coll (서열 목록 번호:14 에 의해 엔코딩됨)	
	MDP 개시 서열	1-3aa
	1/3 단백질 D	4-111aa
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	112-180aa
	LAGE1a	181-290aa
	링커	291-292aa
	NY-ESO-1	293-393aa
	His-태그	394-399aa

<143>

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
하이브리드 콜라겐 트렁케이션된 LAGE1a /콜라겐을 갖지 않는 NY-ESO-1		
17	하이브리드 Coll 트렁케이션된 LAGE1a/NY-ESO-1 WO coll (코돈 최적화됨)	
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	1-72bp
	LAGE1a	73-402bp
	링커	403-408bp
	NY-ESO-1	409-711bp
	His-태그	712-729bp
	정지	730-732bp
18	1/3 단백질 D /하이브리드 Coll 트렁케이션된 LAGE1a/NY-ESO-1 WO coll (코돈 최적화됨)	
	MDP 개시 서열	1-9bp
	1/3 단백질 D	10-333bp
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	334-402bp
	LAGE1a	403-732bp
	링커	733-738bp
	NY-ESO-1	739-1041bp
	His-태그	1042-1059bp
	정지	1060-1062bp
19	하이브리드 Coll 트렁케이션된 LAGE1a/ His-태그 를 갖는 NY-ESO-1 WO coll (서열 목록 번호:17 에 의해 엔코딩됨)	
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	1-24aa
	LAGE1a	25-134aa
	링커	135-136aa
	NY-ESO-1	137-237aa
	His-태그	238-243aa

<144>

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
20	1/3 단백질 D/하이브리드 Coll 트랜스제이션된 LAGE1a/ His-태그를 갖는 NY-ESO-1 WO coll (서열 목록 번호:18 에 의해 엔코딩됨)	
	MDP 개시 서열	1-3aa
	1/3 단백질 D	4-111aa
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	112-134aa
	LAGE1a	135-244aa
	링커	245-246aa
	NY-ESO-1	247-347aa
	His-태그	348-353aa
	하이브리드 LAGE1a/콜라겐 유사 도메인 및 연속 시스테인 풍부 영역(8aa)을 갖지 않는 NY-ESO-1	
21	구체예 E' - 뉴클레오타이드 서열 하이브리드 LAGE1a/NY-ESO-1 WO coll (코돈 최적화됨)	
	LAGE1a	1-309bp
	링커	310-315bp
	NY-ESO-1	316-618bp
	His-태그	619-636bp
	정지	637-639bp
22	1/3 단백질 D/하이브리드 LAGE1a/NY-ESO1 WO coll (코돈 최적화됨)	
	MDP 개시 서열	1-9bp
	1/3 단백질 D	10-333bp
	LAGE1a	334-639bp
	링커	640-645bp
	NY-ESO-1	646-948bp
	His-태그	949-966bp
	정지	967-969bp
23	구체예 E' - 아미노산 서열 하이브리드 LAGE1a/ His-태그를 갖는 NY-ESO-1 WO coll	
	LAGE1a	1-103aa
	링커	104-105aa
	NY-ESO-1	106-206aa
	His-태그	207-212aa

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
24	1/3 단백질 D/하이드리드 LAGE1a/ His-태그를 갖는 NY-ESO-1 WO coll (서열 목록 번호:22 에 의해 엔코딩됨)	
	MDP 개시 서열	1-3aa
	1/3 단백질 D	4-111aa
	LAGE1a	112-213aa
	링커	214-215aa
	NY-ESO-1	216-316aa
	His-태그	317-322aa
	His N-말단 하이드리드 NY-ESO-1/콜라겐 및 연속 시스테인 풍부 영역(8aa)을 갖지 않는 Lage1a	
25	His-엔테로키나아제 부위-NY-ESO-1/LAGE1a (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-36bp
	엔테로키나아제 부위	37-72bp
	NY-ESO-1	73-375bp
	링커	376-381bp
	LAGE1a	382-684bp
	정지	685-687bp
26	His-엔테로키나아제 부위-NY-ESO-1/LAGE1a (서열 목록 번호:25 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (10 His)	1-12aa
	엔테로키나아제 부위	13-24aa
	NY-ESO-1	25-125aa
	링커	126-127aa
	LAGE1a	128-228aa
27	His-NY-ESO-1/LAGE1a (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-21bp
	NY-ESO-1	22-324bp
	링커	325-330bp
	LAGE1a	331-633bp
	정지	634-636bp

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
28	His-NY-ESO-1/LAGE1a (서열 목록 번호:26 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (6 His)	1-7aa
	NY-ESO-1	8-108aa
	링커	109-110aa
	LAGE1a	111-211aa
	His-N-말단 하이브리드 콜라겐 트렁케이션된 NY-ESO-1/콜라겐을 갖지 않는 LAGE1a	
29	His-엔테로키나아제 부위-Coll 트렁케이션된-NY-ESO-1/LAGE1a (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-36bp
	엔테로키나아제 부위	37-72bp
	콜라겐 유사 도메인	73-141bp
	NY-ESO-1	73-468bp
	링커	469-474bp
	LAGE1a	475-777bp
	정지	778-780bp
30	His-엔테로키나아제 부위-Coll 트렁케이션된-NY-ESO-1/LAGE1a (서열 목록 번호:29 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (10 His)	1-12aa
	엔테로키나아제 부위	13-24aa
	콜라겐 유사 도메인	25-47aa
	NY-ESO-1	25-156aa
	링커	157-158aa
	LAGE1a	159-259aa
31	His-Coll 트렁케이션된-NY-ESO-1/LAGE1a (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-21bp
	콜라겐 유사 도메인	22-90bp
	NY-ESO-1	22-417bp
	링커	418-423bp
	LAGE1a	424-726bp
	정지	727-729bp

<147>

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
32	His-Coll 트링케이션된-NY-ESO-1/LAGE1a (서열 목록 번호:31 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (6 His)	1-7aa
	콜라겐 유사 도메인	8-30aa
	NY-ESO-1	31-139aa
	링커	140-141aa
	LAGE1a	142-242aa
His N-말단 하이브리드 Coll NY-ESO-1/콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 LAGE1a		
33	His-엔테로키나아제 부위-Coll-NY-ESO-1/LAGE1a (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-36bp
	엔테로키나아제 부위	37-72bp
	콜라겐 유사 도메인	73-279bp
	NY-ESO-1	73-606bp
	링커	607-612bp
	LAGE1a	613-915bp
	정지	916-918bp
34	His-엔테로키나아제 부위-Coll-NY-ESO-1/LAGE1a (서열 목록 번호:33 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (10 His)	1-12aa
	엔테로키나아제 부위	13-24aa
	콜라겐 유사 도메인	25-93aa
	NY-ESO-1	25-202aa
	링커	203-204aa
	LAGE1a	205-305aa
35	His-Coll-NY-ESO-1/LAGE1a (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-21bp
	콜라겐 유사 도메인	22-228bp
	NY-ESO-1	22-555bp
	링커	556-561bp
	LAGE1a	562-864bp
	정지	865-867bp

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
36	His-Coll-NY-ESO-1/LAGE1a (서열 목록 번호:35 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (6 His)	1-7aa
	콜라겐 유사 도메인	8-76aa
	NY-ESO-1	77-185aa
	링커	186-187aa
	LAGE1a	188-288aa
	His-N-말단 하이브리드 LAGE1a/콜라겐 및 연속 시스테인 풍부 영역(8aa)을 갖지 않는 NY-ESO-1	
37	His-엔테로키나아제 부위-LAGE1a/NY-ESO-1 (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-36bp
	엔테로키나아제 부위	37-72bp
	LAGE1a	73-378bp
	링커	379-384bp
	NY-ESO-1	385-687bp
	정지	688-690bp
38	His-엔테로키나아제 부위-LAGE1a/NY-ESO-1 (서열 목록 번호:37 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (10 His)	1-12aa
	엔테로키나아제 부위	13-24aa
	LAGE1a	25-126aa
	링커	127-128aa
	NY-ESO-1	129-229aa
39	His-LAGE1a/NY-ESO-1 (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-21bp
	LAGE1a	22-327bp
	링커	328-333bp
	NY-ESO-1	334-636bp
	정지	637-639bp

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
40	His-LAGE1a/NY-ESO-1 (서열 목록 번호:39 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (6 His)	1-7aa
	LAGE1a	8-109aa
	링커	110-111aa
	NY-ESO-1	112-212aa
	His-N-말단 하이브리드 콜라겐 트렁케이션된 LAGE1a/콜라겐을 갖지 않는 NY-ESO-1	
41	His-엔테로키나아제 부위-Coll 트렁케이션된-LAGE1a/NY-ESO-1 (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-36bp
	엔테로키나아제 부위	37-72bp
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	73-141bp
	LAGE1a	142-471bp
	링커	472-477bp
	NY-ESO-1	478-780bp
	정지	781-783bp
42	His-엔테로키나아제 부위-Coll 트렁케이션된-LAGE1a/NY-ESO-1 (서열 목록 번호:41 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (10 His)	1-12aa
	엔테로키나아제 부위	13-24aa
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	25-47aa
	LAGE1a	48-157aa
	링커	158-159aa
	NY-ESO-1	160-260aa
43	His-Coll 트렁케이션된-LAGE1a/NY-ESO-1 (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-21bp
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	22-90bp
	LAGE1a	91-420bp
	링커	421-426bp
	NY-ESO-1	427-729bp
	정지	730-732bp

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
44	His-Coll 트렁케이션된-LAGE1a/NY-ESO-1 (서열 목록 번호:43 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (6 His)	1-7aa
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	8-30aa
	LAGE1a	31-140aa
	링커	141-142aa
	NY-ESO-1	143-243aa
	His N-말단 하이브리드 콜라겐 LAGE1a/ 콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 NY-ESO-1	
45	His-엔테로키나아제 부위-Coll-LAGE1a/NY-ESO-1 (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-36bp
	엔테로키나아제 부위	37-72bp
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	73-279bp
	LAGE1a	280-609bp
	링커	610-615bp
	NY-ESO-1	616-918bp
	정지	919-921bp
46	His-엔테로키나아제 부위-Coll-LAGE1a/NY-ESO-1 (서열 목록 번호:45 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (10 His)	1-12aa
	엔테로키나아제 부위	13-24aa
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	25-93aa
	LAGE1a	94-203aa
	링커	204-205aa
	NY-ESO-1	206-306aa
47	His-Coll-LAGE1a/NY-ESO-1 (코돈 최적화됨)	
	His-태그 서열	1-21bp
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	22-228bp
	LAGE1a	229-558bp
	링커	559-564bp
	NY-ESO-1	565-867bp
	정지	868-870bp

<151>

서열 목록 번호:	표 1 작제물 설명	서열 구성 요소
48	His-Coll-LAGE1a/NY-ESO-1 (서열 목록 번호:47 에 의해 엔코딩됨)	
	His-태그 (6 His)	1-7aa
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	8-76aa
	LAGE1a	77-186aa
	링커	187-188aa
	NY-ESO-1	189-289aa

<152>

<153>

표 2. 융합 단백질 및 이를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 추가의 예시적 구체예가 제공된다. 각각의 뉴클레오타이드 서열은 내용에 의해 기재되고, 독특한 뉴클레오타이드 서열 인식자(서열 목록 번호:)에 의해 확인되고, 서열 목록에 나열되어 있다. 각각의 융합 단백질은 내용에 의해 기재되고, 독특한 아미노산 서열 인식자(서열 목록 번호:)에 의해 확인된다.

록 번호:)에 의해 확인되고, 서열 목록에 나열되어 있다.

서열 목록 번호:	표 2. 작제물 설명	서열 구성 요소
부분적으로 트렁케이션된 콜라겐 NY-ESO-1		
50	Coll 트렁케이션된 NY-ESO-1 (코돈 최적화됨)	
	콜라겐 유사 도메인	1-72bp
	NY-ESO-1	1-399bp
	His-태그	400-417bp
	정지	418-420bp
51	His-태그를 갖는 Coll 트렁케이션된 NY-ESO-1 (서열 목록 번호:50 에 의해 엔코딩됨)	
	콜라겐 유사 도메인	1-24aa
	NY-ESO-1	1-133aa
	His-태그	134-139aa
52	1/3 단백질 D/Coll 트렁케이션된 NY-ESO-1 (코돈 최적화됨)	
	MDP 개시 서열	1-9bp
	1/3 단백질 D	10-333bp
	콜라겐 유사 도메인	334-402bp
	NY-ESO-1	334-729bp
	His-태그	730-747bp
	정지	748-750bp

<154>

서열 목록 번호:	표 2. 작제물 설명	서열 구성 요소
53	1/3 단백질 D/ His-태그를 갖는 Coll 트랜스케이전된 NY-ESO-1 (서열 목록 번호:52 에 의해 엔코딩됨)	
	MDP 개시 서열	1-3aa
	1/3 단백질 D	4-111aa
	콜라겐 유사 도메인	112-134aa
	NY-ESO-1	112-243aa
	His-태그	244-249aa
NY-ESO-1 WO coll		
54	NY-ESO-1 WO coll (코돈 최적화됨)	
	NY-ESO-1	1-306bp
	His-태그	307-324bp
	정지	325-327bp
55	His-태그를 갖는 NY-ESO-1 WO coll (서열 목록 번호:54 에 의해 엔코딩됨)	
	NY-ESO-1	1-102aa
	His-태그	103-108aa
56	1/3 단백질 D/NY-ESO-1 WO coll (코돈 최적화됨)	
	MDP 개시 서열	1-9bp
	1/3 단백질 D	10-333bp
	NY-ESO-1	334-636bp
	His-태그	637-654bp
	정지	655-657bp
57	1/3 단백질 D/ His-태그를 갖는 NY-ESO-1 WO coll (서열 목록 번호:56 에 의해 엔코딩됨)	
	MDP 개시 서열	1-3aa
	1/3 단백질 D	4-111aa
	NY-ESO-1	112-212aa
	His-태그	213-218aa

표 3. 융합 단백질 및 이를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 추가의 예시적 구체예가 제공된다. 각각의 뉴클레오타이드 서열은 내용에 의해 기재되고, 독특한 뉴클레오타이드 서열 인식자(서열 목록 번호:)에 의해 확인되고, 서열 목록에 나열되어 있다. 각각의 융합 단백질은 내용에 의해 기재되고, 독특한 아미노산 서열 인식자(서열 목록 번호:)에 의해 확인되고, 서열 목록에 나열되어 있다.

서열 목록 번호:	표 3 설명	서열 구성 요소
LAGE-1a 콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 하이브리드 콜라겐 LAGE-1a		
59	하이브리드 Coll LAGE-1a WO coll (코돈 최적화됨)	
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	1-210bp
	LAGE-1a	211-540bp
	His-태그	541-558bp
	정지	559-561bp
60	His-태그를 갖는 하이브리드 Coll LAGE-1a WO coll (서열 목록 번호:59 에 의해 엔코딩됨)	
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	1-70aa
	LAGE-1a	71-180aa
	His-태그	181-186aa
61	1/3 단백질 D/ His-태그를 갖는 하이브리드 Coll LAGE-1a WO coll (코돈 최적화됨)	
	MDP 개시 서열	1-9bp
	1/3 단백질 D	10-333bp
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	334-540bp
	LAGE-1a	541-870bp
	His-태그	871-888bp
	정지	889-891bp
62	1/3 단백질 D/ His-태그를 갖는 하이브리드 Coll LAGE-1a WO coll (서열 목록 번호:61 에 의해 엔코딩됨)	
	MDP 개시 서열	1-3aa
	1/3 단백질 D	4-111aa
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	112-180aa
	LAGE-1a	181-290aa
	His-태그	291-296aa

<157>

서열 목록 번호:	표 3 설명	서열 구성 요소
콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 하이브리드 콜라겐 트렁케이션된 LAGE-1a		
63	콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 하이브리드 콜라겐 트렁케이션된 LAGE-1a	
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	1-72bp
	LAGE-1a	73-402bp
	His-태그	403-420bp
	정지	421-423bp
64	His-태그를 갖는 하이브리드 Coll 트렁케이션된 LAGE-1a WO coll (서열 목록 번호:63 에 의해 엔코딩됨)	
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	1-24aa
	LAGE-1a	25-134aa
	His-태그	135-140aa
65	1/3 단백질 D/His-태그를 갖는 하이브리드 Coll 트렁케이션된 LAGE-1a WO coll (코돈 최적화됨)	
	MDP 개시 서열	1-9bp
	1/3 단백질 D	10-333bp
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	334-402bp
	LAGE-1a	403-732bp
	His-태그	733-750bp
	정지	751-753bp
66	1/3 단백질 D/His-태그를 갖는 하이브리드 Coll 트렁케이션된 LAGE-1a WO coll (서열 목록 번호:65 에 의해 엔코딩됨)	
	MDP 개시 서열	1-3aa
	1/3 단백질 D	4-111aa
	NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인	112-134aa
	LAGE-1a	135-244aa
	His-태그	245-250aa
콜라겐 유사 도메인 및 연속 시스테인 풍부 영역(8aa)을 갖지 않는 LAGE-1a		
67	LAGE-1a WO coll (코돈 최적화됨)	
	LAGE-1a	1-309bp
	His-태그	310-327bp
	정지	328-330bp

서열 목록 번호:	표 3 설명	서열 구성 요소
68	His-태그를 갖는 LAGE-1a WO coll (서열 목록 번호:67 에 의해 엔코딩됨)	
LAGE-1a		1-103aa
His-태그		104-109aa
69	1/3 단백질 D/LAGE-1a WO coll (코돈 최적화됨)	
MDP 개시 서열		1-9bp
1/3 단백질 D		10-333bp
LAGE-1a		334-639bp
His-태그		640-657bp
정지		6578-660bp
70	1/3 단백질 D/His-태그를 갖는 LAGE-1a WO coll (서열 목록 번호: 69 에 의해 엔코딩됨)	
MDP 개시 서열		1-3aa
1/3 단백질 D		4-111aa
LAGE-1a		112-213aa
His-태그		214-219aa

표 4. 실시예에 논의된 융합 단백질 및 이를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 제공된다. 각각의 뉴클레오타이드 서열은 내용에 의해 기재되고, 독특한 뉴클레오타이드 서열 인식자(서열 목록 번호:)에 의해 확인되고, 서열 목록에 나열되어 있다. 각각의 융합 단백질은 내용에 의해 기재되고, 독특한 아미노산 서열 인식자(서열 목록 번호:)에 의해 확인되고, 서열 목록에 나열되어 있다.

표 4		
작제물명	뉴클레오타이드 서열	아미노산 서열
LVL020	서열 목록 번호:72	서열 목록 번호:73
LVL024	서열 목록 번호:74	서열 목록 번호:75
LVL026	서열 목록 번호:76	서열 목록 번호:77
LVL030	서열 목록 번호:78	서열 목록 번호:79
LVL068	서열 목록 번호:80	서열 목록 번호:81
LVL076	서열 목록 번호:82	서열 목록 번호:83
LVL078	서열 목록 번호:84	서열 목록 번호:85
LVL079	서열 목록 번호:86	서열 목록 번호:87
LVL106	서열 목록 번호:88	서열 목록 번호:89

표 4		
작제물명	뉴클레오타이드 서열	아미노산 서열
LVL151	서열 목록 번호:90	서열 목록 번호:91
LVL155	서열 목록 번호:92	서열 목록 번호:93
LVL156	서열 목록 번호:94	서열 목록 번호:95
LVL157	서열 목록 번호:96	서열 목록 번호:97

서열 목록으로부터 명백해지는 바와 같이, 표 4의 다수의 작제물은 전술된 표에 나열된 하나 이상의 구체예에 대해 유사한 디자인을 갖는다. 예를 들어, LVL068은 표 1에서 서열 목록 번호:45로 나열된 구체예와 동일한 디자인을 공유한다. LVL076은 표 1에서 서열 목록 번호:25로 나열된 구체예와 동일한 디자인을 공유한다. LVL078은 표 1에서 서열 목록 번호:33으로 나열된 구체예와 동일한 디자인을 공유한다. LVL079는 표 1에서 서열 목록 번호:37로 나열된 구체예와 동일한 디자인을 공유한다.

<164> 또한, 표 4에 나열된 여러 융합 단백질 작제물, 즉 LVL155, LVL106, LVL156, LVL157, LVL151이 표 4에 나열된 다른 융합 단백질 서열, 즉 LVL068, LVL030, LVL076, LVL078, LVL024 각각의 통상적인 변형에 의해 생성되었다. 이러한 변형은 단백질 D와 키머(chimer)의 시작부(즉, NY-ESO-1 및 LAGE-1으로부터 유래된 부분) 사이의 아미노산 잔기의 제거, 및 his-태그와 키머의 시작부 사이의 아미노산의 제거를 포함한다. 따라서, 표 4의 특정 융합 단백질은 표 4의 다른 융합 단백질과 밀접하게 대응된다. 이러한 융합 단백질 사이의 대응은 표 5에 나열되어 있으며, 실시예 4에 더욱 상세하게 기술되어 있다.

<165> 표 5. LVL068, LVL030, LVL076, LVL078, LVL024와 변형된 LVL155, LVL106, LVL156, LVL157, LVL151 사이의 대응.

표 5		
융합 단백질 작제물	서로 대응	융합 단백질 작제물
LVL068		LVL155
LVL030		LVL106
LVL076		LVL156
LVL078		LVL157
LVL024		LVL151

<166>

실시예

<167> 실시예 1. NY-LA1 키메라 단백질 디자인 및 생성

<168> 도 17에 요약된 바와 같이, 콜라겐 유사 도메인을 갖거나 갖지 않고, 단백질 D의 말단을 갖거나 갖지 않는 여러 NY-ESO-1/LAGE-1 융합 단백질을 디자인하였다. 디자인된 작제물은 대장균에서의 발현에 최적화된 코돈이었다. 합성 유전자를 올리고뉴클레오타이드 및/또는 PCR 생성물로부터 어셈블리시켰다. 단편을 최적화된 유전자의 5' 말단 및 3' 말단에 Nde I 및 Xho I 부위 각각의 추가와 함께 Kpn I 및 Sac I 제한 부위를 이용하여 pGA4 백본(AmpR)으로 클로닝시켰다.

<169> 플라스미드 DNA를 형질전환된 박테리아로부터 정제하고, UV 분광법에 의해 농도를 결정하였다. 최종 작제물을 서열분석에 의해 확인하였다. 다양한 NY/LAGE 키메라 작제물에 대한 최적화된 코딩 서열을 Nde I 및 Xho I 제한 부위를 이용하여 pET19 (AmpR) 다중 클로닝 부위로 직접 서브클로닝시켜, NY/LAGE 키머 발현 플라스미드를 수득하였다. pET26으로의 클로닝을 위해, N-말단 히스티딘 꼬리를 첨가하기 위한 PCR 프라이머를 디자인하였다. 이러한 증폭은 다양한 작제물의 코딩 영역을 갖는 상에 6개의 히스티딘 꼬리를 첨가시켰다. 이러한 증폭된 단편을 Nde I/Xho I 제한 효소로 효소적으로 절단하고, 다양한 NY/LAGE 키메라 작제물을 이후 pET26(KanR) 다중 클로닝 부위에 클로닝시켜, 발현 플라스미드를 수득하였다. 최종 작제물을 서열분석에 의해 확인하였다.

<170> 진탕-플라스크 생성. 박테리아 숙주 균주의 성장 및 유도

<171> 배양

<172> 박테리아를 2.5L 진탕 플라스크에서 800 ml의 루리아-베르타니(Luria-Bertani)(LB) 브로쓰(BD) + 1%(w/v) 글루코오스(Laboratoire MAT, catalogue number: GR-0101) + 항생제(pET19에 대해 카르베니실린 100 µg/ml, pET26에 대해 카나마이신 40 µg/ml)에서 성장시켰다. 배양물을 O.D._{600nm}가 약 0.8에 도달할때까지 BLR(DE3) 세포에 대해 37°C에서 인큐베이션시켰다.

<173> 유도

<174> 약 0.8의 O.D._{600nm}에서, 배양물 BLR(DE3)을 1 mM의 이소프로필 β-D-1-티오갈락토피라노시드(IPTG; EMD Chemicals Inc., catalogue number: 5815)에서 유도시키고, 16°C에서 16-18시간 동안 인큐베이션시켰다. 5 내지 15 mg의 특정 단백질/800ml를 작제물 LVL106, 151, 155 및 157로 수득하였다. 각각의 작제물에 대한 단백질 생성은 도 17에 요약되어 있다.

<175> 실시예 2. 예비 정제 및 안정성의 요약

- <176> 단백질의 추출 및 정제
- <177> 세포를 원심분리에 의해 수거한 후, 물리적 또는 화학적 수단으로 파열시키고, 생성된 미정제 추출물을 관심 폴리펩티드를 분리시키기 위해 유지시켰다.
- <178> 정제
- <179> 발현된 재조합 단백질을 구아니딘 히드로클로라이드 용액에 용해시키고, 고정 금속 친화성 크로마토그래피 (Immobilized Metal Affinity Chromatography)(IMAC) 수지 상에 로딩시켰다. 이후, 단백질을 컬럼 상에서 8M 및 4M 우레아 용액으로 세척하고, 이미다졸 농도를 증가시켜 용리시켰다. 이후, 단백질을 추가 사용을 위해 최종 4M 우레아 완충용액(pH 7.0)에서 탈염시켰다. SDS PAGE 및 웨스턴 블롯(Western Blot)에 의해 정제를 평가하여, 단백질의 정제 및 동일성을 확인하였다.
- <180> 정제된 융합 단백질의 안정성 시험
- <181> 안정성 분석을 37℃에서 수행하고, 단백질을 SDS-PAGE에 의해 평가하였다. 예비 안정성 분석은 주요 문제점을 나타내지 않았다.
- <182> 예비 용해화 분석
- <183> 단백질의 용해성을 하기 도표에 요약된 바와 같이 평가하였다.

완충용액	작제물							
	LVL 076	LVL 079	LVL 78	LVL 68	LVL 020	LVL 26	LVL 024	LVL 30
PBS 1X; 1mM TCEP; 1mM EDTA, pH 7.03	p	S	S	P	P	P	NT	P
20mM 비신(Bicine); 138mM NaCl; 1mM TCEP; 1mM EDTA, pH 8.68	p	S	P	P	P	P	NT	P
20mM 이미다졸; 138mM NaCl; 1mM TCEP; 1mM EDTA, pH 5.99	p	S	P	P	P	P	NT	P
10mM 소듐 Ac; 5mM NaCl; 1mM TCEP; 1mM EDTA, pH 4.99	S	S	S	S	S	S	NT	S
10mM 시트레이트 산; 5mM NaCl; 1mM TCEP; 1mM EDTA, pH 3.7	NT	NT	S	S	NT	NT	NT	S

- <184>
- <185> **도표 1. 융합 단백질 용해도.** 약어: P-침전; S-침전 없음; NT-시험되지 않음.

- <186> 실시예 3: 융합 단백질을 이용한 IM 면역화
- <187> 융합 단백질을 하기 기재되는 바와 같이 일련의 근내 면역화 스크리닝 실험을 포함하여, 마우스 모델에서 전임 상적으로 평가하였다. 선택된 마우스 모델은 C57BL6 마우스 및 Balb/c 마우스의 교배로부터 발생한 첫번째 세대인 CB6F1이었다. 이러한 마우스는 찰스 리버 래버러토리스, 인크사(Charles River Laboratories, Inc.)(251 Ballardvale Street, Wilmington, MA 01887-1000)에서 시판된다. 선택된 종양 세포주는 암 요법의 연구를 위한 시판되는 이식가능한 뮤린 흑색종인 B16(마우스 흑색종 세포주)이었다.

- <188> 스크리닝 #1
- <189> 실험 디자인. 76일의 실험에서, LVL076, LVL079, LVL078, LVL068, LVL020, LVL026, LVL024, LVL030의 각각을 평가하기 위해 CB6F1 마우스를 사용하여, 융합 단백질 + 애주번트를 이용한 근내 면역화가 이식 종양 세포 (B16/NYES01)를 이용한 피하 공격에 보호를 제공하는지의 여부를 결정하였다. 구체적으로, 마우스를 15 μ g의 단백질 및 애주번트를 포함하는 50 μ l의 주사액으로 근내 면역화시켰다. 선택된 애주번트는 AS15였다. AS15는 QS21, 3D-MPL 및 CpG를 포함하는 리포솜 애주번트 제형이다.
- <190> 하기 1A 및 1B에 나열된 융합 단백질을 이용하여 실험을 수행하였다. 마우스를 그룹당 15마리의 마우스의 그룹으로 나누었다. 마우스를 하기와 같이 0일에 면역화시키고, 14일에 다시 면역화시켰다:

- <191> 실험 1A
- <192> · LVL079
- <193> · LVL026
- <194> · LVL068
- <195> · LVL030
- <196> 실험 1B
- <197> · LVL076
- <198> · LVL020
- <199> · LVL078
- <200> · LVL024
- <201> 대조군
- <202> · 항원 완충용액/AS15 완충용액
- <203> · 전장 NY-ESO-1
- <204> · 콜라겐 유사 도메인(CLD)을 갖지 않는 LAGE-1a
- <205> · MAGE A3
- <206> 그룹당 6마리의 마우스를 28일에 피하 이식되는 B16/NY-ESO-1 종양으로 공격하였다. 전장 NY-ESO-1, 콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 LAGE-1a, 및 인간 콜라겐에 대한 항체 반응을 ELISA(IgG1 및 IgG2a)에 의해 0, 14, 28 및 76일에 평가하였다. 세포 매개 반응을 수거된 비장세포를 이용하여 28일에 FACS에 의해 평가하였다(NY-ESO-1 및 LAGE-1a 펩티드 풀(pool)을 이용한 재자극(3개의 3폴)). 스크리닝 #1의 실험 디자인은 도 18에 요약되어 있다.
- <207> **결과.** 4개의 대조군 중, 오직 전장 NY-ESO-1이 완충용액에 비해 약간의 보호를 제공하였다. 도 19를 참조하라. 전장 NY-ESO-1 또는 LVL030를 투여 받은 마우스 중, 각각의 그룹으로부터 2마리가 실험 중반에 종양을 갖지 않았다. LVL068을 투여 받은 마우스 중, 4마리가 연구 중반에 종양을 갖지 않았다. LVL068 및 LVL078은 완충용액을 투여 받은 마우스에 비해 긴 생존을 제공하였다. 도 20을 참조하라. NY-ESO-1 특이적 면역 반응을 ELISA, FACS 및 웨스턴 블롯으로 평가하였다. LAGE-1a(콜라겐 유사 도메인을 갖지 않음) 특이적 면역 반응을 ELISA 및 FACS로 평가하였다. 도 21을 참조하라. 이러한 결과는 하기 도표에 요약되어 있다.

면역원	B16/NY-ESO-1 보호	NY-ESO-1 특이적 면역성	LAGE1a 특이적 면역성
LVL068	++	++	++
LVL078	+	++	++
LVL076	+	++	+
LVL024	+	++	+
LVL030	+	++	+
LVL020	+	+	+
LVL079	-	+	+
LVL026	-	+	+

- <208>
- <209> **도표 2. 특이적 면역성 요약.** 약어: (-)-가장 낮은 반응; (+)-중간 반응; (++)-가장 높은 반응.

<210> 스크리닝 #2

- <211> **실험 디자인.** 105일의 실험에서, LVL076, LVL078, LVL068 및 LVL024의 각각을 평가하기 위해 CB6F1 마우스를 사용하여, 융합 단백질 + 애즈번트를 이용한 근대 면역화가 B16/NYESO1 이식 종양 세포(2회의 면역화 후) 또는 B16/LAGE-1a 종양 세포(4회의 면역화 후)를 이용한 피하 공격에 보호를 제공하는지의 여부를 결정하였다. 구체

적으로, 마우스를 15 μ g의 단백질 및 25 μ l의 AS15 애쥬번트를 포함하는 50 μ l의 주사액으로 근내 면역화시켰다.

마우스를 그룹당 29마리의 마우스의 그룹으로 나누었다. 마우스를 하기에 따라 0, 14, 28 및 42일에 면역화시켰다:

실험

· LVL076

· LVL068

· LVL078

· LVL024

대조군

· 항원 완충용액/AS15 완충용액

· 전장 NY-ESO-1

· 콜라겐 유사 도메인(CLD)을 갖지 않는 LAGE-1a

· MAGE A3

그룹당 10마리의 마우스를 28일에 피하 이식되는 B16/NY-ESO-1 종양 세포로 공격하였다. 그룹당 9마리의 마우스를 56일에 피하 이식되는 B16/LAGE-1A 종양 세포로 공격하였다. 혈청을 채취하고, (i) 전장 NY-ESO-1, (ii) 콜라겐 유사 도메인 갖지 않는 LAGE-1a, 및 (ii) 인간 콜라겐에 대한 항체 반응을 ELISA(IgG1 및 IgG2a)에 의해 0, 14, 28, 42, 56, 84 및 105일에 평가하였다. 스크리닝 #2의 실험 디자인은 도 22 및 23에 요약되어 있다.

결과

B16-NYES01 종양 공격.

LVL078을 투여 받은 마우스 중, 2마리가 B16-NY-ESO-1 공격 후 50일에 걸쳐 종양을 갖지 않았다. 전장 NY-ESO-1 또는 LVL024를 투여 받은 마우스 중, 각각의 그룹으로부터 2마리가 50일에 걸쳐 종양을 갖지 않았고, 3마리가 생존하였다. LVL068을 투여 받은 마우스 중, 3마리가 종양을 갖지 않았고, 4마리가 생존하였다. LVL076을 투여 받은 마우스 중, 3마리가 종양을 갖지 않았고, 5마리가 생존하였다. 도 24를 참조하라.

B16-LAGE1a 종양 공격.

LVL076 또는 콜라겐 유사 영역을 갖지 않는 LAGE-1a를 투여 받은 모든 마우스는 공격 후 40일 이전에 사망하였다. 완충용액 단독을 투여 받은 마우스 중, 1마리가 연구 종반에 종양을 갖지 않고 생존하였다. LVL024를 투여 받은 마우스 중, 1마리가 연구 종반에 종양을 갖지 않았다. 전장 NY-ESO-1을 투여 받은 마우스 중, 종양을 갖지 않는 마우스는 없었으나, 1마리가 연구 종반까지 생존하였다. LVL078을 투여 받은 마우스 중, 1마리가 종양을 갖지 않았다. LVL068을 투여 받은 마우스 중, 3마리가 종양을 갖지 않았다. LVL076을 투여 받은 마우스 중, 3마리가 연구 종반에 종양을 갖지 않았다. 도 25를 참조하라. 이러한 결과는 하기 도표에 요약되어 있다.

면역원	NY-ESO-1		LAGE-1a	
	보호	특이적 면역성	보호	특이적 면역성
LVL068	++	++	++	++
LVL078	++	++	++	++
LVL024	±	++	-	+
LVL076	+	+	-	+

도표 3. B16-LAGE1a 종양 공격에 대한 보호. 약어: (-)-가장 낮은 반응; (±)-다음으로 낮은 반응; (+)-중간 반응; (++)-가장 높은 반응.

인간 콜라겐-특이적 면역 반응

NY-ESO-1의 콜라겐 유사 도메인이 인간 콜라겐 특이적 면역 반응을 자극하는지의 여부를 연구하기 위해, (1) 완충용액(대조군); (2) 전장 NY-ESO-1; (3) 콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 LAGE-1a; (4) LVL068; (5) LVL078;

(6) LVL024; (7) LVL076 중 하나로 번역화된 마우스로부터 접종 후 14일에 혈청을 수집하고 풀링(pooling)하였다. 상기 7개의 혈청 풀 각각, 뿐만 아니라 mAb 항-인간 콜라겐 I 을 함유하는 양성 대조군에 대해 ELISA를 수행하였다. 콜라겐 유사 도메인은 마우스 항-인간 콜라겐 I 항체 생성을 자극하지 않았다. 도 26을 참조하라. 콜라겐 III 및 콜라겐 VI에 대해 유사한 연구(결과는 나타나지 않음)를 수행하였고; 마우스 항-인간 콜라겐 III 또는 마우스 항-인간 콜라겐 VI 항체 생성이 검출되지 않았다.

<233> 실시예 4: 정치한 작제물

<234> 표 4에 나열된 작제물의 일부에 대해 통상적인 클로닝 기술을 이용하여 변형을 수행하였다. 구체적으로, LVL068, LVL030, LVL076, LVL078, LVL024를 변형시켜, LVL155, LVL106, LVL156, LVL157, LVL151을 생성시켰다. 2종류의 변형이 있으며, 첫번째는 단백질 D와 키머의 시작부 사이의 5개의 아미노산 잔기의 제거이다. 예를 들어, 이러한 변형을 LVL024(서열 목록 번호:74; 서열 목록 번호:75)를 이용하여 수행하여, LVL151(서열 목록 번호:90; 서열 목록 번호:91)을 생성시켰다. 따라서, LVL024는 LVL151과 대응된다. 두번째 유형의 변형은 his-태그와 키머의 시작부 사이의 아미노산의 제거이다. 이러한 변형을 LVL068(서열 목록 번호:80; 서열 목록 번호:81)을 이용하여 수행하여, LVL155(서열 목록 번호:92; 서열 목록 번호:93)를 생성시켰다. 따라서, LVL068은 LVL151과 대응된다. 변형된 각각의 융합 단백질 작제물, 및 이와 대응되는 융합 단백질 작제물이 상세한 설명의 표 5에 나열되어 있다.

<235> 이해되는 바와 같이, 상기 기재된 변형은 융합 단백질과 이의 대응되는 변형 융합 단백질 사이의 기능적 차이를 발생시키지 않는 것이 예상된다. 따라서, 표 5의 우측에 나열된 각각의 변형된 융합 단백질을 도표의 좌측에 나열된 대응되는 융합 단백질과 상호교환적으로 이용할 수 있는 것이 예상된다.

<236> 실시예 5.

<237> 실험 디자인. 105일의 실험에서, LVL068, LVL030, LVL076, LVL078, LVL024, 및 변형된 LVL155, LVL106, LVL156, LVL157, LVL151의 각각을 평가하기 위해 CB6F1 마우스를 사용하여, B16/NYES01 이식 종양 세포(2회의 번역화 후) 또는 B16/LAGE-1a 종양 세포(4회의 번역화 후)를 이용한 피하 공격에 대해 융합 단백질 + 애쥬번트를 이용한 근내 번역화를 연구하였다. 구체적으로, 마우스를 15 μ g의 단백질 및 25 μ l의 AS15 애쥬번트를 포함하는 50 μ l의 주사액으로 근내 번역화시켰다.

<238> 마우스를 그룹당 29마리의 마우스의 그룹으로 나누었다. 마우스를 하기에 따라 0, 14, 28 및 42일에 번역화시켰다:

<239> 실험

<240> · LVL068

<241> · LVL030

<242> · LVL076

<243> · LVL078

<244> · LVL024

<245> · LVL155

<246> · LVL106

<247> · LVL156

<248> · LVL157

<249> · LVL151

<250> 대조군

<251> · 항원 완충용액/AS15 완충용액

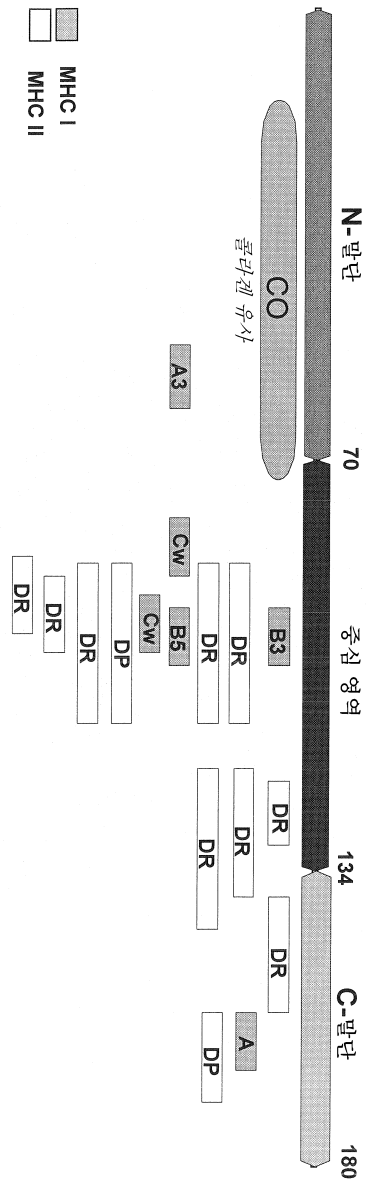
<252> · 전장 NY-ESO-1

<253> · 콜라겐 도메인을 갖지 않는 LAGE-1a

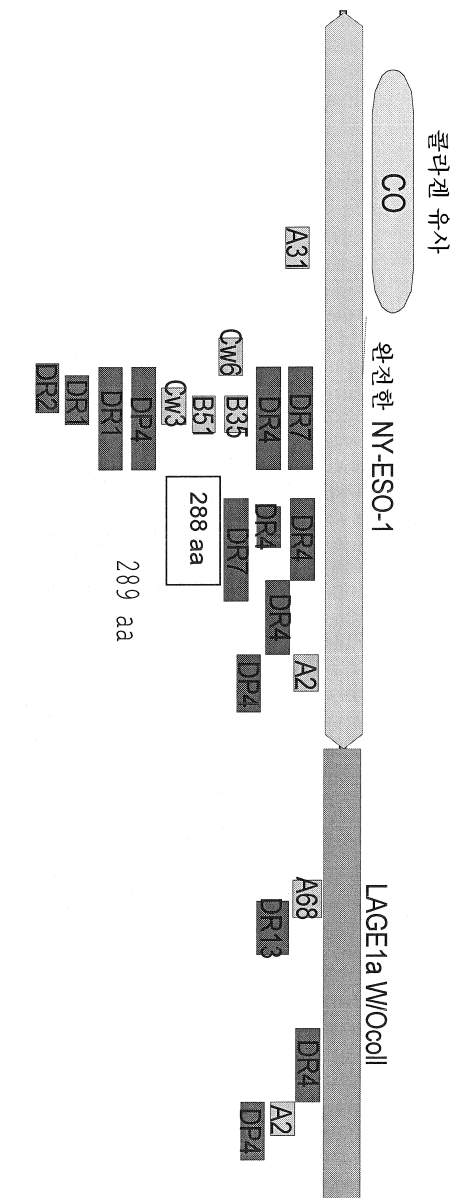
- <254> · MAGE A3
- <255> 그룹당 10마리의 마우스를 28일에 피하 이식되는 B16/NY-ESO-1 종양 세포로 공격하였다. 그룹당 9마리의 마우스를 56일에 피하 이식되는 B16/LAGE-1A 종양 세포로 공격하였다. 특정 면역 반응을 모니터하기 위해, 0, 14, 28, 42, 56, 84 및 105일에 ELISA(IgG1 및 IgG2a)에 의해 (i) 전장 NY-ESO-1, (ii) 콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 LAGE-1a, 및 (ii) 인간 콜라겐에 대해 혈청을 채취하고, 항체 반응을 측정할 수 있다.
- <256> 전술된 실시예는 예시로 제공되었으며, 이로 제한하려는 것은 아니다.
- <257> 본 출원에서, 단수 표현의 관사는 상기 관사의 문법적 대상의 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 의미하는 것으로 본원에서 사용된다. 예를 들어, "성분"은 하나 이상의 성분을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "대략" 및 "약"은 모든 예에서 요망시 출원인에 의해 임의로 삭제되거나, 용어 "정확히"로 대체된다.
- <258> 단위, 접두사 및 기호는 이의 SI 승인된 형태로 표시될 수 있다. 달리 지시되지 않는 경우, 핵산은 5'에서 3' 방향으로 좌측에서 우측으로 기재되며; 아미노산 서열은 아미노에서 카르복시 방향으로 좌측에서 우측으로 각각 기재된다. 숫자 범위는 상기 범위를 규정하는 수를 포함한다. 아미노산은 이의 통상적으로 공지된 3개 문자의 기호, 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명법 위원회에 권고된 1개 문자의 기호로 본원에 언급될 수 있다. 마찬가지로, 뉴클레오티드는 이의 통상적으로 인정된 1개 문자의 코드로 언급될 수 있다. 상기 정의된 용어는 전체적으로 명세서를 참조로 하여 더욱 충분히 규정된다.

도면

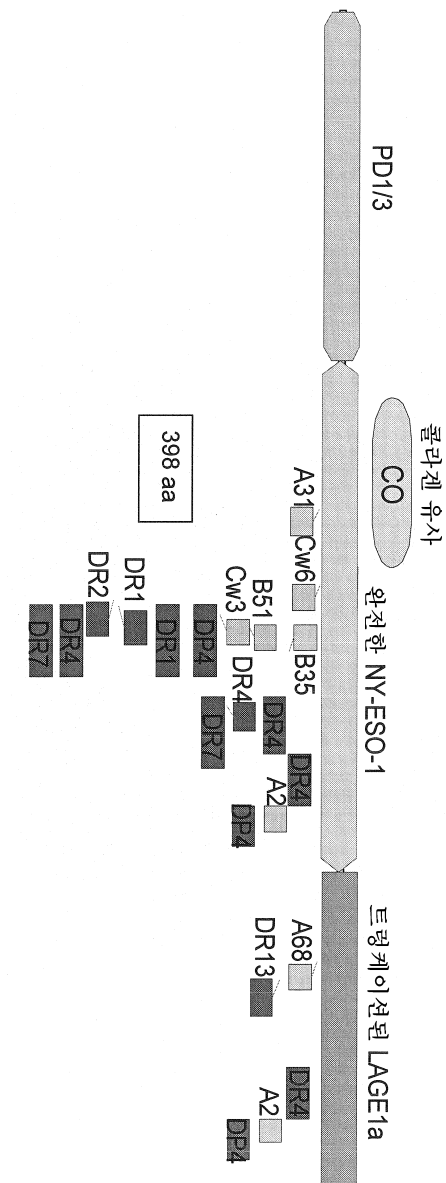
도면1



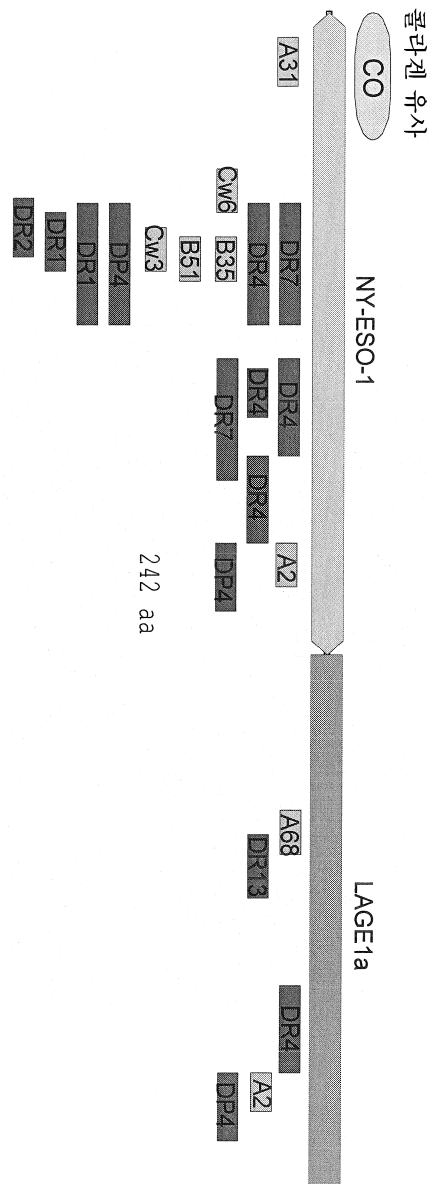
도면2



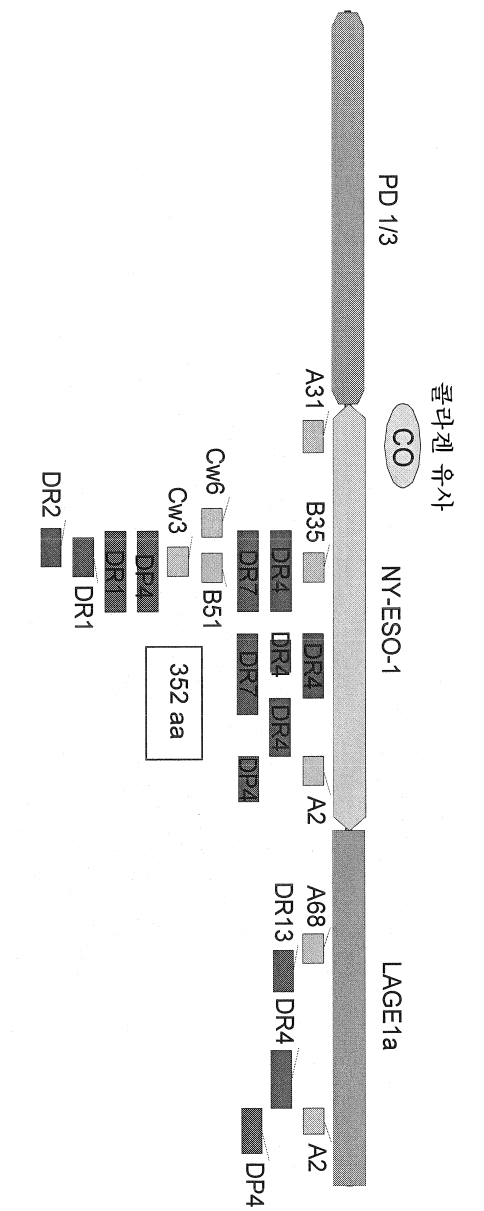
도면3



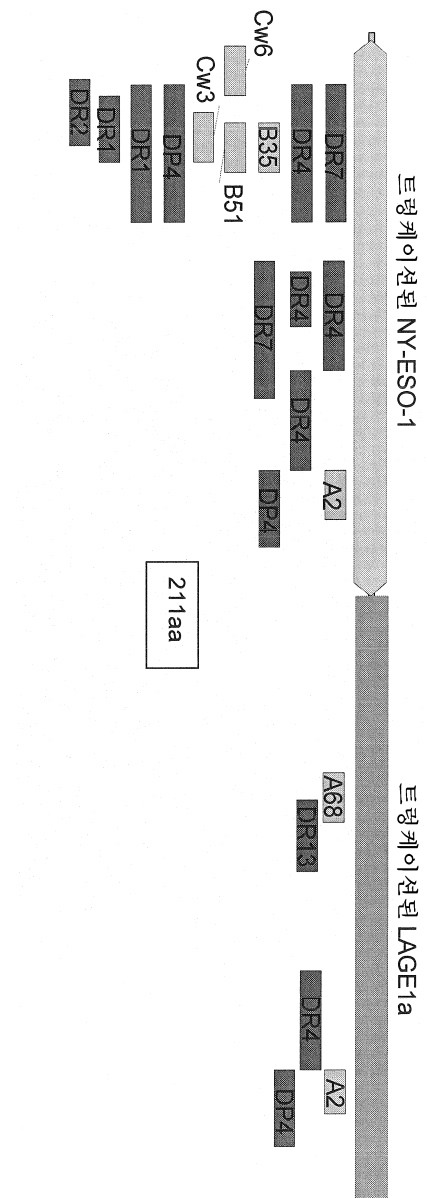
도면4



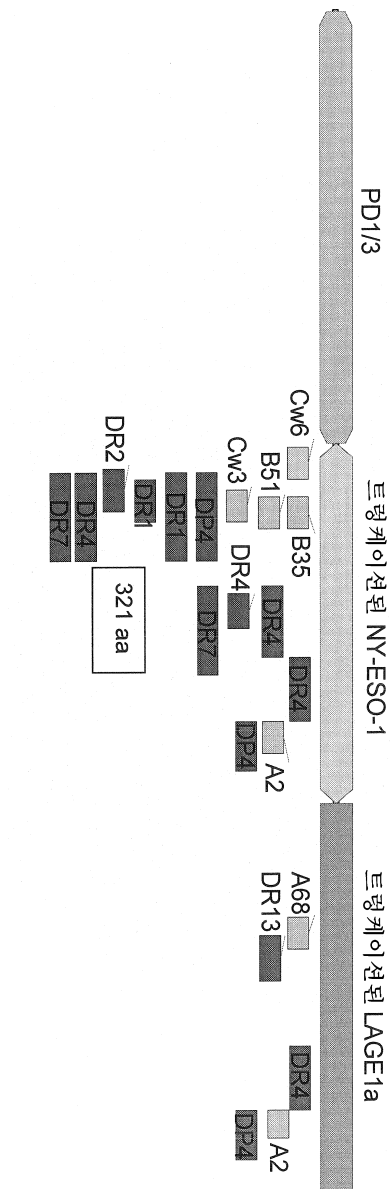
도면5



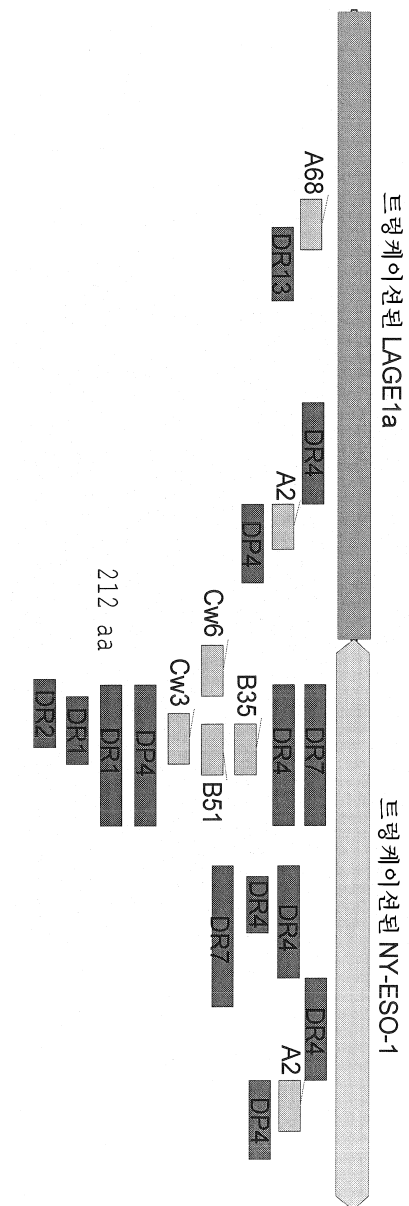
도면6



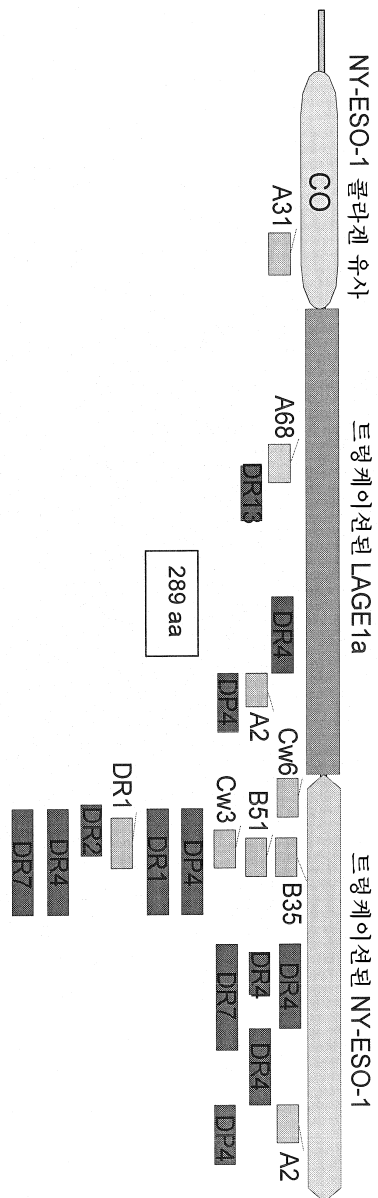
도면7



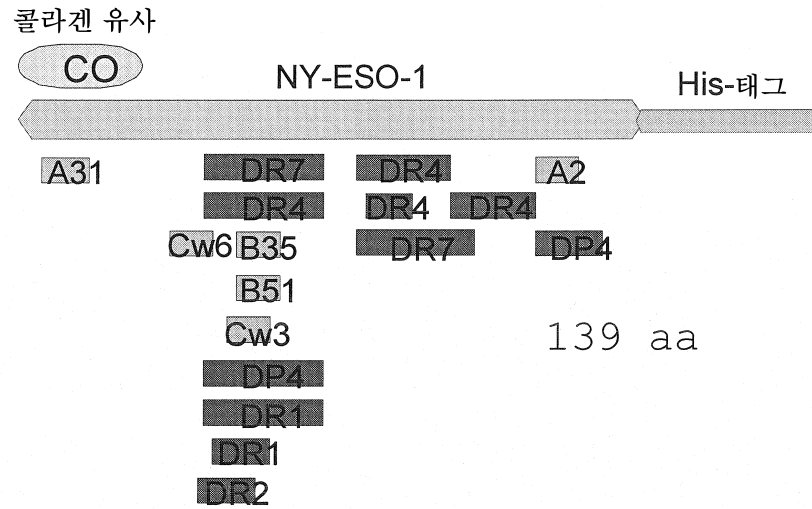
도면8



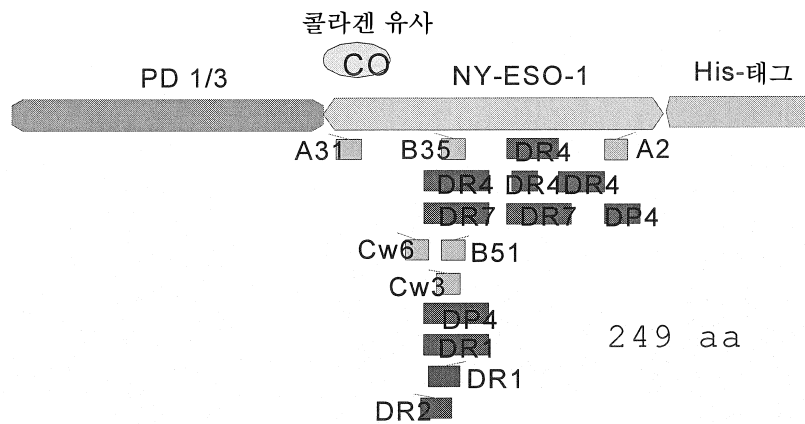
도면9



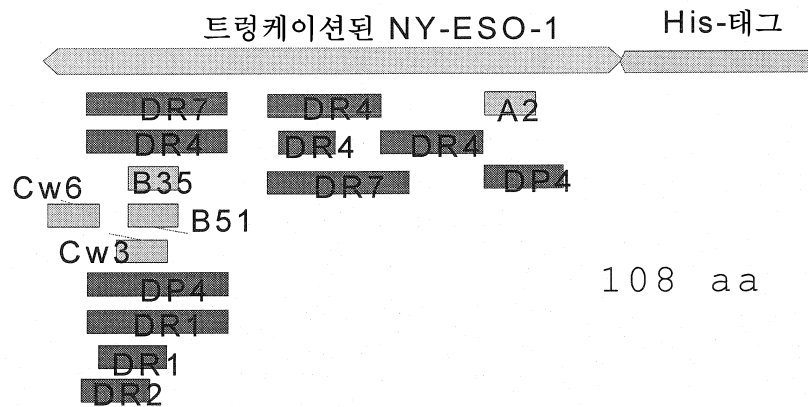
도면10



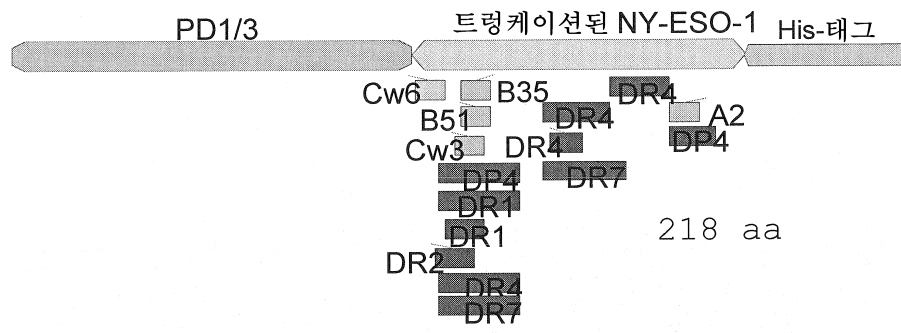
도면11



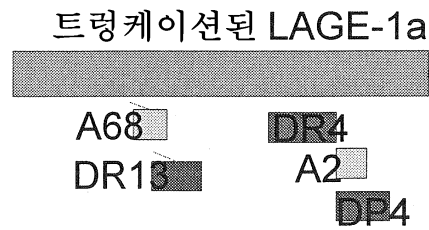
도면12



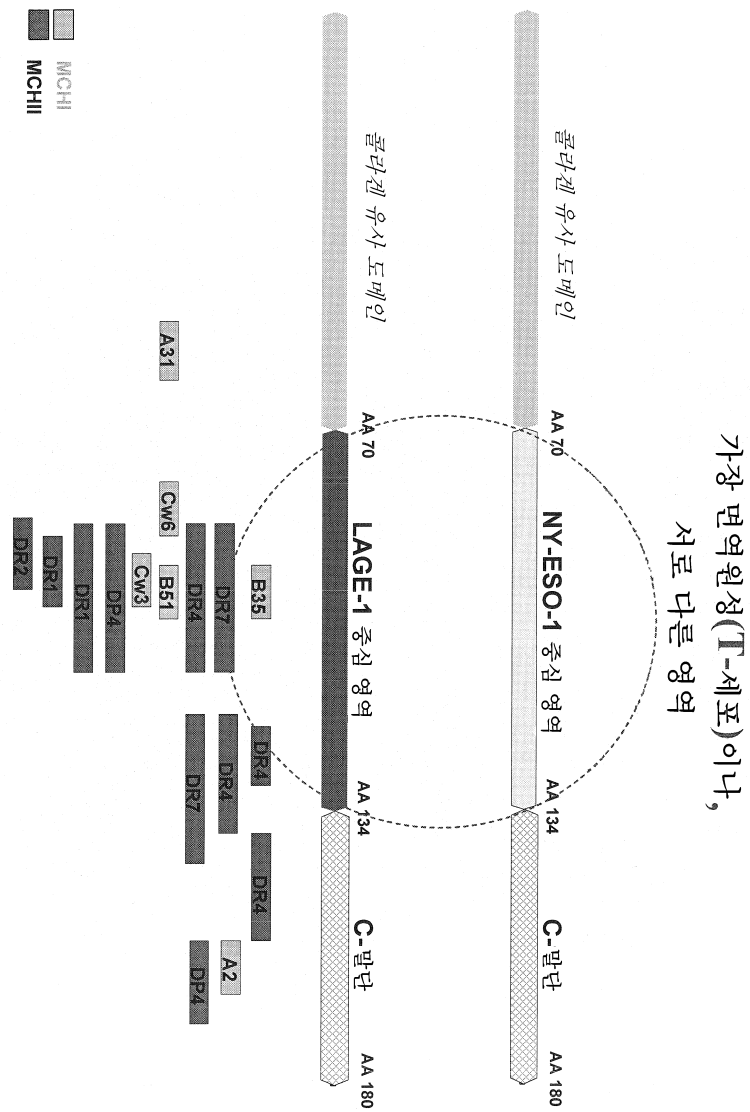
도면13



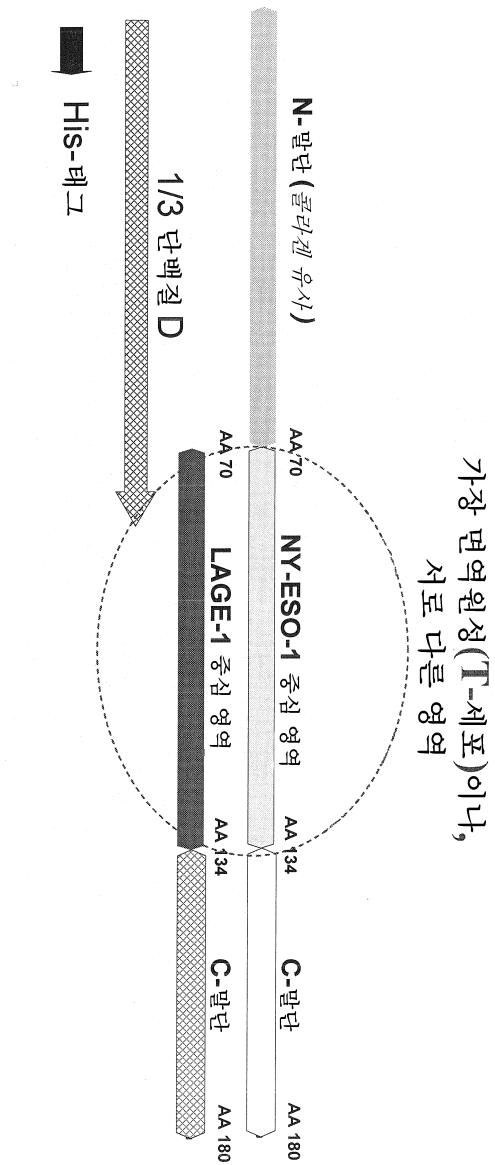
도면14



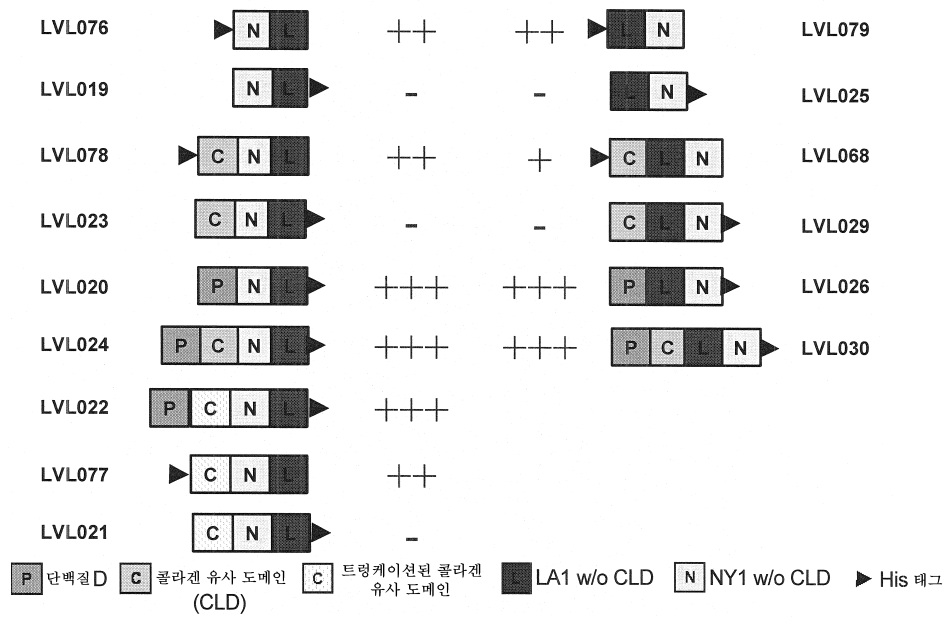
도면15



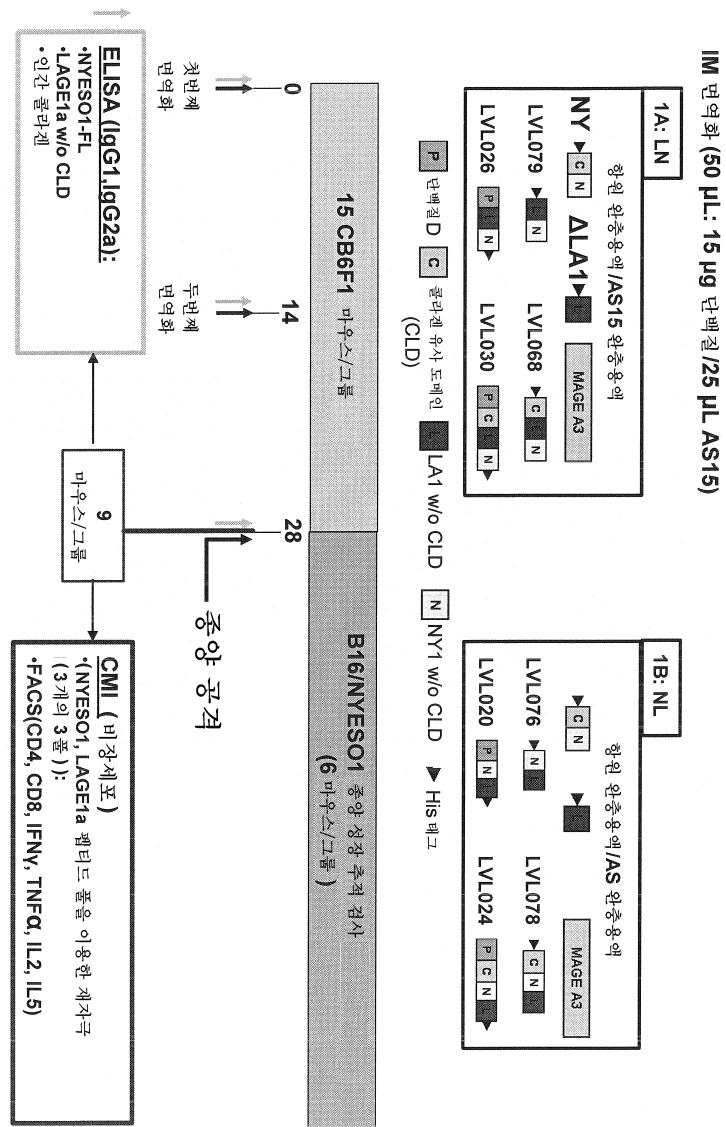
도면16



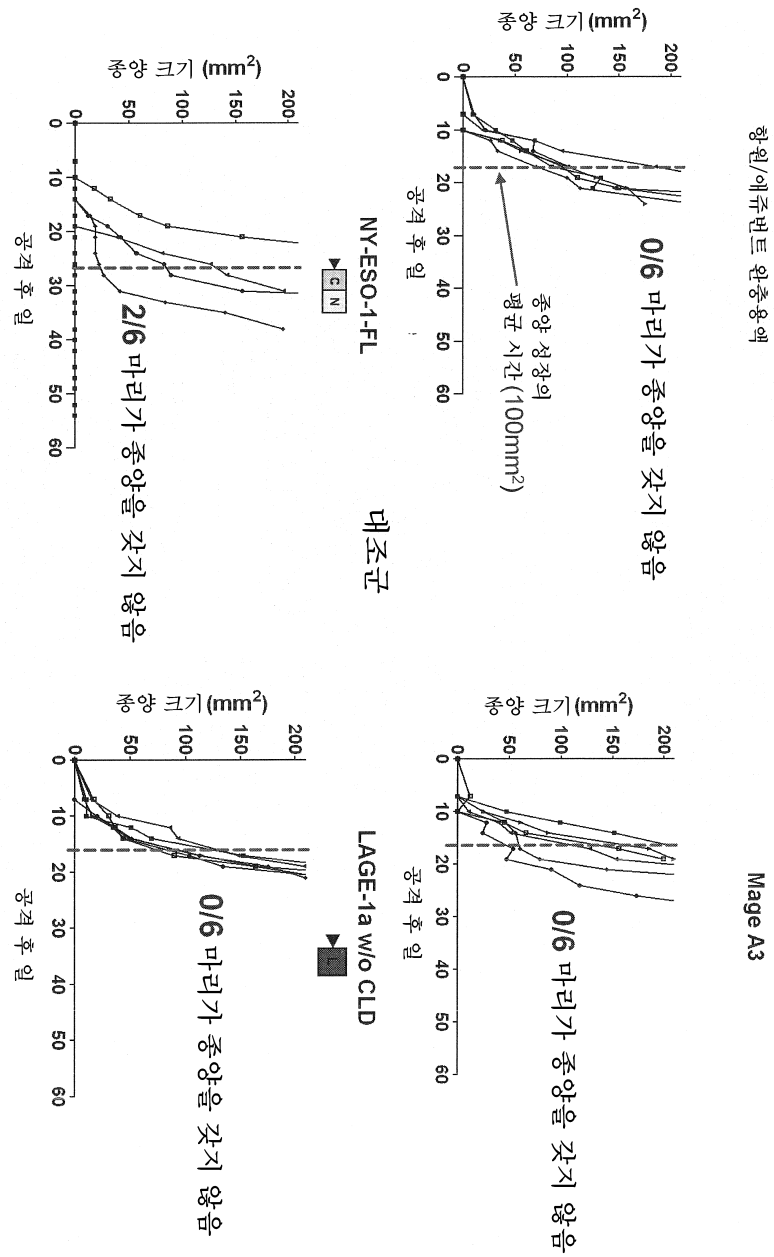
도면17



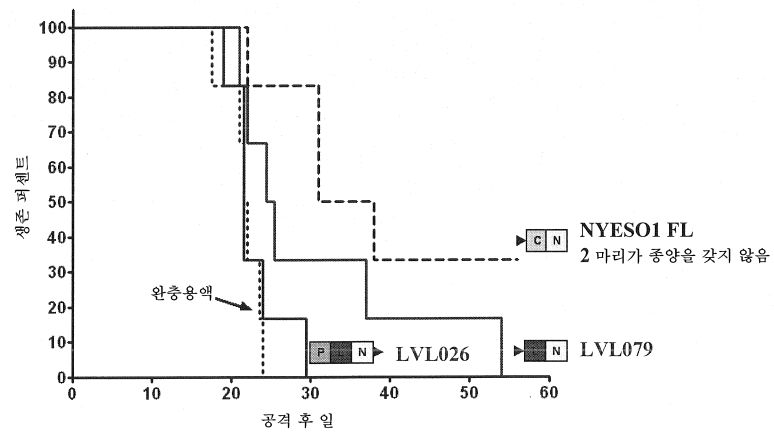
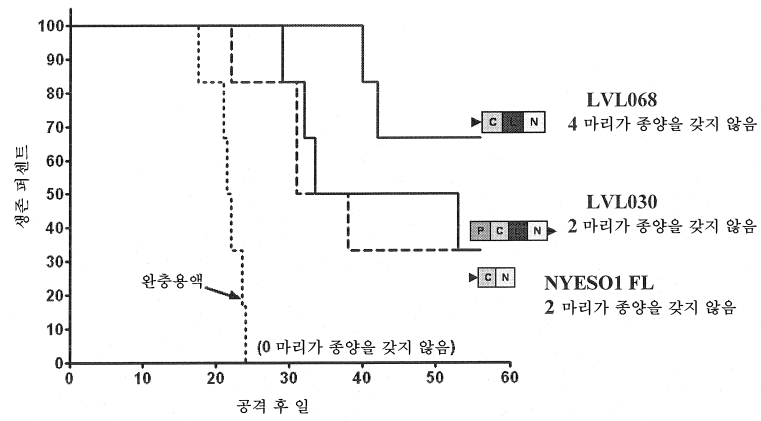
도면18



도면19













도면20













도면21

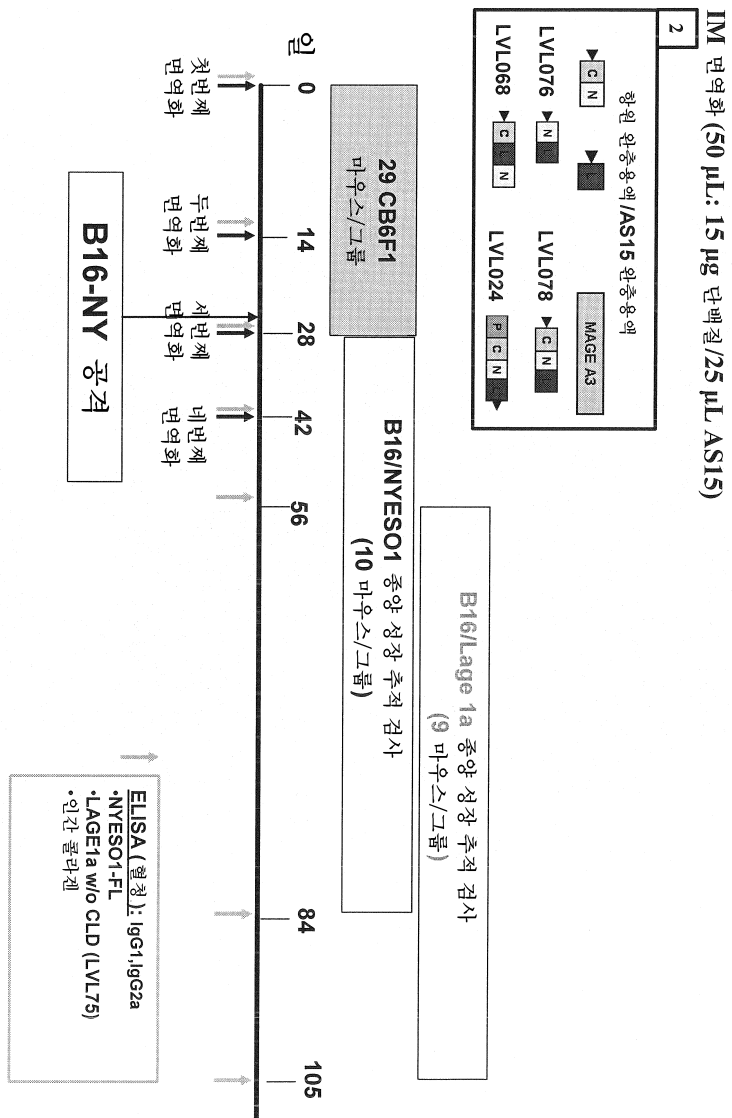
스크리닝 #1: NYESO1-특이적 면역 반응

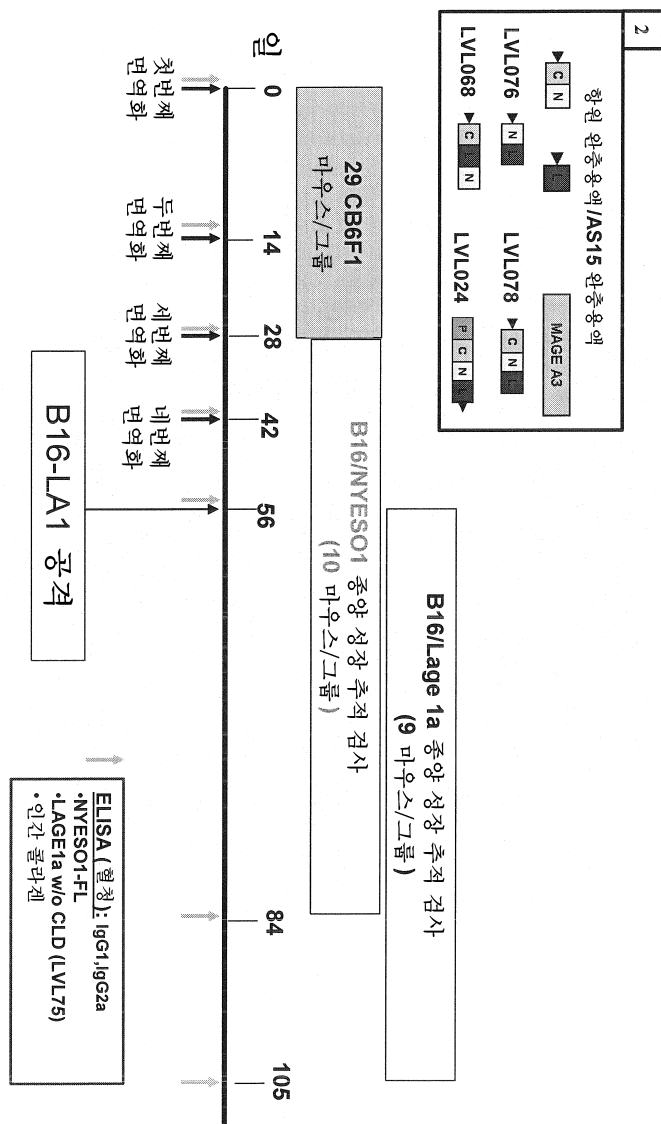
면역원	IgG2a (ng/mL)	% CD4 (INF- γ +/TNF- α +)	WB anti-NYESO1 w/o CLD
LVL030 	509,499	0.23	+
LVL 068 	231,255	0.27	+++
LVL078 	159,471	0.30	+++
LVL024 	155,384	0.23	+
LVL076 	109,041	0.30	+
LVL020 	18,410	0.13	+
LVL079 	16,309	0.20	+
LVL026 	10,520	0.07	+
LVL075 	36	-	-
NYESOFL 	531,385	0.87	+++

스크리닝 #1: LAGE 1a w/o CLD -특이적 면역 반응

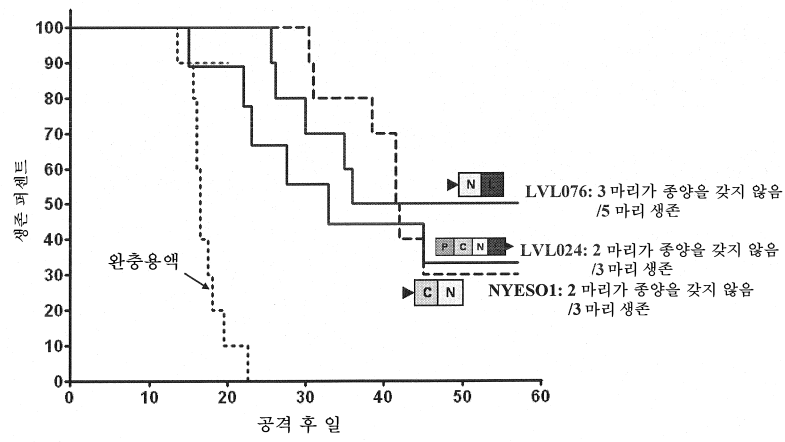
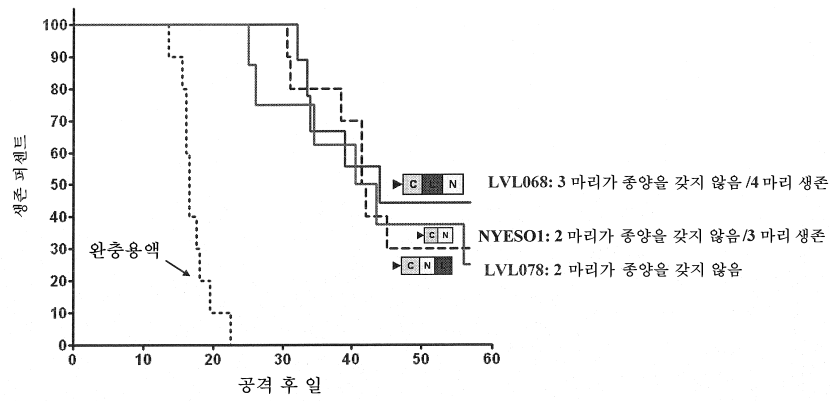
면역원	IgG2a (ng/mL)	% CD4 (INF- γ +/TNF- α +)
LVL 068 	315,092	0.20
LVL078 	206,300	0.13
NYESO FL 	64,959	0.37
LVL076 	28,803	0.03
LVL079 	16,445	0.17
LVL024 	10,832	0.10
LVL030 	11,625	0.13
LVL026 	4,671	-
LVL020 	4,067	0.03
LVL075 	10,447	0.07

도면22

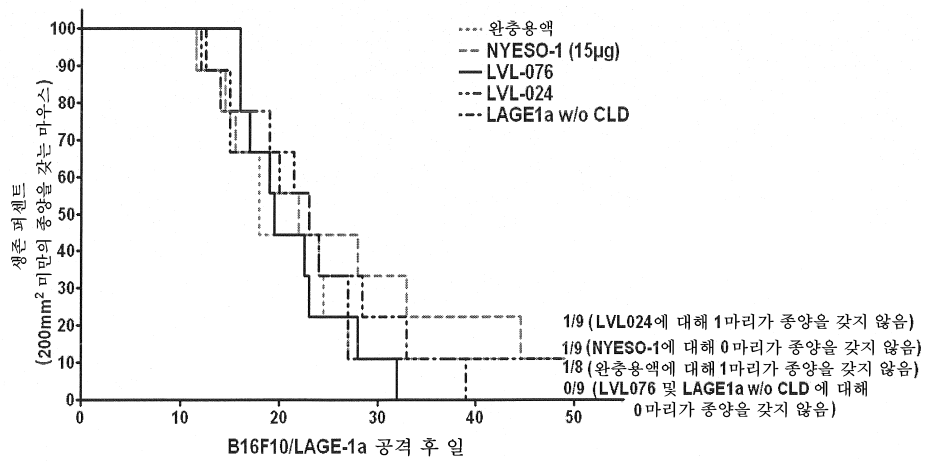
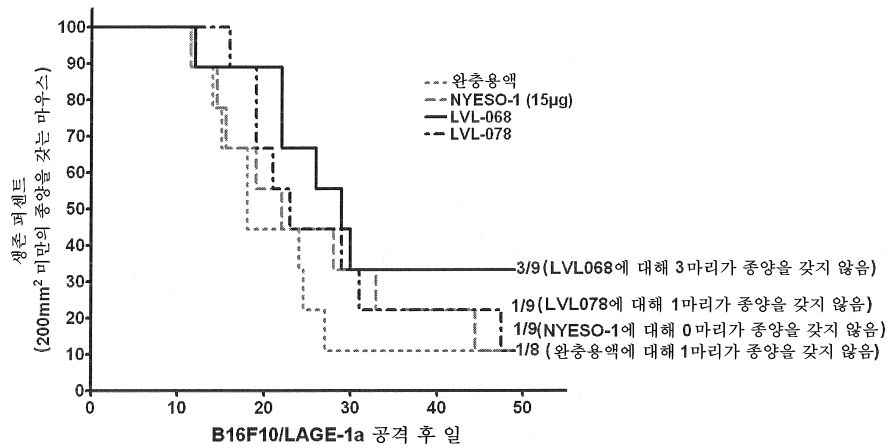


IM 면역화 (50 μ L: 15 μ g 단백질/25 μ L ASI5)

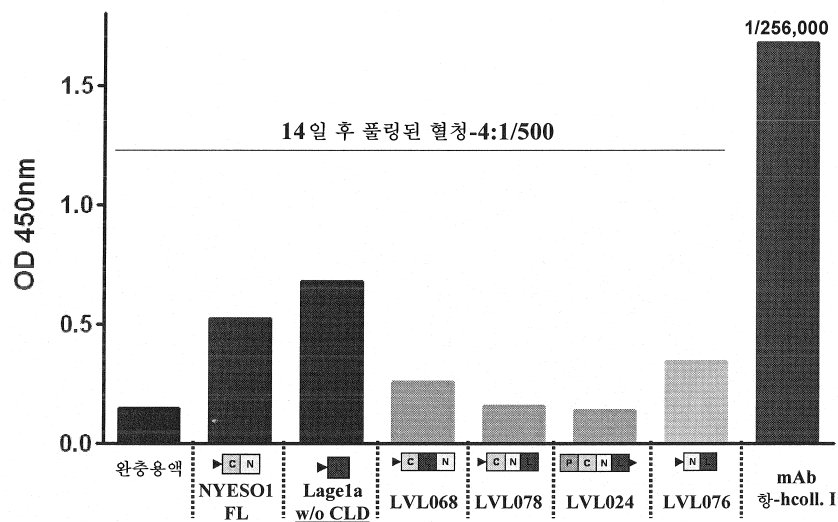
도면24



도면25



도면26



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Denis Martin
Remi Palmantier

<120> Novel Fusion Protein

<130> VB62288

<160> 98

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 867

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 1

atgcaggcgg aaggccgtgg caccggtggt agcaccggcg atgcggatgg tccgggcggg 60
ccgggtattc cggacgggcc tgggtgtaat gcgggtgggc caggtgaagc ggggtgcgacc 120
gggtggtcgtg gtccgcgggg ggcaggcgca gcacgtgcat ctgggtccggg tgggtggtgca 180
ccgcgcggtc cgcattggtg tgcggcgagc ggccctgaatg gttgctgccg ttgcggtgcg 240
cgtggtccgg aaagccgtct gctggaattt tatctggcca tgccgtttgc gaccccgatg 300
gaagcggaac tggcccgctg tagcctggct caagatgcac cgccgctgcc ggttccgggc 360
gtgctgctga aagaatttac cgtgagcggc aacattctga ccattcgtct gacggcggca 420

gaccatcgtc agctgcaact gagcattagc agctgcctgc aacagctgtc tctgctgatg 480
tggattaccc agtgccttct gccggtgttt ctggcccagc cgccgtctgg tcaacgtggt 540
ggcgcgcgtc gtccggattc tcgcctgctg gaactgcata ttaccatgcc gttcagctct 600
ccaatggagg ccgaattagt gcgtgcatt ctgagccgtg atgcggcacc gctgccgcgt 660
ccaggtgcgg ttctgaaaga cttaccgta tctggcaacc tgctgtttat ccgtctgacc 720
gcagcggacc accgccaatt acaattatct atcagctctt gttacaaca actgtcgctg 780
ttaatgtgga tcaactaatg tttctgcca gtattcctgg ctaggcccc gagcggtcag 840
cgtcgtcacc

accaccacca ccactaa

867

<210> 2

<211> 1197

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE constructs

<400> 2

```

atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
attattgctc accgtgggtc tagcgggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
cgtttagtgg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaatc 240
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagttag aaatgacaga aaactttgaa acccaggcgg aaggccgtgg caccggtggt 360
agcaccggcg atgcggatgg tccgggctgt ccgggtattc cggacgggcc tggtggtaat 420

gcgggtgggc caggtgaagc ggggtgcgacc ggtggctgtg gtccgcgggg ggcaggcgca 480
gcacgtgcat ctggtccggg tgggtgtgca ccgcgcggtc cgcattggtg tgcggcgagc 540
ggcctgaatg gttgctgccg ttgcgggtgcg cgtgggtccg aaagccgtct gctggaattt 600
tatctggcca tgcggtttgc gaccccgatg gaagcgggaa tggcccgctg tagcctggct 660
caagatgcac cgcgctgcc ggttccgggc gtgctgctga aagaatttac cgtgagcggc 720
aacattctga ccattcgtct gacggcggca gaccatcgtc agctgcaact gagcattagc 780
agctgcctgc aacagctgct tctgctgatg tggattacc agtgctttct gccggtgttt 840
ctggcccagc

cgccgtctgg tcaacgtggt ggcgcgcgtc gtccggattc tcgctgctg 900
gaactgcata ttaccatgcc gttcagctct ccaatggagg ccgaattagt gcgtcgcat 960
ctgagccgtg atcgggcacc gctgcgcgtt ccaggtgcgg ttctgaaaga cttaccgta 1020
tctggcaacc tgcgttttat ccgtctgacc gcagcggacc accccaatt acaattatct 1080
atcagctctt gttacaaca actgtcgtg ttaatgtgga tcactcaatg tttctgcca 1140
gtattcctgg ctgagcccc gagcggtcag cgtcgtcacc accaccacca ccactaa 1197

```

<210> 3

<211> 288

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE constructs

<400> 3

```

Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
1           5           10          15
Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
20          25          30
Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
35          40          45
Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
50          55          60

His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
65          70          75          80
Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
85          90          95
Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
100         105         110

```

Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
115 120

125
Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
130 135 140
Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
145 150 155 160

Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
165 170 175
Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu
180 185 190
His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg
195 200 205
Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val
210 215 220

Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr
225 230 235 240

Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln
245 250 255
Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe
260 265 270
Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His His His His
275 280 285

<210> 4

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE constructs

<400> 4

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

Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
65 70 75 80
Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
85 90 95
Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Gln
100 105 110
Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro

115				120													
125																	
Gly	Gly	Pro	Gly	Ile	Pro	Asp	Gly	Pro	Gly	Gly	Asn	Ala	Gly	Gly	Pro		
130				135				140									
Gly	Glu	Ala	Gly	Ala	Thr	Gly	Gly	Arg	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Gly	Ala		
145					150					155					160		
Ala	Arg	Ala	Ser	Gly	Pro	Gly	Gly	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Pro	His	Gly		
165				170				175									
Gly	Ala	Ala	Ser	Gly	Leu	Asn	Gly	Cys	Cys	Arg	Cys	Gly	Ala	Arg	Gly		
180				185				190									
Pro	Glu	Ser	Arg	Leu	Leu	Glu	Phe	Tyr	Leu	Ala	Met	Pro	Phe	Ala	Thr		
195				200				205									
Pro	Met	Glu	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Gln	Asp	Ala	Pro		
210				215				220									
Pro	Leu	Pro	Val	Pro	Gly	Val	Leu	Leu	Lys	Glu	Phe	Thr	Val	Ser	Gly		
225				230				235				240					
Asn	Ile	Leu	Thr	Ile	Arg	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	His	Arg	Gln	Leu	Gln		
245				250				255									
Leu	Ser	Ile	Ser	Ser	Cys	Leu	Gln	Gln	Leu	Ser	Leu	Leu	Met	Trp	Ile		
260				265				270									
Thr	Gln	Cys	Phe	Leu	Pro	Val	Phe	Leu	Ala	Gln	Pro	Pro	Ser	Gly	Gln		
275				280				285									
Arg	Gly	Gly	Ala	Arg	Arg	Pro	Asp	Ser	Arg	Leu	Leu	Glu	Leu	His	Ile		
290				295				300									
Thr	Met	Pro	Phe	Ser	Ser	Pro	Met	Glu	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Arg	Ile		
305				310				315				320					
Leu	Ser	Arg	Asp	Ala	Ala	Pro	Leu	Pro	Arg	Pro	Gly	Ala	Val	Leu	Lys		
325				330				335									
Asp	Phe	Thr	Val	Ser	Gly	Asn	Leu	Leu	Phe	Ile	Arg	Leu	Thr	Ala	Ala		
340				345				350									
Asp	His	Arg	Gln	Leu	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser	Ser	Cys	Leu	Gln	Gln	Leu		
355				360				365									
Ser	Leu	Leu	Met	Trp	Ile	Thr	Gln	Cys	Phe	Leu	Pro	Val	Phe	Leu	Ala		
370				375				380									
Gln	Ala	Pro	Ser	Gly	Gln	Arg	Arg	His	His	His	His	His	His	His	His		
385				390				395									

<210> 5
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> NY-ESO-1/LAGE constructs

<400> 5

atggcaggcg cagcacgtgc atctgggtccg ggtgggtggg caccgcgcgg tccgcatggt 60
 ggtgcggcga gggcctgaa tgggttgcgtc cgttgcgggtg cgcgtgggtcc ggaaagccgt 120
 ctgctggaat tttatctggc catgccgttt gcgaccccgga tggaaagcggg actggcccgt 180
 cgtagcctgg ctcaagatgc accgccgctg ccggttccgg gcgtgctgct gaaagaattt 240
 accgtgagcg gcaacattct gaccattcgt ctgacggcgg cagaccatcg tcagctgcaa 300
 ctgagcatta gcagctgcct gcaacagctg tctctgctga tgtggattac ccagtgcctt 360
 ctgccgggtg ttctggccca gccgccgtct ggtcaacgtg gtggcgcgcg tcgtccggat 420

tctcgctgc tggaaactgca tattaccatg ccgttcagct ctccaatgga ggccgaatta 480
 gtgcgtcgca ttctgagcgg tgcgtgcggc gtccaggtgc ggttctgaaa 540
 gacttcaccg tatctggcaa cctgctgttt atccgtctga ccgcagcggg ccaccgcaa 600
 ttacaattat ctatcagctc ttgtttacaa caactgtcgc tgttaatgtg gatcactcaa 660
 tgtttcctgc cagtattcct ggctcaggcc ccgagcggtc agcgtcgtca ccaccaccac 720
 caccactaa 729

<210> 6

<211> 1059

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE constructs

<400> 6

atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
 attattgtc accgtgggtg tagcgggttat ttaccagagc atacgttaga atctaagca 120
 cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
 cgttttagtg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaatc 240
 ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
 caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accgcaggcg cagcacgtgc atctgggtccg 360
 ggtgggtggt caccgcgcgg tccgcatggt ggtgcggcga gcggcctgaa tggttgctgc 420

cggttgcgggtg cgcgtgggtc ggaaagccgt ctgctggaat tttatctggc catgccgttt 480
 gcgaccccgga tggaaagcgg actggcccgt cgtagcctgg ctcaagatgc accgccgctg 540
 ccggttccgg gcgtgctgct gaaagaattt accgtgagcg gcaacattct gaccattcgt 600
 ctgacggcgg cagaccatcg tcagctgcaa ctgagcatta gcagctgcct gcaacagctg 660
 tctctgctga tgtggattac ccagtgcctt ctgccgtgt ttctggccca gccgccgtct 720
 ggtcaacgtg gtggcgcgcg tcgtccggat tctgcctgc tggaaactgca tattaccatg 780
 ccgttcagct ctccaatgga ggccgaatta gtgcgtcgca ttctgagcgg tgatgcggca 840
 ccgtgcgcgc

gtccaggtgc ggttctgaaa gacttcaccg tatctggcaa cctgctgttt 900
 atccgtctga ccgcagcggg ccaccgcaa ttacaattat ctatcagctc ttgtttacaa 960
 caactgtcgc tgttaatgtg gatcactcaa tgtttcctgc cagtattcct ggctcaggcc 1020
 ccgagcggtc agcgtcgtca ccaccaccac caccactaa 1059

<210> 7

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE constructs

<400> 7

```

Met Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg
 1           5           10           15
Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys
 20           25           30
Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met
 35           40           45
Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala
 50           55           60

Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe
65           70           75           80
Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His
 85           90           95
Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu
100          105          110
Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro
115          120

125
Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu
130          135          140
Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu
145          150          155          160

Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly
165          170          175
Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg
180          185          190
Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys
195          200          205
Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro
210          215          220

Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His His
225          230          235          240

His His

```

<210> 8

<211> 352

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE constructs

<400> 8

```

Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys

```

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

 Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
 65 70 75 80
 Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Ala
 100 105 110
 Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
 115 120

 125
 His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
 130 135 140
 Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
 145 150 155 160

 Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
 165 170 175
 Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
 180 185 190
 Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 195 200 205
 Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 210 215 220

 Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
 225 230 235 240

 Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu
 245 250 255
 His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg
 260 265 270
 Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val
 275 280 285
 Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr
 290 295 300

 Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln
 305 310 315 320

 Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe
 325 330 335
 Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His His His His
 340 345 350

<210> 9

<211> 636

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE constructs

<400> 9

```
atgggtgcgc gtgtccgga aagccgtctg ctggaat ttt atctggccat gccgtttgcg 60
accccgatgg aagcgggaact ggcccgtcgt agcctggctc aagatgcacc gccgtgcgcg 120
gttccgggcg tgctgctgaa agaatttacc gtgagcggca acattctgac cattcgtctg 180
acggcggcag accatcgtca gctgcaactg agcattagca gctgcctgca acagctgtct 240
ctgctgatgt ggattacca gtgctttctg ccggtgtttc tggcccagcc gccgtctggt 300
caacgtggtg gcgcgcgtcg tccggattct cgctgctgg aactgcatat taccatgccg 360
ttcagctctc caatggaggc cgaattagtg cgtcgcatc tgagccgtga tgcggcaccg 420

ctgccgcgtc caggtgcggt tctgaaagac ttcaccgtat ctggcaacct gctgtttatc 480
cgtctgaccg cagcggacca ccgccaatta caattatcta tcagctcttg tttacaacaa 540
ctgtcgtgtg taatgtggat cactcaatgt ttcctgccag tattcctggc tcaggccccg 600
agcggtcagc gtcgtcacca ccaccaccac cactaa 636
```

<210> 10

<211> 966

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE constructs

<400> 10

```
atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
attattgctc accgtgtgtc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
cgtttagtgg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaatc 240
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagtttag aaatgacaga aaactttgaa accggtgcgc gtggtccgga aagccgtctg 360
ctggaat ttt atctggccat gccgtttgcg accccgatgg aagcgggaact ggcccgtcgt 420

agcctggctc aagatgcacc gccgtgcgcg gttccgggcg tgctgctgaa agaatttacc 480
gtgagcggca acattctgac cattcgtctg acggcggcag accatcgtca gctgcaactg 540
agcattagca gctgcctgca acagctgtct ctgctgatgt ggattacca gtgctttctg 600
ccggtgtttc tggcccagcc gccgtctggt caacgtggtg gcgcgcgtcg tccggattct 660
cgctgctgg aactgcatat taccatgccg ttcagctctc caatggaggc cgaattagt 720
cgtcgcatc tgagccgtga tgcggcaccg ctgccgcgtc caggtgcggt tctgaaagac 780
ttcaccgtat ctggcaacct gctgtttatc cgtctgaccg cagcggacca ccgccaatta 840
caattatcta

tcagctcttg tttacaacaa ctgtcgtgtg taatgtggat cactcaatgt 900
ttcctgccag tattcctggc tcaggccccg agcggtcagc gtcgtcacca ccaccaccac 960
cactaa 966
```

<210> 11

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE constructs

<400> 11

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

His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln
 85 90 95
 Pro Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu
 100 105 110
 Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu
 115 120

125

Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro
 130 135 140
 Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile
 145 150 155 160

Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser
 165 170 175
 Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu
 180 185 190
 Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His
 195 200 205
 His His His
 210

<210> 12

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE constructs

<400> 12

Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
 1 5 10 15
 Ser Asp Lys Ile Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro

20 25 30
 Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp
 35 40 45
 Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
 50 55 60

 Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
 65 70 75 80
 Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Gly
 100 105 110
 Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro
 115 120

 125
 Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln
 130 135 140
 Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr
 145 150 155 160

 Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg
 165 170 175
 Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu
 180 185 190
 Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro
 195 200 205
 Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu
 210 215 220

 Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val
 225 230 235 240

 Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala
 245 250 255
 Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu
 260 265 270
 Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu
 275 280 285
 Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val
 290 295 300

 Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His His His
 305 310 315 320

His

<210> 13

<211> 870

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 13

atgcaggcgg aaggccgtgg tactggcggg agcaccggcg atgcagatgg tccgggcggg 60
ccgggtattc cggatgggcc gggtggtaat gcagggtggc cagggtgaagc aggtgcgact 120
ggcggtcgtg gtccacgcgg tgcagggtgca gcgcgtgcat ctgggtccagg tggcgggtgcg 180
ccgcgtggcc cgcattgggg tgcagctagt gcgcaagatg gtcgttgccc gtgtggtgcg 240
cgtcgtccgg atagccgtct gctggagctg catattacca tgcggttttag cagcccaatg 300
gaagctgagc tgggtgcgtcg tattctgtct cgtgacgcag caccgctgcc acgtccgggt 360
gcggttctga aagattttac cgtgagcggc aacctgctgt ttattcgtct gaccgcggca 420

gatcatcgtc agctgcaact gagcattagc agctgcctgc aacagctgtc tctgctgatg 480
tggattaccc agtgccttct gccggtgttt ctgggtcagg cgcgctctgg tcagcgtcgt 540
gggtgggtgcc gtggcccgga atctcgtctg ctggaatttt atctggccat gccgttcgcg 600
acgccgatgg aagcagagct ggcccgctgc agcctggctc aggatgcacc gccgctgccg 660
gttccgggcg tgctgctgaa agaatttacg gttagcggta acattctgac catccgtctg 720
accgcagcgg accaccgcca actgcaactg tctatcagct cttgcctgca acaactgtcg 780
ttattaatgt ggatcactca atgtttttta ccagtattcc tggcccaacc gccgagcggc 840
caacgtcgtc

accaccacca ccaccactaa

870

<210> 14

<211> 1200

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 14

atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
attattgctc accgtgtgtc tagcgggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttgcggttt cacaacagcg tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggg 180
cgttttagtg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaatc 240
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagttag aaatgacaga aaactttgaa acccaggcgg aaggccgtgg tactggcggg 360
agcaccggcg atgcagatgg tccgggcggg ccgggtattc cggatgggcc gggtggtaat 420

gcagggtggc cagggtgaagc aggtgcgact ggccggtcgtg gtccacgcgg tgcagggtgca 480
gcgcgtgcat ctgggtccagg tggcgggtgcg ccgcgtggcc cgcattgggtg tgcagctagt 540
gcgcaagatg gtcgttgccc gtgtgggtgcg cgtcgtccgg atagccgtct gctggagctg 600
catattacca tgcggtttag cagcccaatg gaagctgagc tgggtgcgtcg tattctgtct 660
cgtgacgcag caccgctgcc acgtccgggt gcggttctga aagattttac cgtgagcggc 720
aacctgctgt ttattcgtct gaccgcggca gatcatcgtc agctgcaact gagcattagc 780
agctgcctgc aacagctgtc tctgctgatg tggattaccc agtgccttct gccggtgttt 840
ctgggtcagg

cgccgtctgg tcagcgtcgt ggtggtgccc gtggcccgga atctcgtctg 900
ctggaatttt atctggccat gccgttcgcg accccgatgg aagcagagct ggcccgctgc 960
agcctggctc aggatgcacc gccgttgccg gttccgggcg tgctgctgaa agaatttacg 1020
gttagcggta acattctgac catccgtctg accgcagcgg accaccgcca actgcaactg 1080
tctatcagct cttgcctgca acaactgtcg ttattaatgt ggatcactca atgtttttta 1140
ccagtattcc tggcccaacc gccgagcggc caacgtcgtc accaccacca ccaccactaa 1200

<210> 15
 <211> 289
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 15
 Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
 1 5 10 15
 Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
 20 25 30
 Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
 35 40 45
 Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
 50 55 60

 His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala
 65 70 75 80
 Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe
 85 90 95
 Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp
 100 105 110
 Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val
 115 120

 125
 Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 130 135 140
 Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 145 150 155 160

 Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser
 165 170 175
 Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu
 180 185 190
 Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala
 195 200 205
 Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val
 210 215 220

 Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu
 225 230 235 240

 Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu
 245 250 255
 Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val
 260 265 270
 Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His His His
 275 280 285
 His

<210> 16
 <211> 399
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 16
 Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
 1 5 10 15
 Ser Asp Lys Ile Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro
 20 25 30
 Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp
 35 40 45
 Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
 50 55 60

 Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
 65 70 75 80
 Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Gln
 100 105 110
 Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro
 115 120
 125
 Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro
 130 135 140
 Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala
 145 150 155 160

 Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly
 165 170 175
 Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala Arg Arg
 180 185 190
 Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser
 195 200 205
 Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala
 210 215 220

 Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly
 225 230 235 240

 Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln
 245 250 255
 Leu Ser Ile Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile
 260 265 270
 Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln
 275 280 285
 Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr

290	295	300	
Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg			
305	310	315	320
Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu			
	325	330	335
Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala			
	340	345	350
Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln			
	355	360	365
Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu			
370	375	380	
Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His His His His			
385	390	395	

<210> 17
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 17
 atggcagggtg cagcgcgtgc atctgggtcca ggtggcggtg cgccgcgtgg cccgcatggt 60
 ggtgcagcta gtgcgcaaga tggtcgttgc ccgtgtggtg cgcgtcgtcc ggatagccgt 120
 ctgctggagc tgcataattac catgccgttt agcagcccaa tggaagctga gctggtgcgt 180
 cgtattctgt ctctgacgc agcaccgtg ccacgtccgg gtgcggttct gaaagatttt 240
 accgtgagcg gcaacctgct gtttattcgt ctgaccgcgg cagatcatcg tcagctgcaa 300
 ctgagcatta gcagctgcct gcaacagctg tctctgctga tgtggattac ccagtgttt 360
 ctgccggtgt ttctggctca ggcccgctct ggtcagcgtc gtggtggtgc ccgtggcccg 420

 gaatctcgtc tgctggaatt ttatctggcc atgccgttcg cgacgccgat ggaagcagag 480
 ctggcccgtc gcagcctggc tcaggatgca ccgccgtgc cggttccggg cgtgctgctg 540
 aaagaattta cggttagcgg taacattctg accatccgtc tgaccgcagc ggaccaccgc 600
 caactgcaac tgtctatcag ctcttgctg caacaactgt cgttattaat gtggatcact 660
 caatgttttt taccagtatt cctggcccaa ccgccgagcg gccaacgtcg tcaccaccac 720
 caccaccact aa 732

<210> 18
 <211> 1062
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 18

```

atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
attattgtct accgtgggtc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttgcgtttg cacaacagcg tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
cgttttagtgg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaatc 240
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accgcaggtg cagcgcgtgc atctggtcca 360
ggtggcgggtg cgccgcgtgg cccgcatggt ggtgcagcta gtgcgcaaga tggtcgttgc 420

ccgtgtggtg cgcgtcgtec ggatagccgt ctgctggagc tgcatattac catgccgttt 480
agcagcccaa tggaaagctga gctgggtgct cgtattctgt ctctgtgacgc agcaccgctg 540
ccacgtccgg gtgcggttct gaaagatttt accgtgagcg gcaacctgct gtttattcgt 600
ctgaccgagg cagatcatcg tcagctgcaa ctgagcatta gcagctgcct gcaacagctg 660
tctctgctga tgttgattac ccagtgcctt ctgccggtgt ttctggctca ggcgccgtct 720
ggtcagcgtc gtggtgggtc ccgtggcccg gaatctcgtc tgcctggaatt ttatctggcc 780
atgccgttcg cgacgccgat ggaagcagag ctggcccgtc gcagcctggc tcaggatgca 840
ccgccgctgc

cggttcgggg cgtgctgctg aaagaattta cggttagcgg taacattctg 900
accatcgcgc tgaccgcagc ggaccaccgc caactgcaac tgtctatcag ctcttgccctg 960
caacaactgt cgttattaat gtggatcact caatgttttt taccagtatt cctggcccaa 1020
ccgccgagcg gccaacgtcg tcaccaccac caccaccact aa 1062

```

<210> 19

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 19

```

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

Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe
65          70          75          80
Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His
85          90          95
Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu
100         105         110
Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala
115         120

125
Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu
130         135         140
Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu

```

145 150 155 160

Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro
 165 170 175

Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile
 180 185 190

Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser
 195 200 205

Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu
 210 215 220

Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His
 225 230 235 240

His His His

<210> 20
 <211> 353
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 20

Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
 1 5 10 15

Ser Asp Lys Ile Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro
 20 25 30

Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp
 35 40 45

Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
 50 55 60

Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
 65 70 75 80

Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
 85 90 95

Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Ala
 100 105 110

Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
 115 120

 125

His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala
 130 135 140

Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe
 145 150 155 160

Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp
 165 170 175

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

180 185 190
 Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 195 200 205
 Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 210 215 220
 Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser
 225 230 235 240
 Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu
 245 250 255
 Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala
 260 265 270
 Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val
 275 280 285
 Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu
 290 295 300
 Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu
 305 310 315 320
 Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val
 325 330 335
 Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His His His
 340 345 350
 His

<210> 21
 <211> 639
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 21
 atgggtgcgc gtcgtccgga tagcgtctg ctggagctgc atattaccat gccgtttagc 60
 agcccaatgg aagctgagct ggtgcgtcgt attctgtctc gtgacgcagc accgctgcc 120
 cgtccgggtg cggttctgaa agattttacc gtgagcggca acctgctgtt tattcgtctg 180
 accgcggcag atcatcgtca gctgcaactg agcattagca gctgcctgca acagctgtct 240
 ctgctgatgt ggattacca gtgctttctg ccggtgtttc tggctcaggc gccgtctggt 300
 cagcgtcgtg gtggtgcccg tggcccgaa tctcgtctgc tggaaattta tctggccatg 360
 ccgttcgca cgcgatgga agcagagctg gccgctgca gcctggctca ggatgcaccg 420
 ccgctgccgg ttccgggcgt gctgctgaaa gaatttacgg ttagcggtaa cattctgacc 480
 atccgtctga ccgcagcgga ccaccgcaa ctgcaactgt ctatcagctc ttgcctgcaa 540
 caactgtcgt tattaatgtg gatcaactaa tgttttttac cagtattcct ggcccaaccg 600
 ccgagcggcc aacgtcgtca ccaccaccac caccactaa 639

<210> 22

<211> 969
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 22
atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
attattgctc accgtgggtc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
cgttttagtg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaattc 240
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accggtgcgc gtcgtccgga tagccgtctg 360
ctggagctgc atattaccat gccgttttagc agcccaatgg aagctgagct ggtgcgtcgt 420

attctgtctc gtgacgcagc accgctgcc agtccgggtg cggttctgaa agattttacc 480
gtgagcggca accgtctgtt tattcgtctg accgcggcag atcactgtca gctgcaactg 540
agcattagca gctgcctgca acagctgtct ctgctgatgt ggattacca gtgctttctg 600
ccggtgtttc tggctcaggc gccgtctggt cagcgtcgtg gtggtgcccg tggcccgga 660
tctcgtctgc tggaaattta tctggccatg ccgttcgcga cgccgatgga agcagagctg 720
gcccgtgcga gcttggtcga ggatgcaccg ccgctgccgg ttccgggctg gctgctgaaa 780
gaatttacgg ttagcggtaa cattctgacc atccgtctga ccgcagcgga ccaccgcaa 840
ctgcaactgt
ctatcagctc ttgcctgcaa caactgtcgt tattaatgtg gatcactcaa 900
tgttttttac cagtattcct ggccaaccg ccgagcggcc aacgtcgtca ccaccaccac 960
caccactaa 969

<210> 23
<211> 212
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 23
Met Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr
1 5 10 15
Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu
20 25 30
Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp
35 40 45
Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp
50 55 60

His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser
65 70 75 80
Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln
85 90 95
Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg

```

      100      105      110
Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala
      115      120

      125
Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val
      130      135      140
Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr
      145      150      155      160

Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser
      165      170      175
Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe
      180      185      190
Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His
      195      200      205
His His His His
      210

```

<210> 24
 <211> 322
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

```

<400> 24
Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
  1      5      10      15
Ser Asp Lys Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro
      20      25      30
Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp
      35      40      45
Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
      50      55      60

Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
      65      70      75      80
Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
      85      90      95
Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Gly
      100      105      110
Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro
      115      120

      125
Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg
      130      135      140
Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr
      145      150      155      160

Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg
      165      170      175

```

Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu
 180 185 190
 Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro
 195 200 205
 Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu
 210 215 220

Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu
 225 230 235 240

Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly
 245 250 255
 Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg
 260 265 270
 Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys
 275 280 285
 Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro
 290 295 300

Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His His
 305 310 315 320

His His

<210> 25
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 25
 atgggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcggccatat cgacgacgac 60
 gacaagcata tgggtgcgcg tgggtccgaa agccgtctgc tggaatttta tctggccatg 120
 ccgtttgcga ccccgatgga agcggaaactg gcccgctcgt gcctggctca agatgcaccg 180
 ccgctgccgg ttccgggctg gctgctgaaa gaatttaccg tgagcggcaa cattctgacc 240
 attcgtctga cggcggcgaga ccacgtcag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 300
 cagctgtctc tgcgatgtg gattaccag tgctttctgc cgggttttct ggcccagccg 360
 ccgtctggtc aacgtggtgg cgcgcgtcgt ccggattctc gcctgctgga actgcatatt 420

 accatgccgt tcagctctcc aatggaggcc gaattagtgc gtcgcattct gagccgtgat 480
 gcggcaccgc tgccgcgtcc aggtgcggtt ctgaaagact tcaccgtatc tggcaacctg 540
 ctgtttatcc gtctgaccgc agcggaccac cgccaattac aattatctat cagctcttgt 600
 ttacaacaac tgtcgtgtt aatgtggatc actcaatgtt tctgccagt attcctggct 660
 caggccccga gcggtcagcg tcgttaa 687

<210> 26
 <211> 228
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 26

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

Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser
 85 90 95
 Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe
 100 105 110
 Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala
 115 120

125

Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe
 130 135 140
 Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp

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

Gly Gln Arg Arg
 225

<210> 27

<211> 636

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 27

atgcatcacc atcatcatca cgggtgcgcgt gggtccgaaa gccgtctgct ggaattttat 60
ctggccatgc cgtttgcgac cccgatggaa gcggaactgg cccgtctgtag cctggctcaa 120
gatgcaccgc cgtgcccgtt tccgggcgtg ctgctgaaag aatttaccgt gagcggcaac 180
attctgacca ttctgtgac ggcggcagac catcgtcagc tgcaactgag cattagcagc 240

tgcttgcac agctgtctct gctgatgtgg attaccagct gctttctgcc ggtgtttctg 300
gcccagccgc cgtctgtgca acgtgggtggc gcgcgtcgtc cggattctcg cctgctggaa 360
ctgcatatta ccatgccgtt cagctctcca atggaggccg aattagtgcg tcgcattctg 420
agccgtgatg cggcaccgct gccgcgtcca ggtgcggttc tgaaagactt caccgtatct 480
ggcaacctgc tgtttatccg tctgaccgca gcggaccacc gcccaattaca attatctatc 540
agctcttgtt tacaacaact gtcgtgttta atgtggatca ctcaatgttt cctgccagta 600
ttctgtgctc agcccccagc cggtcagcgt cgttaa 636

<210> 28

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 28

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

Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser
65 70 75 80
Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu
85 90 95
Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg
100 105 110
Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser
115 120

125

Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala
130 135 140
Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser
145 150 155 160

Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu
165 170 175
Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp
180 185 190
Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly
195 200 205
Gln Arg Arg

210

<210> 29
 <211> 780
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 29
 atgggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcggccatat cgacgacgac 60
 gacaagcata tggcaggcgc agcacgtgca tctggtccgg gtggtggtgc accgcgcggt 120
 ccgcatgggtg gtgcggcgag cggcctgaat ggttgctgcc gttgcggtgc gcgtgggtccg 180
 gaaagccgtc tgctggaatt ttatctggcc atgccgtttg cgaccccgat ggaagcggaa 240
 ctggcccgctc gtagcctggc tcaagatgca ccgccgctgc cgggtccggg cgtgctgctg 300
 aaagaattta ccgtgagcgg caacattctg accattcgtc tgacggcggc agaccatcgt 360
 cagctgcaac tgagcattag cagctgcctg caacagctgt ctctgctgat gtggattacc 420

 cagtgtcttc tgccggtgtt tctggcccag ccgccgtctg gtcaacgtgg tggcgcgct 480
 cgtccggatt ctgcctgct ggaactgcat attaccatgc cgttcagctc tccaatggag 540
 gccgaattag tgctgcat tctgagccgt gatgcggcac cgtgccgcg tccaggtgcg 600
 gttctgaaag acttcaccgt atctggcaac ctgctgttta tccgtctgac cgcagcggac 660
 caccgccaat tacaattatc tatcagctct tgtttacaac aactgtcgtc gttaatgtgg 720
 atcaactcaat gtttctgccc agtattcctg gctcaggccc cgagcgggtca gcgtcgttaa 780

<210> 30
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 30
 Met Gly His His His His His His His His His His Ser Ser Gly His
 1 5 10 15
 Ile Asp Asp Asp Asp Lys His Met Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly
 20 25 30
 Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Gly
 35 40 45
 Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu
 50 55 60

 Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro
 85 90 95
 Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile

100 105 110
Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser
115 120

125
Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu

130 135 140
Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg
145 150 155 160

Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser
165 170 175
Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala
180 185 190
Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser
195 200 205
Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu
210 215 220

Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp
225 230 235 240

Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly
245 250 255
Gln Arg Arg

<210> 31

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 31

atgcatcatc atcatcatca cgcaggcgca gcacgtgcat ctgggtccggg tgggtgtgca 60
ccgcgcggtc cgcattggtg tgcggcgagc ggcctgaatg gttgctgccg ttgcggtgcg 120
cgtggtccgg aaagccgtct gctggaattt tatctggcca tgccgtttgc gaccccgatg 180
gaagcgggaa tggcccgtcg tagcctggct caagatgcac cgccgctgcc ggttccgggc 240
gtgctgctga aagaatttac cgtgagcggc aacattctga ccattcgtct gacggcggca 300
gaccatcgtc agctgcaact gagcattagc agctgcctgc aacagctgtc tctgctgatg 360
tggattaccg agtgccttct gccggtgttt ctggcccagc cgccgtctgg tcaacgtggt 420

ggcgcgcgtc gtccggattc tcgctgctg gaactgcata ttaccatgcc gttcagctct 480
ccaatggagg ccgaattagt gcgtgcatt ctgagccgtg atgcggcacc gctgccgctg 540
ccagtgccgg ttctgaaaga ctaccacgta tctggcaacc tgctgtttat ccgtctgacc 600
gcagcggacc accgccaatt acaattatct atcagctctt gtttacaaca actgtcgctg 660
ttaatgtgga tcaactcaatg ttctctgcca gtattcctgg ctacggcccc gagcgttcag 720

cgtcgttaa

729

<210> 32

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 32

Met	His	His	His	His	His	His	Ala	Gly	Ala	Ala	Arg	Ala	Ser	Gly	Pro
1				5					10					15	
Gly	Gly	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Pro	His	Gly	Gly	Ala	Ala	Ser	Gly	Leu
			20				25						30		
Asn	Gly	Cys	Cys	Arg	Cys	Gly	Ala	Arg	Gly	Pro	Glu	Ser	Arg	Leu	Leu
		35				40					45				
Glu	Phe	Tyr	Leu	Ala	Met	Pro	Phe	Ala	Thr	Pro	Met	Glu	Ala	Glu	Leu
	50					55				60					

Ala	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Gln	Asp	Ala	Pro	Pro	Leu	Pro	Val	Pro	Gly
65				70					75					80	
Val	Leu	Leu	Lys	Glu	Phe	Thr	Val	Ser	Gly	Asn	Ile	Leu	Thr	Ile	Arg
			85					90					95		
Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	His	Arg	Gln	Leu	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser	Ser	Cys
		100				105					110				
Leu	Gln	Gln	Leu	Ser	Leu	Leu	Met	Trp	Ile	Thr	Gln	Cys	Phe	Leu	Pro
	115					120									

				125											
Val	Phe	Leu	Ala	Gln	Pro	Pro	Ser	Gly	Gln	Arg	Gly	Gly	Ala	Arg	Arg
	130				135					140					
Pro	Asp	Ser	Arg	Leu	Leu	Glu	Leu	His	Ile	Thr	Met	Pro	Phe	Ser	Ser
145				150					155						160

Pro	Met	Glu	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Arg	Ile	Leu	Ser	Arg	Asp	Ala	Ala
		165							170					175	
Pro	Leu	Pro	Arg	Pro	Gly	Ala	Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Val	Ser	Gly
		180						185					190		
Asn	Leu	Leu	Phe	Ile	Arg	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	His	Arg	Gln	Leu	Gln
	195					200					205				
Leu	Ser	Ile	Ser	Ser	Cys	Leu	Gln	Gln	Leu	Ser	Leu	Leu	Met	Trp	Ile
	210					215					220				

Thr	Gln	Cys	Phe	Leu	Pro	Val	Phe	Leu	Ala	Gln	Ala	Pro	Ser	Gly	Gln
225				230						235					240

Arg Arg

<210> 33

<211> 918
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 33
atgggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcggccatat cgacgacgac 60
gacaagcata tgcaggcgga aggcctgtgc accggttgta gcaccggcga tgcggatggt 120
ccgggcggtc cgggtattcc ggacgggcct ggtggtaatg cgggtgggcc aggtgaagcg 180
ggtgcgaccg gtggtcgtgg tccgcggggg gcaggcgcag cacgtgcatc tgggccgggt 240
ggtggtgcac cgcgcggtcc gcatggtgtg gcggcgagcg gcctgaatgg ttgctgccgt 300
tgcggtgcgc gtggtccgga aagccgtctg ctggaatgtt atctggccat gccgtttgcg 360
accccgatgg aagcggaaact ggcccgtcgt agcctggctc aagatgcacc gccgctgccg 420

gttccgggcg tgcctgtgaa agaatttacc gtgagcggca acattctgac cattcgtctg 480
acggcggcag accatcgtca gctgcaactg agcattagca gctgcctgca acagctgtct 540
ctgctgatgt ggattaccca gtgctttctg ccggtgtttc tggcccagcc gccgtctggt 600
caacgtggtg gcgcgcgtcg tccggtattct cgctgctgga aactgcatat taccatgccg 660
ttcagctctc caatggagcg cgaattagtg cgtcgcatc tgagccgtga tgcggcaccg 720
ctgccgcgtc caggtgcggt tctgaaagac ttcaccgtat ctggcaacct gctgtttatc 780
cgtctgaccg cagcggacca ccgccaatta caattatcta tcagctcttg tttaacaaca 840
ctgtcgtgt
taatgtggat cactcaatgt ttcctgccag tattctggc tcaggccccc 900
agcggtcagc gtcgttaa 918

<210> 34
<211> 305
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 34
Met Gly His His His His His His His His His Ser Ser Gly His
1 5 10 15
Ile Asp Asp Asp Asp Lys His Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly
20 25 30
Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp
35 40 45
Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly
50 55 60

Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly
65 70 75 80
Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn
85 90 95
Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu
100 105 110
Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala

115					120										
125															
Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Gln	Asp	Ala	Pro	Pro	Leu	Pro	Val	Pro	Gly	Val
130			135			140									
Leu	Leu	Lys	Glu	Phe	Thr	Val	Ser	Gly	Asn	Ile	Leu	Thr	Ile	Arg	Leu
145		150				155				160					
Thr	Ala	Ala	Asp	His	Arg	Gln	Leu	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser	Ser	Cys	Leu
165					170					175					
Gln	Gln	Leu	Ser	Leu	Leu	Met	Trp	Ile	Thr	Gln	Cys	Phe	Leu	Pro	Val
180			185			190									
Phe	Leu	Ala	Gln	Pro	Pro	Ser	Gly	Gln	Arg	Gly	Gly	Ala	Arg	Arg	Pro
195			200			205									
Asp	Ser	Arg	Leu	Leu	Glu	Leu	His	Ile	Thr	Met	Pro	Phe	Ser	Ser	Pro
210		215				220									
Met	Glu	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Arg	Ile	Leu	Ser	Arg	Asp	Ala	Ala	Pro
225		230				235				240					
Leu	Pro	Arg	Pro	Gly	Ala	Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Val	Ser	Gly	Asn
245					250					255					
Leu	Leu	Phe	Ile	Arg	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	His	Arg	Gln	Leu	Gln	Leu
260			265			270									
Ser	Ile	Ser	Ser	Cys	Leu	Gln	Gln	Leu	Ser	Leu	Leu	Met	Trp	Ile	Thr
275			280			285									
Gln	Cys	Phe	Leu	Pro	Val	Phe	Leu	Ala	Gln	Ala	Pro	Ser	Gly	Gln	Arg
290		295				300									
Arg															
305															

<210> 35
<211> 867
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400>	35						
atgcatcatc	atcatcatca	ccaggcgcaa	ggcctgtgga	ccgtgtgtag	caccggcgat	60	
gcggtatgtc	cgggcggttc	gggtatccg	gacgggcctg	gtgtaaatgc	gggtgggcca	120	
ggtgaagcgg	gtgcgaacgg	tggctgtgtg	ccgcgggggg	caggcgcagc	acgtgcatct	180	
ggtccgggtg	gtggtgcacc	gcgcggtccg	catggtggtg	cggcgcagcg	cctgaatggt	240	
tgtgtccgtt	gcggtgcgcg	tggctcgcaa	agcctgtctg	tggaatttta	tctggccatg	300	
ccgtttgcga	ccccgatgga	agcggaaactg	gccctgtctg	gcctggctca	agatgcaccg	360	
ccgctgccgg	ttccgggcgt	gctgtctgaa	gaatttaccg	tgagcggcaa	cattctgacc	420	
attcgtctga	cggcggcgaga	ccatcgtcag	ctgcaactga	gcatttagcag	ctgcctgcaa	480	
cagctgtctc	tgctgatgtg	gattaccag	tgctttctgc	cggtgtttct	ggccacgacg	540	
ccgtctgtgc	aacgtggtgg	cgcgctctgt	ccgattcttc	gcctgtctga	actgcatatt	600	
accatgccgt	tcagctctcc	aatggaggcc	gaattagtgc	gtcgattctt	gagccgtgat	660	

gcggcaccgc tgccgcgtcc aggtgcgggt ctgaaagact tcaccgtatc tggcaacctg 720
 ctgtttatcc gtctgaccgc agcggaccac cgccaattac aattatctat cagctcttgt 780
 ttacaacaac tgcgctgttt aatgtggatc actcaatgtt tctgccagt attcttggt 840
 caggccccga
 gcggtcagcg tcgttaa 867

<210> 36
 <211> 288
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 36
 Met His His His His His Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly
 20 25 30
 Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly
 35 40 45
 Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly
 50 55 60
 Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly
 65 70 75 80
 Cys Cys Arg Cys Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe
 85 90 95
 Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg
 100 105 110
 Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu
 115 120
 125
 Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr
 130 135 140
 Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln
 145 150 155 160
 Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe
 165 170 175
 Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg Arg Pro Asp
 180 185 190
 Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met
 195 200 205
 Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu
 210 215 220
 Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu
 225 230 235 240
 Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser
 245 250 255

Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln
 260 265 270
 Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg
 275 280 285

<210> 37
 <211> 690
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 37
 atgggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcggccatat cgacgacgac 60
 gacaagcata tgggtgcgcg tcgtccggat agccgtctgc tggagctgca tattaccatg 120
 ccgttttagca gcccaatgga agctgagctg gtgcgtcgta ttctgtctcg tgacgcagca 180
 ccgctgccac gtccgggtgc ggttctgaaa gattttaccg tgagcggcaa cctgctgttt 240
 attcgtctga ccgcggcaga tcatcgtcag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 300
 cagctgtctc tgcgatgtg gattaccag tgctttctgc cgggttttct ggctcaggcg 360
 ccgtctggtc agcgtcgtgg tgggtcccgt ggcccgaat ctgctctgct ggaattttat 420

 ctggccatgc cgttcgcgac gccgatggaa gcagagctgg cccgtcgcag cctggctcag 480
 gatgcaccgc cgtgccggt tccgggcgtg ctgctgaaag aatttacggt tagcggtaac 540
 attctgacca tccgtctgac cgcagcggac caccgccaac tgcaactgtc tatcagctct 600
 tgcttgcgac aactgtcgtt attaatgtgg atcactcaat gttttttacc agtattcctg 660
 gcccacccgc cgagcggcca acgtcgttaa 690

<210> 38
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 38
 Met Gly His His His His His His His His His Ser Ser Gly His
 1 5 10 15
 Ile Asp Asp Asp Asp Lys His Met Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg
 20 25 30
 Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala
 35 40 45
 Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg
 50 55 60

 Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe
 65 70 75 80
 Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser
 85 90 95

Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe
100 105 110
Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly
115 120
125
Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro
130 135 140
Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln
145 150 155 160

Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr
165 170 175
Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg
180 185 190
Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu
195 200 205
Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro
210 215 220

Ser Gly Gln Arg Arg
225

<210> 39
<211> 639
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 39
atgcatcatc atcatcatca cgggtcgcgt cgtccggata gccgtctgct ggagctgcat 60
attaccatgc cgtttagcag cccaatggaa gctgagctgg tgcgtcgtat tctgtctcgt 120
gacgcagcac cgtgccacg tccgggtgcg gttctgaaag atttaccgt gagcggcaac 180
ctgctgttta ttcgtctgac cgcggcagat catcgtcagc tgcaactgag cattagcagc 240
tgcctgcaac agctgtctct gctgatgtgg attaccagt gcttctgcc ggtgtttctg 300
gctcaggcgc cgtctggtca gcgtcgtggt ggtgccctg gcccggaatc tcgtctgctg 360
gaattttatc tggccatgcc gttcgcgacg ccgatggaag cagagctggc ccgtcgcagc 420

ctggctcagg atgcaccgcc gctgccggtt ccgggcgtgc tgctgaaaga atttacggtt 480
agcggtaaca ttctgaccat ccgtctgacc gcagcggacc accgccaact gcaactgtct 540
atcagctctt gctgcaaca actgtcgta ttaatgtgga tcaatcaatg tttttacca 600
gtattcctgg cccaaccgcc gagcggccaa cgtcgttaa 639

<210> 40
<211> 212
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 40

```

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

Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser
65          70          75          80
Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu
 85          90          95
Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala
100          105          110
Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
115          120

125
Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
130          135          140
Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
145          150          155          160

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
165          170          175
Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
180          185          190
Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
195          200          205
Gly Gln Arg Arg
210

```

<210> 41

<211> 783

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 41

```

atgggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcggccatat cgacgacgac 60
gacaagcata tggcaggtgc agcgctgca tctggtccag gtggcgggtgc gccgctggc 120
ccgcattggtg gtgcagctag tgcgcaagat ggtcgttgcc cgtgtggtgc gcgtcgtccg 180
gatagccgtc tctgaggact gcatattacc atgccgttta gcagcccaat ggaagctgag 240
ctggtgcgtc gtattctgtc tctgacgca gcaccgtgc cagtcgggg tgcggttctg 300
aaagatttta ccgtgagcgg caacctgtg tttattcgtc tgaccgcggc agatcatcgt 360
cagctgcaac tgagcattag cagctgcctg caacagctgt ctctgctgat gtggattacc 420

```

```

cagtgttttc tgccggtgtt tctggctcag gcgcgctctg gtcagcgtcg tgggtggtgcc 480
cgtggcccg aatctcgtct gctggaattt tatctggcca tgccgttcgc gacgccgatg 540
gaagcagagc tgcccgctcg cagcctggct caggatgcac cgccgctgcc ggttcggggc 600
gtgctgctga aagaatttac ggtagcggt aacattctga ccatccgtct gaccgcagcg 660
gaccaccgcc aactgcaact gtctatcagc tcttgctgc aacaactgtc gttattaatg 720
tggatcactc aatgtttttt accagtattc ctggccaac cgccgagcgg ccaacgtcgt 780
taa 783

```

<210> 42

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 42

```

Met Gly His His His His His His His His His Ser Ser Gly His
1      5      10     15
Ile Asp Asp Asp Asp Lys His Met Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly
20     25     30
Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Ala
35     40     45
Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu
50     55     60

Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu
65     70     75     80
Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro
85     90     95
Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile
100    105    110
Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser
115    120

125
Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu
130    135    140
Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala
145    150    155    160

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
165    170    175
Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
180    185    190
Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
195    200    205
Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
210    215    220

Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
225    230    235    240

Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser

```

245 250 255
Gly Gln Arg Arg
260

<210> 43
<211> 732
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 43
atgcatcatc atcatcatca cgcagggtgca gcgcgtgcat ctgggtccagg tggcgggtgcg 60
ccgcgtggcc cgcattgtgg tgcagctagt gcgcaagatg gtcgttgccc gtgtgggtgcg 120
cgctcgtccgg atagccgtct gctggagctg catattacca tgccgttttag cagcccaatg 180
gaagctgagc tgggtgcgtcg tattctgtct cgtgacgcag caccgtgcc acgtccgggt 240
gcggttctga aagattttac cgtgagcggc aacctgctgt ttattcgtct gaccgcggca 300
gatcatcgtc agctgcaact gagcattagc agctgcctgc aacagctgtc tctgctgatg 360
tggattacc agtgctttct gccgggtgtt ctgggtcagg cgccgtctgg tcagcgtcgt 420

ggtgggtgcc gtggcccgga atctcgtctg ctggaatttt atctggccat gccgttcgcg 480
acgccgatgg aagcagagct ggcccgctgc agcctggctc aggatgcacc gccgtgccc 540
gttccgggcg tctgctgaa agaatttac gttagcggta acattctgac catccgtctg 600
accgcagcgg accaccgcca actgcaactg tctatcagct cttgcctgca acaactgtcg 660
ttattaatgt ggatcactca atgtttttta ccagtatcc tgccccaacc gccgagcggc 720
caacgtcgtt aa 732

<210> 44
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 44
Met His His His His His His Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln
20 25 30
Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu
35 40 45
Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu
50 55 60

Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly
65 70 75 80
Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg
85 90 95

Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys
100 105 110
Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro
115 120
125
Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala Arg
130 135 140
Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala
145 150 155 160

Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala
165 170 175
Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser
180 185 190
Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu
195 200 205
Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp
210 215 220

Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly
225 230 235 240

Gln Arg Arg

<210> 45

<211> 921

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 45

atgggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcggccatat cgacgacgac 60
gacaagcata tgcaggcgga aggcctgtgt actggcggta gcaccggcga tgcagatggt 120
ccgggcggtc cgggtattcc ggatgggtcg ggtggtaatg caggtggtcc aggtgaagca 180
ggtgcgactg gcggtcgtgg tccacgcggt gcaggtgcag cgcgtgcac tggtecaggt 240
ggcgggtgcgc cgcgtggccc gcatgggtgt gcagctagtgc cgcaagatgg tcgttgcccc 300
tgtgggtgcgc gtcgtccgga tagccgtctg ctggagctgc atattacat gccgtttagc 360
agcccaatgg aagctgagct ggtgcgtcgt attctgtctc gtgacgcagc accgctgcca 420

cgtcggggtg cggttctgaa agattttacc gtgagcggca acctgctgtt tattcgtctg 480
accgcggcag atcatcgtca gctgcaactg agcattagca gctgcctgca acagctgtct 540
ctgctgatgt ggattaccca gtgctttctg ccggtgtttc tggctcaggc gccgtctggt 600
cagcgtcgtg gtgggtgccc tggcccgga tctcgtctgc tggaaattta tctggccatg 660
ccgttcgca cgcgatgga agcagagctg gcccgctgca gcctggctca ggatgcaccg 720
ccgctgccgg ttccgggcgt gctgctgaaa gaatttacgg ttacgggtaa cattctgacc 780
atccgtctga ccgcagcgga ccaccgcaa ctgcaactgt ctatcagctc ttgcctgcaa 840
caactgtcgt

tattaatgtg gatcactcaa tggtttttac cagtattcct ggcccaaccg 900

ccgagcggcc aacgtcggtta a

921

<210> 46

<211> 306

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 46

```

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

Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly
65           70           75           80
Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp
      85           90           95
Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu
      100          105          110
Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val
      115          120

      125
Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala
      130          135          140
Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu
      145          150          155          160

Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu
      165          170          175
Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val
      180          185          190
Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly
      195          200          205
Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr
      210          215          220

Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro
225          230          235          240

Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly
      245          250          255
Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln
      260          265          270
Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile
      275          280          285
Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln

```

290

295

300

Arg Arg

305

<210> 47

<211> 870

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 47

atgcatcatc atcatcatca ccaggcggaa ggccgtggta ctggcggtag caccggcgat 60
gcagatggtc cgggcgggtcc ggggtattccg gatgggtccgg gtggtaatgc aggtgggtcca 120
ggatgaagcag gtgcgactgg cgggtcgtggg ccacgcgggtg caggtgcagc gcgtgcatct 180
gggtccagggt gcggtgcgcc gcgtggcccg catgggtgggtg cagctagtgc gcaagatggg 240
cgttggcccg gtgggtgcgcg tcgtccggat agccgtctgc tggagctgca tattaccatg 300
ccgttttagca gcccaatgga agctgagctg gtgcgtcgta ttctgtctcg tgacgcagca 360
ccgctgccac gtccgggtgc ggtttctgaaa gatattaccg tgagcggcaa cctgctgttt 420

attcgtctga ccgcggcaga tcatcgtcag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 480
cagctgtctc tgctgatgtg gattacccag tgctttctgc cgggttttct ggctcaggcg 540
ccgtctggtc agcgtcgtgg tgggtcccggt ggcccggaaat ctctgtctgct ggaattttat 600
ctggccatgc cgttcgcgac gccgatggaa gcagagctgg cccgtcgcag cctgggtcag 660
gatgcaccgc cgtgcgggt tccgggcgtg ctgctgaaag aatttacggt tagcggtaac 720
attctgacca tccgtctgac cgcagcggac caccgccaac tgcaactgtc tatcagctct 780
tgcctgcaac aactgtcgtt attaattgtg atcactcaat gttttttacc agtattcctg 840
gcccaccgc

cgagcggcca acgtcgtaa

870

<210> 48

<211> 289

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LAGE/NY-ESO-1 construct

<400> 48

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

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

<210> 49
<211> 180
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 49
Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
1 5 10 15
Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
20 25 30
Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
35 40 45
Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
50 55 60
His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
65 70 75 80
Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe

85

90

95

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
 100 105 110
 Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
 115 120 125
 Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 130 135 140
 Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 145 150 155 160
 Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
 165 170 175
 Gly Gln Arg Arg
 180

<210> 50
 <211> 420
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 50
 atggcaggcg cagcacgtgc atctggtccg ggtggtggtg caccgcgcgg tccgcatggt 60
 ggtgcggcga gcggcctgaa tggttgctgc cgttgcggtg cgcttggtcc ggaaagccgt 120
 ctgctggaat ttatctggc catgccgttt gcgacccga tggaagcgga actggcccgt 180
 cgtagcctgg ctcaagatgc accgccgtg ccggttcgg gcgtgctgct gaaagaattt 240
 accgtgagcg gcaacattct gaccattcgt ctgacggcgg cagaccatcg tcagtgcaa 300
 ctgagcatta gcagctgcct gcaacagctg tctctgctga tgtggattac ccagtgttt 360
 ctgccggtgt ttctggccca gccgcgtct ggtcaacgtc accaccacca ccaccactaa 420

<210> 51
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 51
 Met Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg
 1 5 10 15
 Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys
 20 25 30
 Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met
 35 40 45
 Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala
 50 55 60
 Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe
 65 70 75 80
 Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His
 85 90 95
 Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu

100 105 110
 Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro
 115 120
 125
 Pro Ser Gly Gln Arg His His His His His His
 130 135

<210> 52
 <211> 750
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 52
 atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aatgaaatc agacaaaatc 60
 attattgctc accgtgggtc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
 ctgtcggtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
 cgtttagtgg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaattc 240
 ccacatcgtc atcgtaaaga tggcggttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
 caaagtttag aaatgacaga aaactttgaa accgcaggcg cagcacgtgc atctggtccg 360
 ggtggtggtg caccgcgcgg tccgcatggt ggtgcggcga gcggcctgaa tggttgctgc 420

 cgttgcggtg cgcgtgggtc ggaaagccgt ctgctggaat tttatctggc catgccgttt 480
 gcgacccga tggaaagcga actggcccgt ctagcctgg ctcaagatgc accgcgctg 540
 ccggttccgg gcgtgctgct gaaagaattt accgtgagcg gcaacattct gaccattcgt 600
 ctgacggcgg cagaccatcg tcagctgcaa ctgagcatta gcagctgcct gcaacagctg 660
 tctctgctga tgttgattac ccagtgttt ctgccgtgt ttctggccca gccgccgtct 720
 ggtcaacgtc accaccacca ccaccactaa 750

<210> 53
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 53
 Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
 1 5 10 15
 Ser Asp Lys Ile Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro
 20 25 30
 Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp

35 40 45
 Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
 50 55 60
 Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
 65 70 75 80
 Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn
 Phe Glu Thr Ala
 100 105 110
 Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro

115 120 125
His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
130 135 140
Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
145 150 155 160

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
165 170 175
Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
180 185 190
Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
195 200 205
Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
210 215 220

Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
225 230 235 240

Gly Gln Arg His His His His His
245

<210> 54
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 54
atgggtgcgc gtggtccgga aagccgtctg ctggaatttt atctggccat gccgtttgcg 60
accccgatgg aagcggaaact ggcccgtcgt agcctggctc aagatgcacc gccgtgccg 120
gttccgggcg tctgtctgaa agaatttacc gtgagcggca acattctgac cattcgtctg 180
acggcggcag accatcgtca gctgcaactg agcattagca gctgcctgca acagctgtct 240
ctgctgatgt ggattaccga gtgctttctg ccggtgtttc tggcccagcc gccgtctggt 300
caacgtcacc accaccacca ccaactaa 327

<210> 55
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo Sapien

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

His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser
65 70 75 80
Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln

85 90 95
Pro Pro Ser Gly Gln Arg His His His His His His
100 105

<210> 56
<211> 657
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 56
atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
attattgtct accgtgggtc tagcgggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggg 180
cgtttagtgg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaattc 240
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accggtgcgc gtgggccgga aagccgtctg 360
ctggaatttt atctggccat gccgtttgcg accccgatgg aagcggaact ggcccgtcgt 420

agcctggctc aagatgcacc gccgtgccc gttccgggcg tgctgctgaa agaatttacc 480
gtgagcggca acattctgac cattcgtctg acggcggcag accatcgtca gctgcaactg 540
agcattagca gctgcctgca acagctgtct ctgctgatgt ggattacca gtgctttctg 600
ccggtgtttc tggcccagcc gccgtctggt caacgtcacc accaccacca ccactaa 657

<210> 57
<211> 218
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 57
Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
1 5 10 15
Ser Asp Lys Ile Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro
20 25 30
Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp
35 40 45
Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
50 55 60

Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
65 70 75 80
Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
85 90 95
Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Gly
100 105 110
Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro
115 120

125
Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln
130 135 140
Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr

145 150 155 160

Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg
 165 170 175
 Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu
 180 185 190
 Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro
 195 200 205
 Ser Gly Gln Arg His His His His His His
 210 215

<210> 58
 <211> 180
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<220>
 <221> PEPTIDE
 <222> (0)...(0)
 <223> Lage 1a

<400> 58

Met Gln Ala Glu Gly Gln Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
 1 5 10 15
 Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
 20 25 30
 Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
 35 40 45
 Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Arg Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
 50 55 60

His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala
 65 70 75 80
 Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Gln Leu His Ile Thr Met Pro Phe
 85 90 95
 Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp
 100 105 110
 Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val
 115 120

 125
 Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 130 135 140
 Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 145 150 155 160

Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser
 165 170 175
 Gly Gln Arg Arg
 180

<210> 59
 <211> 561
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 59
 atgcaggcgg aaggccgtgg tactggcggg agcaccggcg atgcagatgg tccgggagggt 60
 ccgggtattc cggatgggcc ggggtggaat gcagggtggc cagggtgaagc aggtgcgact 120
 ggccggtcgtg gtccacgcgg tgcagggtgca gcgcgtgcat ctgggtccagg tggcgggtgcg 180
 ccgcgtggcc cgcattgggg tgcagctagt gcgcaagatg gtcgttgccc gtgtggtgcg 240
 cgctcgtccgg atagccgtct gctggagctg catattacca tgccgttttag cagcccaatg 300
 gaagctgagc tgggtgcgtc tattctgtct cgtgacgcag caccgctgcc acgtccgggt 360
 gcggttctga aagattttac cgtgagcggc aacctgctgt ttattcgtct gaccgcggca 420

 gatcatcgtc agctgcaact gagcattagc agctgcctgc aacagctgtc tctgctgatg 480
 tggattaccc agtgccttct gccggtgttt ctggctcagg cgccgtctgg tcagcgtcgt 540
 caccaccacc accaccacta a 561

<210> 60
 <211> 186
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 60
 Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
 1 5 10 15
 Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
 20 25 30
 Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
 35 40 45
 Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
 50 55 60

 His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala
 65 70 75 80
 Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe
 85 90 95
 Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp
 100 105 110
 Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val
 115 120
 125
 Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 130 135 140
 Leu Gln Leu Ser Ile Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 145 150 155 160

 Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser
 165 170 175
 Gly Gln Arg Arg His His His His His His
 180 185

<210> 61
 <211> 891
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 61
 atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
 attattgtc accgtggtgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
 ctgtcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
 cgttttagtgg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaattc 240
 ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
 caaagttag aaatgacaga aaactttgaa acccaggcgg aaggccgtgg tactggcggg 360
 agcacccggc atgcagatgg tccgggagggt ccgggtattc cggatggtcc gggtggtaat 420

 gcaggtagtc cagggaagc aggtgcgact ggcggtcgtg gtccacgcgg tgcagggtga 480
 gcgcgtgcat ctggtccagg tggcgggtgcg ccgcgtggcc cgcatggtgg tgcagctagt 540
 gcgcaagatg gtcgttgcgc gtgtggtgcg cgtcgtccgg atagccgtct gctggagctg 600
 catattacca tgcggttag cagcccaatg gaagctgagc tgggtcgtcg tattctgtct 660
 cgtgacgcag caccgctgcc acgtccgggt gcggttctga aagattttac cgtgagcggc 720
 aacctgctgt ttattcgtct gaccgcggca gatcatcgtc agctgcaact gagcattagc 780
 agctgcctgc aacagctgtc tctgtgatg tggattaccc agtgctttct gccgggtgtt 840
 ctggctcagg
 cgccgtctgg tcagcgtcgt caccaccacc accaccacta a 891

<210> 62
 <211> 296
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 62
 Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
 1 5 10 15
 Ser Asp Lys Ile Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro
 20 25 30
 Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp
 35 40 45
 Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
 50 55 60

 Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
 65 70 75 80
 Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Gln
 100 105 110
 Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro
 115 120
 125
 Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro
 130 135 140
 Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala
 145 150 155 160

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

165 170 175
 Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala Arg Arg
 180 185 190
 Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser
 195 200 205
 Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala
 210 215 220

 Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly
 225 230 235 240

 Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln
 245 250 255
 Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile
 260 265 270
 Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln
 275 280 285
 Arg Arg His His His His His His
 290 295

<210> 63
 <211> 423
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 63
 atggcagggtg cagcgcgtgc atctgggtcca ggtggcggtg cgccgcgtgg cccgcatggt 60
 ggtgcagcta gtgcgcaaga tggtcgttgc ccgtgtggtg cgcgtcgtcc ggatagccgt 120
 ctgctggagc tgcattatc catgcggtt agcagcccaa tggaagctga gctgggtcgt 180
 cgtattctgt ctctgacgc agcaccgctg ccacgtccgg gtgcggttct gaaagatttt 240
 accgtgagcg gcaacctgct gtttattcgt ctgaccgcgg cagatcatcg tcagctgcaa 300
 ctgagcatta gcagctgcct gcaacagctg tctctgctga tgtggattac ccagtgttt 360
 ctgccggtgt ttctggctca ggcgccgtct ggtcagcgtc gtcaccacca ccaccaccac 420

 taa 423

<210> 64
 <211> 140
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 64
 Met Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg
 1 5 10 15
 Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys
 20 25 30
 Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met
 35 40 45
 Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser
 50 55 60

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

65					70					75					80
Thr	Val	Ser	Gly	Asn	Leu	Leu	Phe	Ile	Arg	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	His
				85					90					95	
Arg	Gln	Leu	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser	Ser	Cys	Leu	Gln	Gln	Leu	Ser	Leu
				100					105					110	
Leu	Met	Trp	Ile	Thr	Gln	Cys	Phe	Leu	Pro	Val	Phe	Leu	Ala	Gln	Ala
				115					120						
				125											
Pro	Ser	Gly	Gln	Arg	Arg	His	His	His	His	His	His				
				130					135					140	

<210> 65
<211> 753
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 65

atggatccaa	gcagccattc	atcaaatatg	gcgaatacce	aaatgaaatc	agacaaaaatc	60
attattgtct	accgtggtgc	tagcggttat	ttaccagagc	atacgttaga	atctaaagca	120
cttgcgtttg	cacaacaggc	tgattattta	gagcaagatt	tagcaatgac	taaggatggt	180
cgtttagtgg	ttattcacga	tcacttttta	gatggcttga	ctgatgttgc	gaaaaaattc	240
ccacatcgtc	atcgtaaaga	tggccgttac	tatgtcatcg	actttacctt	aaaagaaatt	300
caaagtttag	aaatgacaga	aaactttgaa	accgcaggtg	cagcgcgtgc	atctggtcca	360
ggtggcggtg	cgccgcgtgg	cccgcgatgt	ggtgcagcta	gtgcgcaaga	tggtcgttgc	420
ccgtgtggtg						
cgcgctgtcc	ggatagccgt	ctgctggagc	tgcatattac	catgccgttt		480
agcagcccaa	tggaagctga	gctggtgcgt	cgtattctgt	ctctgacgc	agcaccgctg	540
ccacgtccgg	gtgcggttct	gaaagatttt	accgtgagcg	gcaacctgct	gtttattctg	600
ctgaccgcgg	cagatcatcg	tcagctgcaa	ctgagcatta	gcagctgcct	gcaacagctg	660
tctctgctga	tgtggattac	ccagtgtctt	ctgccggtgt	ttctggctca	ggcgccgtct	720
ggtcagcgtc	gtcaccacca	ccaccaccac	taa			753

<210> 66
<211> 250
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 66																	
Met	Asp	Pro	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Asn	Met	Ala	Asn	Thr	Gln	Met	Lys		
1				5				10						15			
Ser	Asp	Lys	Ile	Ile	Ile	Ala	His	Arg	Gly	Ala	Ser	Gly	Tyr	Leu	Pro		
			20					25					30				
Glu	His	Thr	Leu	Glu	Ser	Lys	Ala	Leu	Ala	Phe	Ala	Gln	Gln	Ala	Asp		
		35					40					45					
Tyr	Leu	Glu	Gln	Asp	Leu	Ala	Met	Thr	Lys	Asp	Gly	Arg	Leu	Val	Val		
	50					55					60						
Ile	His	Asp	His	Phe	Leu	Asp	Gly	Leu	Thr	Asp	Val	Ala	Lys	Lys	Phe		
65					70					75				80			
Pro	His	Arg	His	Arg	Lys	Asp	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Val	Ile	Asp	Phe	Thr		

85 90 95
 Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Ala
 100 105 110
 Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
 115 120
 125
 His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala
 130 135 140
 Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe
 145 150 155 160
 Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp
 165 170 175
 Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val
 180 185 190
 Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 195 200 205
 Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 210 215 220
 Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser
 225 230 235 240
 Gly Gln Arg Arg His His His His His His
 245 250

<210> 67
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 67
 atgggtgcgc gtcgtccgga tagccgtctg ctggagctgc atattaccat gccgttttagc 60
 agcccaatgg aagctgagct ggtgcgtcgt attctgtctc gtgacgcagc accgctgccca 120
 cgctccgggtg cggttctgaa agattttacc gtgagcggca acctgctgtt tattcgtctg 180
 accgcggcag atcatcgtca gctgcaactg agcattagca gctgcctgca acagctgtct 240
 ctgctgatgt ggattaccca gtgctttctg ccggtgtttc tggctcaggc gccgtctggt 300
 cagcgtcgtc accaccacca ccaccactaa 330

<210> 68
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 68
 Met Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr
 1 5 10 15
 Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu
 20 25 30
 Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp
 35 40 45
 Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp

50

55

60

His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser
65 70 75 80
Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln
85 90 95
Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His His His His
100 105

<210> 69
<211> 660
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 69
atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
attattgctc accgtgggtc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
cgtttagtgg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaattc 240
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagtttag aaatgacaga aaactttgaa accggtgcgc gtcgtccgga tagccgtctg 360
ctggagctgc atattacat gccgttttagc agcccaatgg aagctgagct ggtgcgtcgt 420

attctgtctc gtgacgcagc accgctgcc a cgtccgggtg cggttctgaa agattttacc 480
gtgagcgga accgtgtgtt tattctgtctg accgcggcag atcatcgtca gctgcaactg 540
agcattagca gctgcctgca acagctgtct ctgctgatgt ggattacca gtgctttctg 600
ccggtgtttc tgctcagcgc gccgtctggt cagcgtcgtc accaccacca ccaccactaa 660

<210> 70
<211> 219
<212> PRT
<213> homo sapien

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

Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
65 70 75 80
Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
85 90 95
Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Gly
100 105 110
Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro
115 120

125
Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg
130 135 140
Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr
145 150 155 160

Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg
165 170 175
Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu
180 185 190
Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro
195 200 205
Ser Gly Gln Arg Arg His His His His His His
210 215

<210> 71
<211> 210
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<220>
<221> PEPTIDE
<222> (0)...(0)
<223> Lage 1b

<400> 71
Met Gln Ala Glu Gly Gln Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
1 5 10 15
Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
20 25 30
Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
35 40 45
Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Arg Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
50 55 60

His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala
65 70 75 80
Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Gln Leu His Ile Thr Met Pro Phe
85 90 95
Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp
100 105 110
Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val
115 120

125
Ser Gly Asn Leu Leu Phe Met Ser Val Arg Asp Gln Asp Arg Glu Gly
130 135 140
Ala Gly Arg Met Arg Val Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Ala Ser Pro
145 150 155 160

Glu Gly Gln Lys Ala Arg Asp Leu Arg Thr Pro Lys His Lys Val Ser
165 170 175
Glu Gln Arg Pro Gly Thr Pro Gly Pro Pro Pro Pro Glu Gly Ala Gln

180 185 190
Gly Asp Gly Cys Arg Gly Val Ala Phe Asn Val Met Phe Ser Ala Pro
195 200 205
His Ile
210

<210> 72
<211> 978
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 72
atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
attattgctc accgtgggtc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
cgtttagtgg ttattcacga tcaactttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaatc 240
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accgcggccg cacatatggg tgcgcgtggt 360
ccggaagcc gtctgctgga attttatctg gccatgccgt ttgcgacccc gatggaagcg 420

gaactggccc gtcgtagcct ggctcaagat gcaccgccgc tgcgggttcc gggcgtgctg 480
ctgaaagaat ttaccgtgag cggcaacatt ctgaccattc gtctgacggc ggcagaccat 540
cgtcagctgc aactgagcat tagcagctgc ctgcaacagc tgtctctgct gatgtggatt 600
accagtgtct ttctgccgtg gtttctggcc cagccgccgt ctggtcaacg tgggtggcgcg 660
cgctgcctgg attctgcct gctggaactg catattacca tgccgttcag ctctccaatg 720
gaggccgaat tagtgcgtcg cattctgagc cgtgatgcgg caccgctgcc gcgtccaggt 780
gcggttctga aagacttcac cgtatctggc aacctgctgt ttatccgtct gaccgcagcg 840
gaccaccgcc
aattacaatt atctatcagc tcttgtttac aacaactgtc gctgttaatg 900
tggatcactc aatgtttcct gccagtattc ctggctcagg ccccgagcgg tcagcgtcgt 960
caccaccacc accaccac 978

<210> 73
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 73
Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
1 5 10 15
Ser Asp Lys Ile Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro
20 25 30
Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp
35 40 45
Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
50 55 60

Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
65 70 75 80
Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
85 90 95
Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Ala

100 105 110
 Ala Ala His Met Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe
 115 120
 125
 Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg
 130 135 140
 Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr
 165 170 175
 Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln
 180 185 190
 Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe
 195 200 205
 Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg Arg Pro Asp
 210 215 220
 Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met
 225 230 235 240
 Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu
 245 250 255
 Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu
 260 265 270
 Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser
 275 280 285
 Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln
 290 295 300
 Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg
 305 310 315 320
 His His His His His His
 325

<210> 74
 <211> 1209
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 74
 atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aatgaaatc agacaaaatc 60
 attattgctc accgtggtgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
 ctgtcggttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
 cgtttagtgg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaattc 240
 ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
 caaagttag aatgacaga aaactttgaa accgcggccg cacatatgca ggcggaaggc 360
 cgtggcacgc gtggtagcac cggcgatgcg gatggtccgg gcggtccggg tattccggac 420
 gggcctggtg gtaatgcggg tgggccaggt gaagcgggtg cgaccggtgg tcgtggtccg 480
 cggggggcag gcgcagcacg tgcatctggt ccgggtggtg gtgcaccgcg cgggtccgcat 540
 ggtggtgcgg cgagcggcct gaatggttgc tgccgttgcg gtgcgcgtgg tccggaagc 600

cgtctgctgg aattttatct ggccatgccg tttgcgaccc cgatggaagc ggaactggcc 660
 cgctcgtagcc tggctcaaga tgcaccgccg ctgccggttc cgggcgtgct gctgaaagaa 720
 tttaccgtga gcggcaacat tctgaccatt cgtctgacgg cggcagacca tctcagctg 780
 caactgagca ttagcagctg cctgcaacag ctgtctctgc tgatgtggat taccagctgc 840
 tttctgccgg
 tgtttctggc ccagccgccg tctggtcaac gtggtggcgc gcgtcgtccg 900
 gattctcgcc tcttggaact gcatattacc atgccgttca gctctccaat ggaggccgaa 960
 ttagtgctgc gcattctgag ccgtgatgcg gcaccgctgc cgcgtccagg tgcggttctg 1020
 aaagacttca ccgtatctgg caacctgctg tttatccgtc tgaccgcagc ggaccaccgc 1080
 caattacaat tatctatcag ctcttgttta caacaactgt cgctgttaat gtggatcact 1140
 caatgtttcc tgccagtatt cctggctcag gccccgagcg gtcagcgtcg tcaccaccac 1200
 caccaccac 1209

<210> 75

<211> 403

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 75

Met	Asp	Pro	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Asn	Met	Ala	Asn	Thr	Gln	Met	Lys
1			5					10					15		
Ser	Asp	Lys	Ile	Ile	Ile	Ala	His	Arg	Gly	Ala	Ser	Gly	Tyr	Leu	Pro
		20						25					30		
Glu	His	Thr	Leu	Glu	Ser	Lys	Ala	Leu	Ala	Phe	Ala	Gln	Gln	Ala	Asp
		35					40					45			
Tyr	Leu	Glu	Gln	Asp	Leu	Ala	Met	Thr	Lys	Asp	Gly	Arg	Leu	Val	Val
	50					55					60				
Ile	His	Asp	His	Phe	Leu	Asp	Gly	Leu	Thr	Asp	Val	Ala	Lys	Lys	Phe
65					70					75					80
Pro	His	Arg	His	Arg	Lys	Asp	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Val	Ile	Asp	Phe	Thr
				85					90					95	
Leu	Lys	Glu	Ile	Gln	Ser	Leu	Glu	Met	Thr	Glu	Asn	Phe	Glu	Thr	Ala
			100					105					110		
Ala	Ala	His	Met	Gln	Ala	Glu	Gly	Arg	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Thr	Gly
		115					120								
					125										
Asp	Ala	Asp	Gly	Pro	Gly	Gly	Pro	Gly	Ile	Pro	Asp	Gly	Pro	Gly	Gly
	130					135					140				
Asn	Ala	Gly	Gly	Pro	Gly	Glu	Ala	Gly	Ala	Thr	Gly	Gly	Arg	Gly	Pro
145					150					155					160
Arg	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Arg	Ala	Ser	Gly	Pro	Gly	Gly	Gly	Ala	Pro
				165					170					175	
Arg	Gly	Pro	His	Gly	Gly	Ala	Ala	Ser	Gly	Leu	Asn	Gly	Cys	Cys	Arg
			180						185				190		
Cys	Gly	Ala	Arg	Gly	Pro	Glu	Ser	Arg	Leu	Leu	Glu	Phe	Tyr	Leu	Ala
		195					200					205			
Met	Pro	Phe	Ala	Thr	Pro	Met	Glu	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	Arg	Ser	Leu
	210					215						220			
Ala	Gln	Asp	Ala	Pro	Pro	Leu	Pro	Val	Pro	Gly	Val	Leu	Leu	Lys	Glu
225					230					235					240

Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp
245 250 255
His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser
260 265 270
Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln
275 280 285
Pro Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu
290 295 300

Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu
305 310 315 320

Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro
325 330 335
Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile
340 345 350
Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser
355 360 365
Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu
370 375 380

Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His
385 390 395 400

His His His

<210> 76
<211> 981
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 76
atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aatgaaatc agacaaaatc 60
attattgtc accgtggtgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
cgttttagtgg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaattc 240
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagtttag aatgacaga aaactttgaa accgcggccg cacatatggg tgcgcgtcgt 360
ccgatagcc gtcgtctgga gctgcataat accatgccgt ttagcagccc aatggaagct 420

gagctggtgc gtcgtattct gtctcgtgac gcagcaccgc tgccacgtcc ggggtgcggtt 480
ctgaaagatt ttaccgtgag cggcaacctg ctgtttattc gtctgaccgc ggcagatcat 540
cgtaagctgc aactgagcat tagcagctgc ctgcaacagc tgtctctgct gatgtggatt 600
accagtgct tttcgccgtt gtttctggct caggcgccgt ctggtcagcg tcgtggtggt 660
gccccgtggc cggaatctcg tctgctggaa ttttatctgg ccatgccgtt cgcgacgccg 720
atggaagcag agctggcccg tcgcagcctg gctcaggatg caccgccgt gcccgttccg 780
ggcgtgctgc tgaagaatt tacggttagc ggtaacattc tgaccatccg tctgaccgca 840
gcgaccacc

gccaaactgca actgtctatc agctcttgcc tgcaacaact gtcgttatta 900
atgtggatca ctcaatgttt ttaccagta ttctggccc aaccgccgag cggccaacgt 960
gtcaccacc accaccacca c 981

<210> 77
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 77

```

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

Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
65          70          75          80
Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
          85          90          95
Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Ala
          100          105          110
Ala Ala His Met Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu
          115          120

          125
His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg
          130          135          140
Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val
          145          150          155          160

Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr
          165          170          175
Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln
          180          185          190
Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe
          195          200          205
Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly Pro
          210          215          220

Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro
          225          230          235          240

Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro
          245          250          255
Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn
          260          265          270
Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu
          275          280          285
Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr
          290          295          300

Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg
          305          310          315          320
    
```

Arg His His His His His His
325

<210> 78
<211> 1212
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 78
atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
attattgctc accgtgggtc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
cgttttagtg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaatc 240
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accgcggccg cacatatgca ggcggaaggc 360
cgtggtactg gcggtagcac cggcgatgca gatggtccgg gcggtccggg tattccggat 420

ggtccgggtg gtaatgcagg tgggtccagg gaagcagggt cgactggcgg tcgtgggtcca 480
cgcggtgcag gtgcagcgcg tgcacttggg ccagggtggc gtgcgcgcgc tggcccgcat 540
ggtggtgcag ctagtgcgca agatgggtctg tgcccgtgtg gtgcgcgtcg tccggatagc 600
cgtctgctgg agctgcatat taccatgccg tttagcagcc caatggaagc tgagctggtg 660
cgctgtattc tgtctctgta cgcagcaccg ctgccacgtc cgggtgctgg tctgaaagat 720
tttaccgtga gcggcaacct gctgtttatt cgtctgaccg cggcagatca tcgtcagctg 780
caactgagca ttagcagctg cctgcaacag ctgtctctgc tgatgtggat taccagctgc 840
tttctgccgg
tgtttctggc tcaggcgccg tctggtcagc gtcgtggtgg tgcccgtggc 900
ccggaatctc gtcgtctgga attttatctg gccatgccgt tcgcgacgcc gatggaagca 960
gagctggccc gtgcagcct ggctcaggat gcaccgccgc tgccggttcc gggcgtgctg 1020
ctgaaagaat ttacggttag cggtaacatt ctgaccatcc gtctgaccgc agcggaccac 1080
cgccaactgc aactgtctat cagctcttgc ctgcaacaac tgtcgttatt aatgtggatc 1140
actcaatgtt ttttaccagt attcctggcc caaccgccga gcggccaacg tcgtcaccac 1200
caccaccac ac 1212

<210> 79
<211> 404
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 79
Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
1 5 10 15
Ser Asp Lys Ile Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro
20 25 30
Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp
35 40 45
Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val

50 55 60
Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
65 70 75 80
Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr

85 90 95
 Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Ala
 100 105 110
 Ala Ala His Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly
 Gly Ser Thr Gly
 115 120 125
 Asp Ala Asp Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly
 130 135 140
 Asn Ala Gly Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro
 145 150 155 160

 Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro
 165 170 175
 Arg Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro
 180 185 190
 Cys Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr
 195 200 205
 Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu
 210 215 220

 Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp
 225 230 235 240

 Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp
 245 250 255
 His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser
 260 265 270
 Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln
 275 280 285
 Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg
 290 295 300

 Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala
 305 310 315 320

 Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val
 325 330 335
 Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr
 340 345 350
 Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser
 355 360 365
 Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe
 370 375 380

 Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His
 385 390 395 400

 His His His His

<210> 80
 <211> 918
 <212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 80

atgggccaac atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcggccatat cgacgacgac 60
gacaagcata tgcaggcgga aggccgtggt actggcggtg gcaccggcga tgcagatggt 120
ccgggcggtc cgggtattcc ggatgggtcc ggtggtaatg cagggtgtcc aggtgaagca 180
ggtgcgactg gcggtcgtgg tccacgcggt gcaggtgcag cgcgtgcatc tgggtccaggt 240
ggcgggtgcgc cgcgtggccc gcatgggtgt gcagctagtgc cgcaagatgg tcgttgcccc 300
tgtgggtgcgc gtcgtccgga tagccgtctg ctggagctgc atattacat gccgtttagc 360
agcccaatgg aagctgagct ggtgcgtcgt attctgtctc gtgacgcagc accgctgcca 420

cgctccgggtg cggttctgaa agattttacc gtgagcggca acctgctgtt tattcgtctg 480
accgcgccag atcatcgtca gctgcaactg agcattagca gctgcctgca acagctgtct 540
ctgctgatgt ggattacca gtgctttctg ccggtgtttc tggctcaggc gccgtctggt 600
cagcgtcgtg gtggtgcccc tggcccgga tctcgtctgc tggaaattta tctggccatg 660
ccgttcgca cgcgatgga agcagagctg gcccgctgca gcctggtcga ggatgcaccg 720
ccgctgccgg ttccggcgct gctgctgaaa gaatttacgg ttagcggtaa cattctgacc 780
atccgtctga ccgacgga ccaccgcaa ctgcaactgt ctatcagctc ttgcctgcaa 840
caactgtcgt

tattaatgtg gatcaactca tgttttttac cagtattcct ggcccaaccg 900

ccgagcggcc aacgtcgt

918

<210> 81

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 81

Met Gly His His His His His His His His His Ser Ser Gly His
1 5 10 15

Ile Asp Asp Asp Asp Lys His Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly
20 25 30

Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp
35 40 45

Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly
50 55 60

Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly
65 70 75 80

Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp
85 90 95

Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu
100 105 110

Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val
115 120

125

Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala
130 135 140

Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu
145 150 155 160

Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu
165 170 175

Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val

180 185 190
 Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly
 195 200 205
 Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr
 210 215 220

 Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro
 225 230 235 240

 Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly
 245 250 255
 Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln
 260 265 270
 Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile
 275 280 285
 Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln
 290 295 300

 Arg Arg
 305

<210> 82
 <211> 684
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 82
 atgggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcggccatat cgacgacgac 60
 gacaagcata tgggtgacg tgggtccgaa agccgtctgc tgggaatttta tctggccatg 120
 ccgtttgcga ccccgatgga agcgggaactg gcccgctcgt gcctggctca agatgcaccg 180
 ccgctgccgg ttccgggcgt gctgctgaaa gaatttaccg tgagcggcaa cattctgacc 240
 attcgtctga cggcggcaga ccatcgtcag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 300
 cagctgtctc tgctgatgtg gattacccag tgctttctgc cgggtgttct ggcccagccg 360
 ccgtctggtc aacgtgggtg gcgcgctcgt ccggattctc gcctgctgga actgcatatt 420

 accatgccgt tcagctctcc aatggaggcc gaattagtgc gtcgcattct gagccgtgat 480
 gcggcaccgc tgcgcgtcc aggtgcggtt ctgaaagact tcaccgtatc tggcaacctg 540
 ctgtttatcc gtctgaccgc agcggaccac cgccaattac aattatctat cagctcttgt 600
 ttacaacaac tgtcgtgtt aatgtggatc actcaatgtt tcctgccagt attcctggct 660
 caggccccga gcggtcagcg tcgt 684

<210> 83
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 83
 Met Gly His His His His His His His His His Ser Ser Gly His
 1 5 10 15
 Ile Asp Asp Asp Lys His Met Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg
 20 25 30
 Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala

35 40 45
Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val
50 55 60

Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr
65 70 75 80
Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser
85 90 95
Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe
100 105 110
Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala
115 120

125
Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe
130 135 140
Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp
145 150 155 160

Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val
165 170 175
Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
180 185 190
Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
195 200 205
Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser
210 215 220

Gly Gln Arg Arg
225

<210> 84
<211> 915
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 84
atgggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcggccatat cgacgacgac 60
gacaagcata tgcaggcgga aggcctggc accggtggta gcaccggcga tgcggatggt 120
ccggcggtc cgggtattcc ggacgggcct ggtggtaatg cgggtgggcc aggtgaagcg 180
ggtgcgaccg gtggtcgtgg tccgcggggg gcaggcgcag cacgtgcac tggtcgggt 240
ggtggtgcac cgcgcgggcc gcatggtggt gcggcgagcg gcctgaatgg ttgctgccgt 300
tgcggtgcgc gtggtccgga aagcgtctg ctggaatctt atctggccat gccgtttgcg 360
accccgatgg aagcggaact ggcccgctct agcctggctc aagatgcacc gccgctgccg 420

gttccgggcg tgctgctgaa agaatttacc gtgagcggca acattctgac cattcgtctg 480
acggcggcag accatcgtca gctgcaactg agcattagca gctgcctgca acagctgtct 540
ctgctgatgt ggattacca gtgctttctg ccggtgtttc tggcccagcc gccgtctggt 600
caacgtggtg gcgcgcgtcg tccggattct cgctgctgg aactgcatat taccatgccg 660
ttcagctctc caatggaggc cgaattatg cgtcgcatc tgagccgtga tgcggcaccg 720
ctgccgcgtc caggtgcggt tctgaagac ttaccgtat ctggcaacct gctgtttatc 780
cgtctgaccg cagcggacca ccgcaatta caattatcta tcagctcttg ttacaacaa 840
ctgtcgtgt
taatgtgat cactcaatgt ttctgccag tattctggc tcaggccccg 900

agcggtcagc gtcgt

915

<210> 85
<211> 305
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 85
Met Gly His His His His His His His His His His Ser Ser Gly His
1 5 10 15
Ile Asp Asp Asp Asp Lys His Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly
20 25 30

Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp
35 40 45
Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly
50 55 60
Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly
65 70 75 80
Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn
85 90 95

Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu
100 105 110
Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala
115 120 125
Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val
130 135 140
Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu
145 150 155

160
Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu
165 170 175
Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val
180 185 190
Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg Arg Pro
195 200 205
Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro
210 215 220

Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro
225 230 235 240

Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn
245 250 255
Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu
260 265 270
Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr
275 280 285
Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg
290 295 300

Arg

305

<210> 86
<211> 687
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 86
atgggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gggccatat cgacgacgac 60
gacaagcata tgggtgcgcg tcgtccggat agccgtctgc tggagctgca tattaccatg 120
ccgttttagca gccaatgga agctgagctg gtgcgtcgta ttctgtctcg tgacgcagca 180
ccgctgccac gtccgggtgc ggttttgaaa gatattaccg tgagcggcaa cctgctgttt 240
attcgtctga ccgcggcaga tcatcgtcag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 300
cagctgtctc tgctgatgtg gattaccag tgctttctgc cgggttttct ggctcaggcg 360
ccgtctggtc agcgtcgtgg tgggtccccg ggcccgaat ctctctgct ggaattttat 420

ctggccatgc cgttcgcgac gccgatggaa gcagagctgg cccgtcgcag cctggctcag 480
gatgcaccgc cgtgcgggt tccggcgctg ctgctgaaag aattacggt tagcggtaac 540
attctgacca tccgtctgac cgcagcggac caccgccaac tgcaactgtc tatcagctct 600
tgcttgaac aactgtcgtt attaattgtg atcactcaat gtttttacc agtattcctg 660
gcccaccgc cgagcggcca acgtcgt 687

<210> 87
<211> 229
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 87
Met Gly His His His His His His His His His Ser Ser Gly His
1 5 10 15
Ile Asp Asp Asp Lys His Met Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg
20 25 30
Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala
35 40 45
Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg
50 55 60

Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe
65 70 75 80
Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser
85 90 95
Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe
100 105 110
Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly
115 120

125
Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro
130 135 140
Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln
145 150 155 160

Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr
165 170 175
Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg
180 185 190
Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu
195 200 205
Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro
210 215 220

Ser Gly Gln Arg Arg
225

<210> 88
<211> 1197
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 88
atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60
attattgctc accgtgggtc tagcgggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
cgttttagtg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaattc 240
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagttag aaatgacaga aaactttgaa acccagcgcg aaggccgtgg tactggcggg 360
agcaccggcg atgcagatgg tccgggcggg cgggtattc cggatggtcc gggtggtaat 420

gcagggtggc cagggaagc aggtgcgact ggccggtcgtg gtccacgcgg tgcagggtgca 480
gcgcgtgcat ctggtccagg tggcgggtcg cgcgtggcc cgcattggtg tgcagctagt 540
gcgcaagatg gtcgttgccc gtgtggtgcg cgtcgtccgg atagccgtct gctggagctg 600
catattacca tgccgtttag cagcccaatg gaagctgagc tgggtgcgtc tattctgtct 660
cgtgacgcag caccgctgcc acgtccgggt gcggttctga aagattttac cgtgagcggc 720
aacctgctgt ttattcgtct gaccgcggca gatcatcgtc agctgcaact gagcattagc 780
agctgcctgc aacagctgtc tctgctgatg tggattaccc agtgccttct gccggtgttt 840
ctggctcagg
cgccgtctgg tcagcgtcgt ggtggtgccc gtggcccga atctcgtctg 900
ctggaatttt atctggccat gccgttcgcg acgccgatgg aagcagagct ggcccgtcgc 960
agcctggctc aggatgcacc gccgtgccc gttccggcg tgcgtctgaa agaattttac 1020
gttagcggta acattctgac catcgtctg accgcagcgg accaccgcca actgcaactg 1080
tctatcagct cttgctgca acaactgtcg ttattaatgt ggatcactca atgtttttta 1140
ccagtattcc tggcccaacc gccgagcggc caacgtcgtc accaccacca ccaccac 1197

<210> 89
<211> 399
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 89
Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
1 5 10 15
Ser Asp Lys Ile Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro
20 25 30
Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp

35 40 45
 Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
 50 55 60
 Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
 65 70 75 80
 Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Gln
 100 105 110
 Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro
 115 120
 125
 Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro
 130 135 140
 Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala
 145 150 155 160
 Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly
 165 170 175
 Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala Arg Arg
 180 185 190
 Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser
 195 200 205
 Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala
 210 215 220
 Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly
 225 230 235 240
 Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln
 245 250 255
 Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile
 260 265 270
 Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln
 275 280 285
 Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr
 290 295 300
 Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg
 305 310 315 320
 Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu
 325 330 335
 Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala
 340 345 350
 Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln
 355 360 365
 Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu
 370 375 380
 Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His His His His
 385 390 395

<210> 90
 <211> 1194
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 90
 atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aatgaaatc agacaaaatc 60
 attattgtc accgtggtgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
 ctgtcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180
 cgtttagtgg ttattcacga tcacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaattc 240
 ccacatcgtc atcgtaaaga tggcggttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
 caaagtttag aaatgacaga aaactttgaa acccaggcgg aaggccgtgg caccggtggt 360
 agcacccggc atcgcgatgg tccgggaggc cgggtattc cggacgggcc tggtagtaat 420

 gcgggtgggc caggatgaagc ggggtgcgacc ggtggctcgtg gtccgcgggg ggcaggcgcga 480
 gcacgtgcat ctggtccggg tggtagtgca ccgcgcgggc cgcatggtgg tgcggcgagc 540
 ggcctgaatg gttgctgccg ttgcgggtgcg cgtgggtccgg aaagccgtct gctggaattt 600
 tatctggcca tgcggtttgc gaccccgatg gaagcgggaa tggcccgctc tagcctggct 660
 caagatgcac cgccgctgcc ggttccgggc gtgctgctga aagaatttac cgtgagcggc 720
 aacattctga ccattcgtct gacggcggca gaccatcgtc agctgcaact gagcattagc 780
 agctgcctgc aacagctgct tctgctgatg tggattaccc agtgctttct gccggtgttt 840
 ctggcccagc
 cgccgtctgg tcaactggtt ggcgcgcgtc gtccggattc tgcctgctg 900
 gaactgcata ttaccatgcc gttcagctct ccaatggagg ccgaattagt gcgtcgcatt 960
 ctgagccgtg atcgggcacc gctgccgctt ccaggtgcgg ttctgaaaga cttaccgta 1020
 tctggcaacc tctgtttat ccgtctgacc gcagcggacc accgccaatt acaattatct 1080
 atcagctctt gtttacaaca actgtcgtg ttaatgtgga tcaactaatg tttcctgcca 1140
 gtattcctgg ctacggcccc gagcggctcag cgtcgtcacc accaccacca ccac 1194

<210> 91
 <211> 398
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 91
 Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys
 1 5 10 15
 Ser Asp Lys Ile Ile Ile Ala His Arg Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Pro
 20 25 30
 Glu His Thr Leu Glu Ser Lys Ala Leu Ala Phe Ala Gln Gln Ala Asp
 35 40 45
 Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
 50 55 60

 Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
 65 70 75 80
 Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Gln
 100 105 110
 Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro
 115 120

125

Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro
 130 135 140
 Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala
 145 150 155 160

Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly
 165 170 175
 Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala Arg Gly
 180 185 190
 Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr
 195 200 205
 Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro
 210 215 220

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

Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln
 245 250 255
 Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile
 260 265 270
 Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln
 275 280 285
 Arg Gly Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile
 290 295 300

Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile
 305 310 315 320

Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys
 325 330 335
 Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala
 340 345 350
 Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu
 355 360 365
 Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala
 370 375 380

Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His His His His His
 385 390 395

<210> 92
 <211> 867
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 92
 atgcatcatc atcatcatca ccaggcggaa ggccgtggta ctggcggtag caccggcgat 60
 gcagatggtc cgggcgggtcc ggggtattccg gatgggtccgg gtggtaatgc aggtggtcca 120
 ggtgaagcag gtgcgactgg cggtcgtggt ccacgcggtg caggtgcagc gcgtgcatct 180
 ggtccaggtg gcggtgcgcc gcgtggcccg catgggtggtg cagctagtgc gcaagatggt 240
 cggttccccg gtggtgcgcg tcgtccggat agccgtctgc tggagctgca tattaccatg 300
 ccgttttagca gcccaatgga agctgagctg gtgcgtcgta ttctgtctcg tgacgcagca 360

ccgctgccac gtccgggtgc gggtctgaaa gatattaccg tgagcggcaa cctgctgttt 420
 attcgtctga ccgcggcaga tcatcgtcag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 480
 cagctgtctc tgctgatgtg gattacccag tgctttctgc cgggtgttct ggctcaggcg 540
 ccgctctggtc agcgtcgtgg tgggtcccgt ggcccggaaat ctgctctgct ggaattttat 600
 ctggccatgc cgttcgcgac gccgatggaa gcagagctgg cccgtcgcag cctggctcag 660
 gatgcaccgc cgtgccggt tccgggcgtg ctgctgaaag aatttacggt tagcggtaac 720
 attctgacca tccgtctgac cgcagcggac caccgccaac tgcaactgtc tatcagctct 780
 tgcctgcaac aactgtcgtt attaagtgg atcactcaat gtttttacc agtattcctg 840
 gcccaaccgc
 cgagcggcca acgtcgt 867

<210> 93
 <211> 289
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 93
 Met His His His His His His Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly
 20 25 30
 Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly
 35 40 45
 Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly
 50 55 60
 Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly
 65 70 75 80
 Arg Cys Pro Cys Gly Ala Arg Arg Pro Asp Ser Arg
 Leu Leu Glu Leu
 85 90 95
 His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg
 100 105 110
 Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val
 115 120 125
 Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr
 130 135 140
 Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln
 Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln
 145 150 155 160
 Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe
 165 170 175
 Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg Gly Gly Ala Arg Gly Pro
 180 185 190
 Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro
 195 200 205
 Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro
 210 215 220
 Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn
 225 230 235 240

Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu
 245 250 255
 Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr
 260 265 270
 Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg
 275 280 285
 Arg

<210> 94
 <211> 633
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 94
 atgcatcatc atcatcatca cggtagcggt ggtccggaaa gccgtctgct ggaattttat 60
 ctggccatgc cgtttgcgac cccgatggaa gcggaactgg cccgtcgtag cctggctcaa 120
 gatgcaccgc cgtgcccgtt tccgggcgtg ctgctgaaag aatttaccgt gagcggcaac 180
 attctgacca ttctgtctgac ggccgcagac catcgtcagc tgcaactgag cattagcagc 240
 tgcttgcaac agctgtctct gctgatgtgg attaccagct gctttctgcc ggtgtttctg 300
 gcccagccgc cgtctggta acgtgggtggc gcgcgtcgtc cggattctcg cctgctggaa 360
 ctgcatatta ccatgccgtt cagctctcca atggaggccg aattagtgcg tcgcattctg 420
 agccgtgatg cggcaccgct gccgcgtcca ggtgcggttc tgaaagactt caccgtatct 480
 ggcaacctgc tgtttatccg tctgaccgca gcggaccacc gccaattaca attatctatc 540
 agctcttggt tacaacaact gtcgtgttta atgtggatca ctcaatgttt cctgccagta 600
 ttcctggctc aggccccgag cggtcagcgt cgt 633

<210> 95
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 95
 Met His His His His His His Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu
 1 5 10 15
 Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu
 20 25 30
 Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro
 35 40 45
 Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile
 50 55 60
 Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser
 65 70 75 80
 Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu
 85 90 95
 Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg
 100 105 110
 Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser
 115 120
 125

Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala
 130 135 140
 Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu
 165 170 175
 Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp
 180 185 190
 Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly
 195 200 205
 Gln Arg Arg
 210

<210> 96
 <211> 864
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 96
 atgcatcatc atcatcatca ccaggcggaa ggccgtggca ccggtggttag caccggcgat 60
 gcggatggtc cgggcgggtcc gggatttccg gacgggcctg gtggtaatgc ggggtgggcca 120
 ggtgaagcgg gtgcgaccgg tggctcgtgtt ccgcgggggg caggcgcagc acgtgcatct 180
 ggtccgggtg gtggtgcacc gcgcggtccg catggtggtg cggcgcagcgg cctgaatggt 240
 tgctgccgtt gcggtgcgcg tggctccgaa agccgtctgc tgggaatttta tctggccatg 300
 ccgtttgcga ccccgatgga agcgggaactg gcccgctcgt gccctggctca agatgcaccg 360
 ccgctgccgg ttccgggctg gctgctgaaa gaatttaccg tgagcggcaa cattctgacc 420

 attcgtctga cggcggcaga ccatcgtcag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 480
 cagctgtctc tgctgatgtg gattacccag tgctttctgc cgggttttct ggcccagccg 540
 ccgtctggtc aacgtggtgg cgcgcgtcgt ccggattctc gcctgctgga actgcatatt 600
 accatgccgt tcagctctcc aatggaggcc gaattagtgc gtcgcattct gagccgtgat 660
 gcggcaccgc tgcgcgtcc aggtgcggtt ctgaaagact tcaccgtatc tggcaacctg 720
 ctgtttatcc gtctgaccgc agcggaccac cgccaattac aattatctat cagctcttgt 780
 ttacaacaac tctcgtgtt aatgtggatc actcaatgtt tcctgccagt attcctggt 840
 caggccccga
 gcggtcagcg tcgt 864

<210> 97
 <211> 288
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 97
 Met His His His His His His Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly
 20 25 30
 Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly
 35 40 45
 Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly
 50 55 60

Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly
65 70 75 80
Cys Cys Arg Cys Gly Ala Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe
85 90 95
Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg
100 105 110
Arg Ser Leu Ala Gln Asp Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu
115 120
125
Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr
130 135 140
Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln
145 150 155 160

Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe
165 170 175
Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Gly Gly Ala Arg Arg Pro Asp
180 185 190
Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser Pro Met
195 200 205
Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu
210 215 220

Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly Asn Leu
225 230 235 240

Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser
245 250 255
Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln
260 265 270
Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln Arg Arg
275 280 285

<210> 98

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> Protein D-MAGE-A3-His

<400> 98

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

Tyr Leu Glu Gln Asp Leu Ala Met Thr Lys Asp Gly Arg Leu Val Val
65 70 75 80
Ile His Asp His Phe Leu Asp Gly Leu Thr Asp Val Ala Lys Lys Phe
85 90 95
Pro His Arg His Arg Lys Asp Gly Arg Tyr Tyr Val Ile Asp Phe Thr

100 105 110
 Leu Lys Glu Ile Gln Ser Leu Glu Met Thr Glu Asn Phe Glu Thr Met
 115 120
 125
 Asp Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu Glu
 130 135 140
 Ala Arg Gly Glu Ala Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Pro Ala Thr
 145 150 155 160
 Glu Glu Gln Glu Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Val Glu Val Thr
 165 170 175
 Leu Gly Glu Val Pro Ala Ala Glu Ser Pro Asp Pro Pro Gln Ser Pro
 180 185 190
 Gln Gly Ala Ser Ser Leu Pro Thr Thr Met Asn Tyr Pro Leu Trp Ser
 195 200 205
 Gln Ser Tyr Glu Asp Ser Ser Asn Gln Glu Glu Glu Gly Pro Ser Thr
 210 215 220
 Phe Pro Asp Leu Glu Ser Glu Phe Gln Ala Ala Leu Ser Arg Lys Val
 225 230 235 240
 Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu Pro
 245 250 255
 Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln Tyr
 260 265 270
 Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Ser Ser Leu Gln Leu Val
 275 280 285
 Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr Ile
 290 295 300
 Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp Asn
 305 310 315 320
 Gln Ile Met Pro Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Ala Ile Ile
 325 330 335
 Ala Arg Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys Ile Trp Glu Glu Leu
 340 345 350
 Ser Val Leu Glu Val Phe Glu Gly Arg Glu Asp Ser Ile Leu Gly Asp
 355 360 365
 Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu
 370 375 380
 Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu Trp
 385 390 395 400
 Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His His
 405 410 415
 Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu His
 420 425 430
 Glu Trp Val Leu Arg Glu Gly Glu Glu Gly Gly His His His His His
 435 440 445
 His His
 450