



(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.  
벨기예왕국 럭센사르트 (비)-1330 루 드 린스티튜트 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

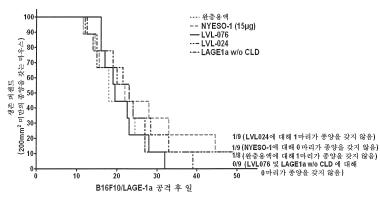
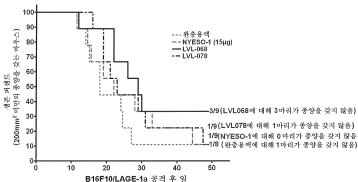
남상선

전체 청구항 수 : 총 29 항

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

**(57) 요 약**

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.

**대 표 도** - 도25

(72) 발명자

**브리차드, 빈센트**

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

**로우아헤드, 자밀라**

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

**마르틴, 테니스**

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

**팔만티에르, 페미 엠.**

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

**리옥스, 클레멘트**

캐나다 에이치7브이 3에스8 케벡 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 이종성 융합 파트너를 추가로 포함하는 융합 단백질.

### 청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 이종성 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 이종성 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, 애쥬번트, 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 에멀젼 비히를 중의 물로 제공되

는 면역원성 조성물.

청구항 25

제 23 항 또는 제 24 항에 있어서, 3D-MPL, QS21 또는 CpG 올리고뉴클레오티드의 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 조성을 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

## 발명의 상세한 설명

## 발명의 개요

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

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.

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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.

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 누클레오티드 서열이 표 4 및 서열 목록에 요약되어 있다.
- <36> 도 18에는 융합 단백질 + 애쥬번트를 이용한 근내 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 + 애쥬번트를 이용한 근내 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> · 이종성 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 +/- 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 +/- 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 +/- 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, 종양 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 이종성 단백질, 예를 들어 혈모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenzae) 타입 B로부터의 단백질 D 또는 이의 단편을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 전술된 폴리펩티드를 엔코딩하는 누클레오티드 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

체예에서, 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-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 문장에 기재된 바와 같은 항원을 포함하는 폴리펩티드가 제공된다. 몇몇 구체예에서, 항원은 종양 거부 항원 LAGE-1a로부터 유래된다. 몇몇 구체예에서, 항원은 종양 거부 항원 LAGE-1b로부터 유래된다. 다른 구체예에서, 예시적 융합 단백질은 이종성 단백질, 예를 들어 혼모필루스 인플루엔자 타입 B로부터의 단백질 D 또는 이의 단편을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 전술된 폴리펩티드를 엔코딩하는 누클레오티드 서열을 포함하는 작제물이 제공된다.

<73> 몇몇 구체예에서, LAGE-1 또는 이의 단편을 포함하는 면역원성 폴리펩티드가 제공되며, 여기서 LAGE-1은 콜라겐 유사 영역을 포함하지 않는다. 다른 것들 중에서, LAGE-1은 부분적으로 트렁케이션되거나 트렁케이션되거나, 하나 이상의 에피토프를 포함하는 LAGE-1의 임의의 단편을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 폴리펩티드는 LAGE-1 폴리펩티드와 NY-ESO-1의 콜라겐 유사 영역의 하이브리드를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 폴리펩티드는 부분적으로 트렁케이션되거나 트렁케이션된 LAGE-1에 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 이종성 항원, 예를 들어, 그램 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 컨쥬게이션될 수 있거나, 재조합 융합 단백질로 발현될 수 있다. 한 구체예에서, 융합 단백질은 재조합 융합 단백질로 발현된다.
- <88> 추가의 이종성 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 이종성 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 이종성 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, 이종성 융합 파트너는 CLytA이다. 한 추가 구체예에서, 이종성 융합 파트너는 WO03/104272호에 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 구체예 각각은 본 발명의 독립적 양태를 나타낸다. 본 발명에 따른 융합 단백질의 작제물의 추가예는 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 면역원성 유도체를 엔코딩하는 누클레오티드 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 누클레오티드 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 문자, 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, 박테리오파아지, 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<sub>2</sub>의 용액(Cohen et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 1973, 69, 2110) 또는 RbCl, MnCl<sub>2</sub>, 아세트산 칼륨 및 글리세롤의 혼합물을 포함하는 용액으로 처리된 후, 3-[N-모르폴리노]-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,  $\Delta$ -8(ch1D-pgl),  $\Delta$ -H1(cro-ch1A), N<sup>+</sup>, 및 c1857(참조: Proc.Natl.Acad.Sci.USA vo182, 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<sup>-</sup> 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 액체 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 $\mu$ g, 바람직하게는 30 내지 300 $\mu$ g의 단백질을 포함할 것이 예상된다.
- <114> 한 양태에서, 본 발명의 융합 단백질을 투여하기 위해 사용되는 액체 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 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 제4,235,877호(Fullerton)에 기재되어 있다.
- <129> 본 발명의 융합 단백질은 본 발명의 백신 제형에서 애쥬번트는 알루미늄 염, 예를 들어, 수산화알루미늄 젤(명반) 또는 알루미늄포스페이트를 포함하나, 칼슘, 철 또는 아연의 염일 수도 있거나, 아실화된 티로신 또는 아실화된 당, 양이온 또는 음이온적으로 유도된 다당류 또는 폴리포스파젠의 불용성 혼탁액일 수 있다. 기타 공지된 애쥬번트는 CpG 함유 올리고누클레오티드를 포함한다. 올리고누클레오티드는 CpG 디누클레오티드가 메틸화되지 않은 것을 특징으로 한다. 이러한 올리고누클레오티드는 널리 공지되어 있고, 예를 들어, WO 96/02555호에 기재되어 있다.
- <130> 본 발명의 제형에서, 애쥬번트 조성물이 우선적으로 TH1 유형의 면역 반응을 유도하는 것이 요망될 수 있다. 한 구체예에서, 예를 들어 모노포스포릴 지질 A, 바람직하게는 3-데-0-아실화된 모노포스포릴 지질 A(3D-MPL)와 알루미늄 염의 조합물을 포함하는 애쥬번트 시스템이 제공된다. CpG 올리고누클레오티드는 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 애쥬번트 조성물, 또는 WO 96/33739호에 기재된 QS21이 콜레스테롤로 켄칭된 덜 반응성인 조성물을 포함하는 조성물이 제공된다. 사용될 수 있는 한 제형은, 예를 들어, 물 중 오일 에멀젼 중에 QS21, 3D-MPL 및 토코페롤을 포함하며, 이는 WO 95/17210호에 기재되어 있다. 본 발명에 사용하기 위한 또 다른 애쥬번트 제형은, 예를 들어, 물 중 오일 에멀젼 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 애쥬번트를 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 웨პ티드의 전달을 고려한다. 폴리펩티드 및 웨პ티드의 전달은 당 분야에 널리 공지된 표준 예방접종 프로토콜에 따라 달성될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 핵산의 전달은 생체외 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 조절성분의 작동가능한 조절하에 존재한다. 다양한 트랜스펙션 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/Ocoll 콜라겐 유사 영역(콜라겐 유사 도메인)을 갖지 않음

<136> PD1/3 단백질 D 처음 1/3

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

<138> 표 1. 융합 단백질 및 이를 엔코딩하는 누클레오티드 서열의 구체예가 제공된다. 각각의 누클레오티드 서열은 내용(subject matter)에 의해 기재되고, 독특한 누클레오티드 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<br>작제물 설명  | 서열 구성 요소    |
|--|--|-------------|
| <b>하이브리드 Coll NY-ESO-1/콜라겐을 갖지 않는 LAGE1a</b> |  |             |
| 1  | 구체예 A – 누클레오티드 서열<br>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 – 누클레오티드 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<br>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<br>번호: | 표 1<br>작제물 설명  | 서열<br>구성 요소 |
|--------------|--|-------------|
|              | LAGE1a   | 182-282aa   |
|              | His-태그   | 283-288aa   |
| 4            | 구체예 B – 아미노산 서열<br>1/3 단백질 D/하이브리드 Coll NY-ESO-1/ His-태그를 갖는 LAGE1a<br>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<br>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 – 누클레오티드 서열-- 1/3 단백질 D/하이브리드 Coll<br>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<br>번호: | 표 1<br>작제물 설명  | 서열<br>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<br>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 – 누클레오티드 서열<br>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   |

| 서열 목록<br>번호: | 표 1<br>작제물 설명  | 서열<br>구성 요소 |
|--------------|--|-------------|
| 10           | 구체예 F – 누클레오티드 서열<br>1/3 단백질 D/하이브리드 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           | 구체예 E – 아미노산 서열<br>하이브리드 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           | 구체예 F – 아미노산 서열<br>1/3 단백질 D/하이브리드 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   |
|              | 하이브리드 콜라겐 LAGE1a/콜라겐을 갖지 않는 NY-ESO-1                                   |             |
| 13           | 구체예 G – 누클레오티드 서열<br>하이브리드 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<br>번호: | 표 1<br>작제물 설명   | 서열<br>구성 요소 |
|--------------|---|-------------|
| 14           | 1/3 단백질 D/하이브리드 Coll LAGE1a/NY-ESO-1 WO coll (코돈<br>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<br>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<br>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   |

| 서열 목록<br>번호:                                | 표 1<br>작제풀 설명  | 서열<br>구성 요소 |
|---|--|-------------|
| 하이브리드 콜라겐 트렁케이션된 LAGE1a/콜라겐을 갖지 않는 NY-ESO-1 |  |             |
| 17  | 하이브리드 Coll 트렁케이션된 LAGE1a/NY-ESO-1 WO coll (코돈<br>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<br>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-태그를 갖는 NY-ESO-1<br>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   |

| 서열 목록<br>번호:   | 표 1<br>작제물 설명  | 서열<br>구성 요소 |
|--|--|-------------|
| 20   | 1/3 단백질 D/하이브리드 Coll 트렁케이션된 LAGE1a/ His-태그를 갖는 NY-ESO-1 WO coll (서열 목록 번호:18에 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' – 누클레오티드 서열<br>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<br>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<br>번호: | 표 1<br>작제물 설명   | 서열<br>구성 요소 |
|--------------|---|-------------|
| 24           | 1/3 단백질 D/하이브리드 LAGE1a/ His-태그를 갖는 NY-ESO-1 WO<br>coll (서열 목록 번호:22에 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   |
|              | <b>His N-말단 하이브리드 NY-ESO-1/콜라겐 및 연속 시스테인 풍부 영역(8aa)을<br/>갖지 않는 LAGE1a</b>     |             |
| 25           | <b>His-엔테로키나아제 부위-NY-ESO-1/LAGE1a (코돈 최적화됨)</b>                               |             |
|              | His-태그 서열   | 1-36bp      |
|              | 엔테로키나아제 부위  | 37-72bp     |
|              | NY-ESO-1  | 73-375bp    |
|              | 링커  | 376-381bp   |
|              | LAGE1a  | 382-684bp   |
|              | 정지  | 685-687bp   |
| 26           | <b>His-엔테로키나아제 부위-NY-ESO-1/LAGE1a (서열 목록 번호:25에<br/>의해 엔코딩됨)</b>              |             |
|              | His-태그 (10 His)   | 1-12aa      |
|              | 엔테로키나아제 부위  | 13-24aa     |
|              | NY-ESO-1  | 25-125aa    |
|              | 링커  | 126-127aa   |
|              | LAGE1a  | 128-228aa   |
| 27           | <b>His-NY-ESO-1/LAGE1a (코돈 최적화됨)</b>  |             |
|              | His-태그 서열   | 1-21bp      |
|              | NY-ESO-1  | 22-324bp    |
|              | 링커  | 325-330bp   |
|              | LAGE1a  | 331-633bp   |
|              | 정지  | 634-636bp   |

| 서열 목록<br>번호: | 표 1<br>작제물 설명  | 서열<br>구성 요소 |
|--------------|--|-------------|
| 28           | His-NY-ESO-1/LAGE1a (서열 목록 번호:26에 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<br>(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<br>(서열 목록 번호:29에 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   |

| 서열 목록<br>번호: | 표 1<br>작제물 설명   | 서열<br>구성 요소 |
|--------------|---|-------------|
| 32           | His-Coll 트령케이션된-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<br>번호:  | 표 1<br>작제물 설명   | 서열<br>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   |
| <b>His-N-말단 하이브리드 LAGE1a/콜라겐 및 연속 시스테인 풍부 영역(8aa)을 갖지<br/>않는 NY-ESO-1</b> |   |             |
| 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<br>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<br>번호: | 표 1<br>작제물 설명   | 서열<br>구성 요소 |
|--------------|---|-------------|
| 40           | <b>His-LAGE1a/NY-ESO-1</b> (서열 목록 번호:39에 의해 엔코딩됨)                           |             |
|              | His-태그 (6 His)  | 1-7aa       |
|              | LAGE1a  | 8-109aa     |
|              | 링커  | 110-111aa   |
|              | NY-ESO-1  | 112-212aa   |
|              | <b>His-N-말단 하이브리드 콜라겐 트렁케이션된 LAGE1a/콜라겐을 갖지 않는 NY-ESO-1</b>                 |             |
| 41           | <b>His-엔테로키나아제 부위-Coll 트렁케이션된-LAGE1a/NY-ESO-1</b><br>(코돈 최적화됨)              |             |
|              | His-태그 서열   | 1-36bp      |
|              | 엔테로키나아제 부위  | 37-72bp     |
|              | NY-ESO-1의 콜라겐 유사 도메인  | 73-141bp    |
|              | LAGE1a  | 142-471bp   |
|              | 링커  | 472-477bp   |
|              | NY-ESO-1  | 478-780bp   |
|              | 정지  | 781-783bp   |
| 42           | <b>His-엔테로키나아제 부위-Coll 트렁케이션된-LAGE1a/NY-ESO-1</b><br>(서열 목록 번호:41에 의해 엔코딩됨) |             |
|              | His-태그 (10 His)   | 1-12aa      |
|              | 엔테로키나아제 부위  | 13-24aa     |
|              | NY-ESO-1의 콜라겐 유사 도메인  | 25-47aa     |
|              | LAGE1a  | 48-157aa    |
|              | 링커  | 158-159aa   |
|              | NY-ESO-1  | 160-260aa   |
| 43           | <b>His-Coll 트렁케이션된-LAGE1a/NY-ESO-1</b> (코돈 최적화됨)                            |             |
|              | His-태그 서열   | 1-21bp      |
|              | NY-ESO-1의 콜라겐 유사 도메인  | 22-90bp     |
|              | LAGE1a  | 91-420bp    |
|              | 링커  | 421-426bp   |
|              | NY-ESO-1  | 427-729bp   |
|              | 정지  | 730-732bp   |

| 서열 목록<br>번호: | 표 1<br>작제물 설명   | 서열<br>구성 요소 |
|--------------|---|-------------|
| 44           | His-Coll 트령 케이션된-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   |

| 서열 목록<br>번호: | 표 1<br>작제물 설명                                    | 서열<br>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   |

<151>

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

&lt;152&gt;

&lt;153&gt;

록 번호:)에 의해 확인되고, 서열 목록에 나열되어 있다.

| 서열 목록<br>번호:              | 표 2.<br>작제물 설명   | 서열<br>구성 요소 |
|---------------------------|--|-------------|
| 부분적으로 트렁케이션된 콜라겐 NY-ESO-1 |  |             |
| <b>50</b>                 | <b>Coll</b> 트렁케이션된 NY-ESO-1 (코돈 최적화됨)                          |             |
|                           | 콜라겐 유사 도메인   | 1-72bp      |
|                           | NY-ESO-1   | 1-399bp     |
|                           | His-태그   | 400-417bp   |
|                           | 정지   | 418-420bp   |
| <b>51</b>                 | <b>His</b> -태그를 갖는 Coll 트렁케이션된 NY-ESO-1 (서열 목록 번호:50에 의해 엔코딩됨) |             |
|                           | 콜라겐 유사 도메인   | 1-24aa      |
|                           | NY-ESO-1   | 1-133aa     |
|                           | His-태그   | 134-139aa   |
| <b>52</b>                 | <b>1/3</b> 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   |

| 서열 목록<br>번호:            | 표 2.<br>작제물 설명  | 서열<br>구성 요소 |
|-------------------------|---|-------------|
| 53                      | 1/3 단백질 D/ His-태그를 갖는 Coll 트렁케이션된 NY-ESO-1 (서열 목록 번호:52에 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   |
| <b>NY-ESO-1 WO coll</b> |   |             |
| 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:54에 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-태그 를 갖는 NY-ESO-1 WO coll (서열 목록 번호:56에 의해 엔코딩됨)    |             |
|                         | MDP 개시 서열   | 1-3aa       |
|                         | 1/3 단백질 D   | 4-111aa     |
|                         | NY-ESO-1  | 112-212aa   |
|                         | His-태그  | 213-218aa   |

&lt;155&gt;

&lt;156&gt;

표 3. 융합 단백질 및 이를 엔코딩하는 누클레오티드 서열의 추가의 예시적 구체예가 제공된다. 각각의 누클레오티드 서열은 내용에 의해 기재되고, 독특한 누클레오티드 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<br>번호:                                       | 표 3<br>설명   | 서열<br>구성 요소 |
|--|---|-------------|
| <b>LAGE-1a 콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 하이브리드 콜라겐 LAGE-1a</b> |   |             |
| <b>59</b>  | <b>하이브리드 Coll LAGE-1a WO coll (코돈 최적화됨)</b>   |             |
|  | NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인   | 1-210bp     |
|  | LAGE-1a   | 211-540bp   |
|  | His-태그  | 541-558bp   |
|  | 정지  | 559-561bp   |
| <b>60</b>  | <b>His-태그를 갖는 하이브리드 Coll LAGE-1a WO coll (서열 목록<br/>번호:59 에 의해 엔코딩됨)</b>            |             |
|  | NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인   | 1-70aa      |
|  | LAGE-1a   | 71-180aa    |
|  | His-태그  | 181-186aa   |
| <b>61</b>  | <b>1/3 단백질 D/ His-태그를 갖는 하이브리드 Coll LAGE-1a WO coll<br/>(코돈 최적화됨)</b>               |             |
|  | 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   |
| <b>62</b>  | <b>1/3 단백질 D/ His-태그를 갖는 하이브리드 Coll LAGE-1a WO coll<br/>(서열 목록 번호:61 에 의해 엔코딩됨)</b> |             |
|  | 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   |

| 서열 목록<br>번호:                                      | 표 3<br>설명   | 서열<br>구성 요소 |
|---|---|-------------|
| <b>콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 하이브리드 콜라겐 트렁케이션된 LAGE-1a</b> |   |             |
| <b>63</b>   | <b>콜라겐 유사 도메인을 갖지 않는 하이브리드 콜라겐 트렁케이션된 LAGE-1a</b>   |             |
|   | NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인   | 1-72bp      |
|   | LAGE-1a   | 73-402bp    |
|   | His-태그  | 403-420bp   |
|   | 정지  | 421-423bp   |
| <b>64</b>   | <b>His-태그를 갖는 하이브리드 Coll 트렁케이션된 LAGE-1a WO coll<br/>(서열 목록 번호:63 에 의해 엔코딩됨)</b>           |             |
|   | NY-ESO-1 의 콜라겐 유사 도메인   | 1-24aa      |
|   | LAGE-1a   | 25-134aa    |
|   | His-태그  | 135-140aa   |
| <b>65</b>   | <b>1/3 단백질 D/His-태그를 갖는 하이브리드 Coll 트렁케이션된 LAGE-1a<br/>WO coll (코돈 최적화됨)</b>               |             |
|   | 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   |
| <b>66</b>   | <b>1/3 단백질 D/His-태그를 갖는 하이브리드 Coll 트렁케이션된 LAGE-1a<br/>WO coll (서열 목록 번호:65 에 의해 엔코딩됨)</b> |             |
|   | 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    |   |             |
| <b>67</b>   | <b>LAGE-1a WO coll (코돈 최적화됨)</b>  |             |
|   | LAGE-1a   | 1-309bp     |
|   | His-태그  | 310-327bp   |
|   | 정지  | 328-330bp   |

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

&lt;159&gt;

&lt;160&gt;

표 4. 실시예에 논의된 융합 단백질 및 이를 엔코딩하는 누클레오티드 서열이 제공된다. 각각의 누클레오티드 서열은 내용에 의해 기재되고, 독특한 누클레오티드 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   | 누클레오티드 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 |

&lt;161&gt;

| 표 4    |             |             |
|--------|-------------|-------------|
| 작제물명   | 누클레오티드 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 |

&lt;162&gt;

&lt;163&gt;

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     |

&lt;166&gt;

### 실시 예

<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 올리고누클레오티드 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 르리아-베르타니(Luria-Bertani)(LB) 브로쓰(BD) + 1%(w/v) 글루코오스(Laboratoire MAT, catalogue number: GR-0101) + 항생제(pET19에 대해 카르베니실린 100  $\mu$ g/ml, pET26에 대해 카나마이신 40  $\mu$ g/ml)에서 성장시켰다. 배양물을 O.D.<sub>600nm</sub>가 약 0.8에 도달할때까지 BLR(DE3) 세포에 대해 37°C에서 인큐베이션시켰다.

<173> 유도

<174> 약 0.8의 O.D.<sub>600nm</sub>에서, 배양물 BLR(DE3)을 1 mM의 이소프로필  $\beta$ -D-1-티오갈락토파라노시드(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

&lt;176&gt; 단백질의 추출 및 정제

&lt;177&gt; 세포를 원심분리에 의해 수거한 후, 물리적 또는 화학적 수단으로 과열시키고, 생성된 미정제 추출물을 관심 폴리펩티드를 분리시키기 위해 유지시켰다.

&lt;178&gt; 정제

&lt;179&gt; 발현된 재조합 단백질을 구아닌 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.

&lt;180&gt; 정제된 융합 단백질의 안정성 시험

&lt;181&gt; 안정성 분석을 37°C에서 수행하고, 단백질을 SDS-PAGE에 의해 평가하였다. 예비 안정성 분석은 주요 문제점을 나타내지 않았다.

&lt;182&gt; 예비 용해화 분석

&lt;183&gt; 단백질의 용해성을 하기 도표에 요약된 바와 같이 평가하였다.

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

&lt;184&gt;

&lt;185&gt; 도표 1. 융합 단백질 용해도. 약어: P-침전; S-침전 없음; NT-시험되지 않음.

&lt;186&gt; 실시예 3: 융합 단백질을 이용한 IM 면역화

&lt;187&gt;

융합 단백질을 하기 기재되는 바와 같이 일련의 근내 면역화 스크리닝 실험을 포함하여, 마우스 모델에서 전임상적으로 평가하였다. 선택된 마우스 모델은 C57BL6 마우스 및 Balb/c 마우스의 교배로부터 발생한 첫번째 세대인 CB6F1이었다. 이러한 마우스는 찰스 리버 래버리토리스, 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.

&lt;188&gt;

스크리닝 #1

&lt;189&gt;

실험 디자인. 76일의 실험에서, LVL076, LVL079, LVL078, LVL068, LVL020, LVL026, LVL024, LVL030의 각각을 평가하기 위해 CB6F1 마우스를 사용하여, 융합 단백질 + 애쥬번트를 이용한 근내 면역화가 이식 종양 세포(B16/NYESO1)를 이용한 피하 공격에 보호를 제공하는지의 여부를 결정하였다. 구체적으로, 마우스를 15 $\mu$ g의 단백질 및 애쥬번트를 포함하는 50 $\mu$ l의 주사액으로 근내 면역화시켰다. 선택된 애쥬번트는 AS15였다. AS15는 QS21, 3D-MPL 및 CpG를 포함하는 리포솜 애쥬번트 제형이다.

&lt;190&gt;

하기 1A 및 1B에 나열된 융합 단백질을 이용하여 실험을 수행하였다. 마우스를 그룹당 15마리의 마우스의 그룹으로 나누었다. 마우스를 하기와 같이 0일에 면역화시키고, 14일에 다시 면역화시켰다:

&lt;191&gt; 실험 1A

· LVL079

· LVL026

· LVL068

· LVL030

실험 1B

· LVL076

· LVL020

· LVL078

· LVL024

대조군

· 항원 완충용액/AS15 완충용액

· 전장 NY-ESO-1

· 콜라겐 유사 도메인(CLD)을 갖지 않는 LAGE-1a

· 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 웹티드 풀(pool)을 이용한 재자극(3개의 3풀)). 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 종반에 종양을 갖지 않았다. LVL068을 투여 받은 마우스 중, 4마리가 연구 종반에 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 블로트로 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<br>보호 | NY-ESO-1 특이적<br>면역성 | LAGE1a 특이적<br>면역성 |
|--------|--------------------|---------------------|-------------------|
| LVL068 | ++                 | ++                  | ++                |
| LVL078 | +                  | ++                  | ++                |
| LVL076 | +                  | ++                  | +                 |
| LVL024 | +                  | ++                  | +                 |
| LVL030 | +                  | ++                  | +                 |
| LVL020 | +                  | +                   | +                 |
| LVL079 | -                  | +                   | +                 |
| LVL026 | -                  | +                   | +                 |

&lt;208&gt;

&lt;209&gt; 도표 2. 특이적 면역성 요약. 약어: (-)-가장 낮은 반응; (+)-중간 반응; (++)-가장 높은 반응.

&lt;210&gt; 스크리닝 #2

&lt;211&gt;

실험 디자인. 105일의 실험에서, LVL076, LVL078, LVL068 및 LVL024의 각각을 평가하기 위해 CB6F1 마우스를 사용하여, 융합 단백질 + 애쥬번트를 이용한 근내 면역화가 B16/NYES01 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  $15\mu\text{g}$ 의 단백질 및  $25\mu\text{l}$ 의 AS15 애쥬번트를 포함하는  $50\mu\text{l}$ 의 주사액으로 근내 면역화시켰다.

<212> 마우스를 그룹당 29마리의 마우스의 그룹으로 나누었다. 마우스를 하기에 따라 0, 14, 28 및 42일에 면역화시켰다:

<213> 실험

<214> · LVL076

<215> · LVL068

<216> · LVL078

<217> · LVL024

<218> 대조군

<219> · 항원 완충용액/AS15 완충용액

<220> · 전장 NY-ESO-1

<221> · 콜라겐 유사 도메인(CLD)을 갖지 않는 LAGE-1a

<222> · MAGE A3

<223> 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 (iii) 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.

<224> 결과

<225> *B16-NYESO1* 종양 공격.

<226> 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.

<227> *B16-LAGE1a* 종양 공격.

<228> 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 | +        | +       | -       | +       |

<229>

<230> **도표 3. B16-LAGE1a 종양 공격에 대한 보호.** 약어: (-)-가장 낮은 반응; (±)-다음으로 낮은 반응; (+)-중간 반응; (++)-가장 높은 반응.

<231> 인간 콜라겐-특이적 면역 반응

<232> 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 면역화된 마우스로부터 접종 후 14일에 혈청을 수집하고 풀링(pooling)하였다. 상기 7개의 혈청 풀 각각, 뿐만 아니라 mAb 항-인간 콜라겐 I을 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 나타내지 않음)를 수행하였고; 마우스 항-인간 콜라겐 III 또는 마우스 항-인간 콜라겐 VI 항체 생성이 검출되지 않았다.

<233> 실시예 4: 정치한 작제물

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 hist태그와 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 면역화 후) 또는 B16/LAGE-1a 종양 세포(4회의 면역화 후)를 이용한 피하 공격에 대해 융합 단백질 + 애쥬번트를 이용한 근내 면역화를 연구하였다. 구체적으로, 마우스를 15 $\mu$ g의 단백질 및 25 $\mu$ l의 AS15 애쥬번트를 포함하는 50 $\mu$ l의 주사액으로 근내 면역화시켰다.

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

<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 (iii) 인간 콜라겐에 대해 혈청을 채취하고, 항체 반응을 측정할 수 있다.

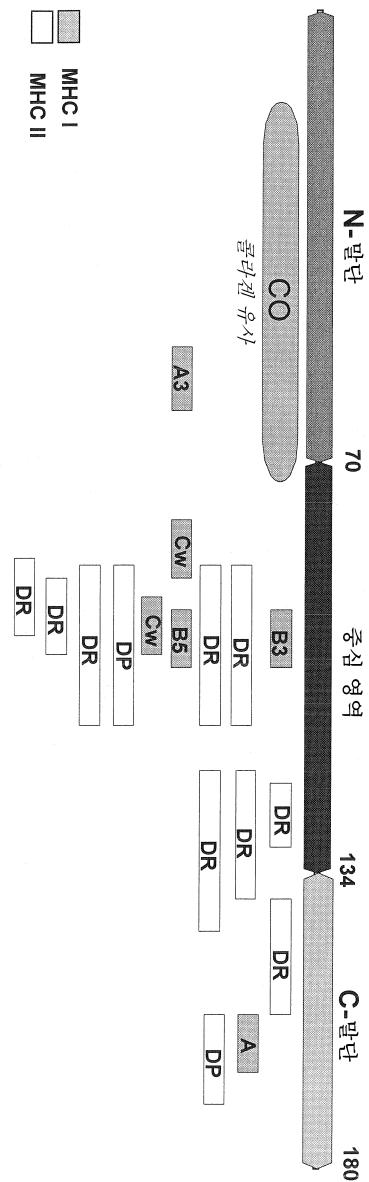
<256> 전술된 실시예는 예시로 제공되었으며, 이로 제한하려는 것은 아니다.

<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.

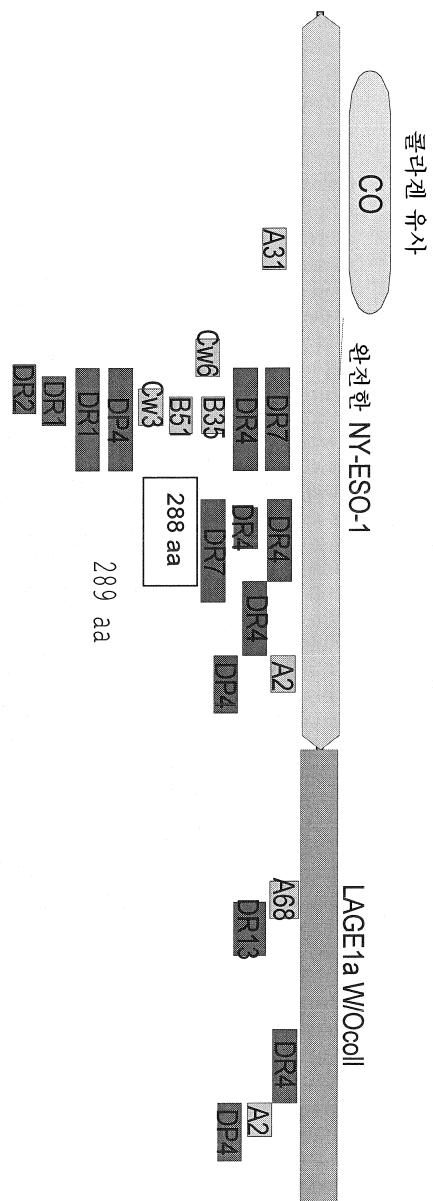
<258> 단위, 접두사 및 기호는 이의 SI 승인된 형태로 표시될 수 있다. 달리 지시되지 않는 경우, 핵산은 5'에서 3' 방향으로 좌측에서 우측으로 기재되며; 아미노산 서열은 아미노에서 카르복시 방향으로 좌측에서 우측으로 각각 기재된다. 숫자 범위는 상기 범위를 규정하는 수를 포함한다. 아미노산은 이의 통상적으로 공지된 3개 문자의 기호, 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명법 위원회에 권고된 1개 문자의 기호로 본원에 언급될 수 있다. 마찬가지로, 누클레오티드는 이의 통상적으로 인정된 1개 문자의 코드로 언급될 수 있다. 상기 정의된 용어는 전체적으로 명세서를 참조로 하여 더욱 충분히 규정된다.

도면

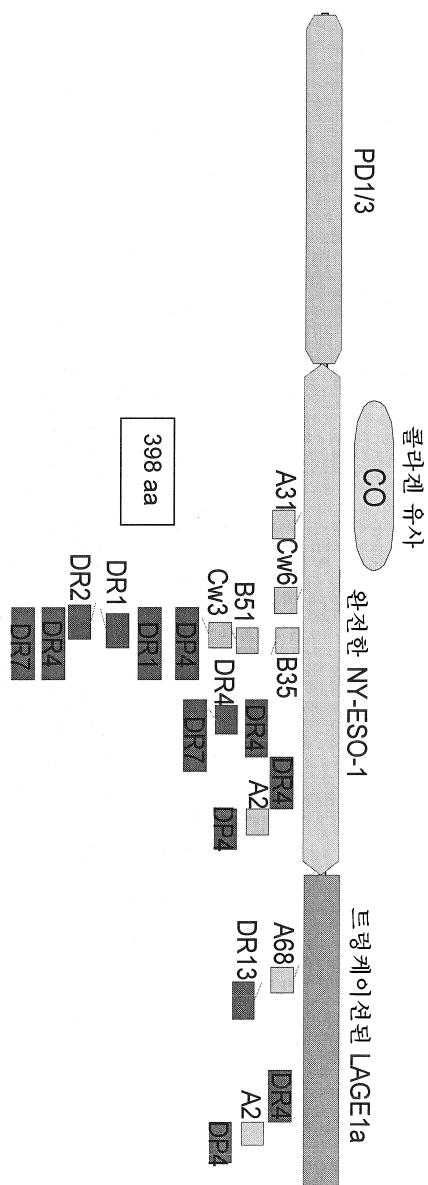
도면1



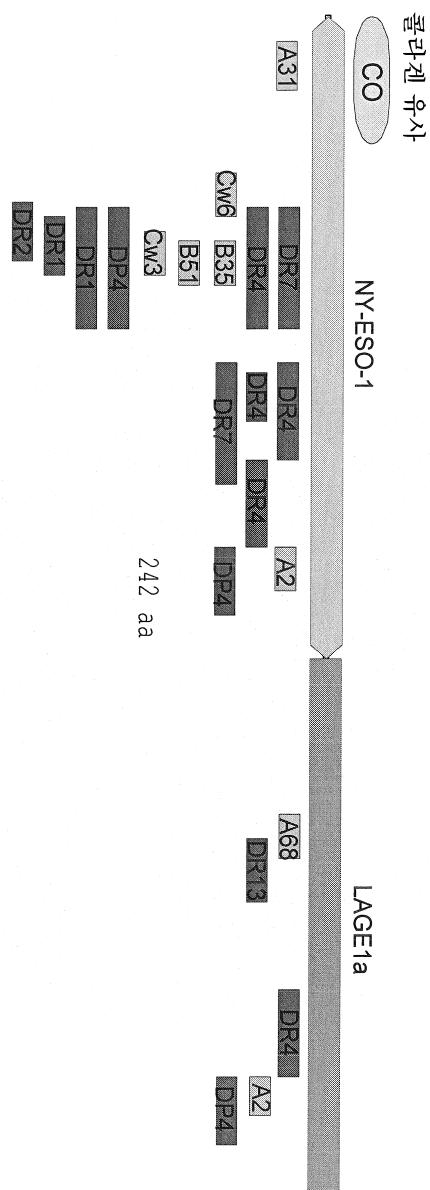
## 도면2



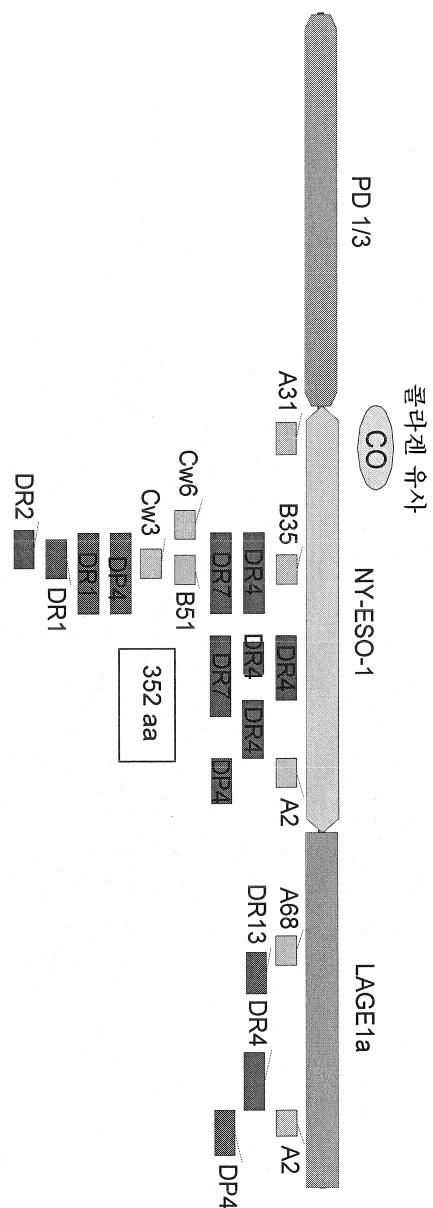
도면3



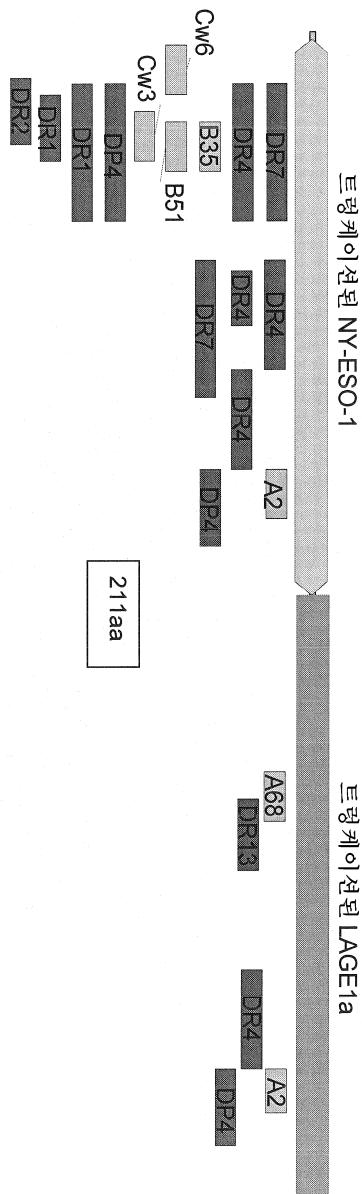
도면4



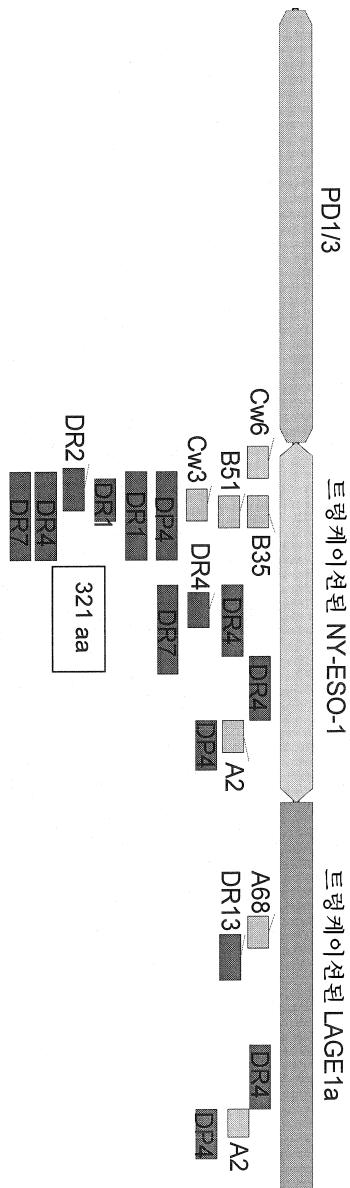
도면5



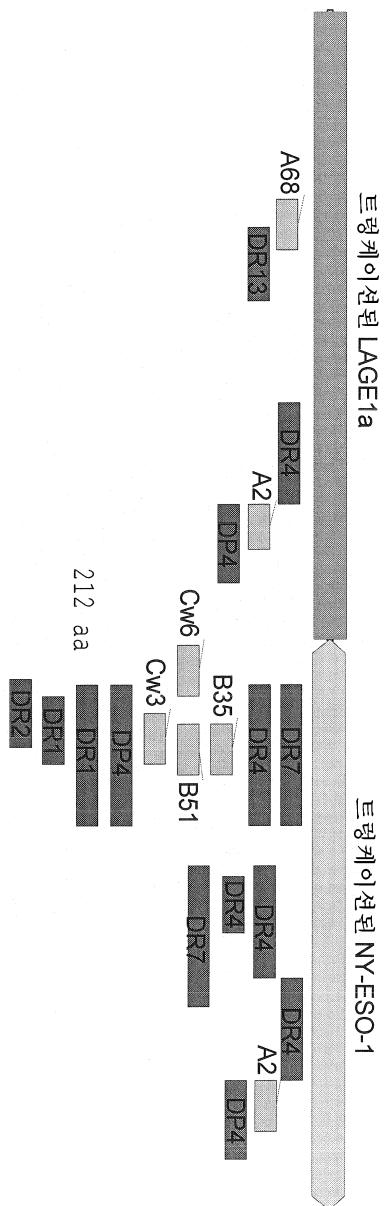
도면6



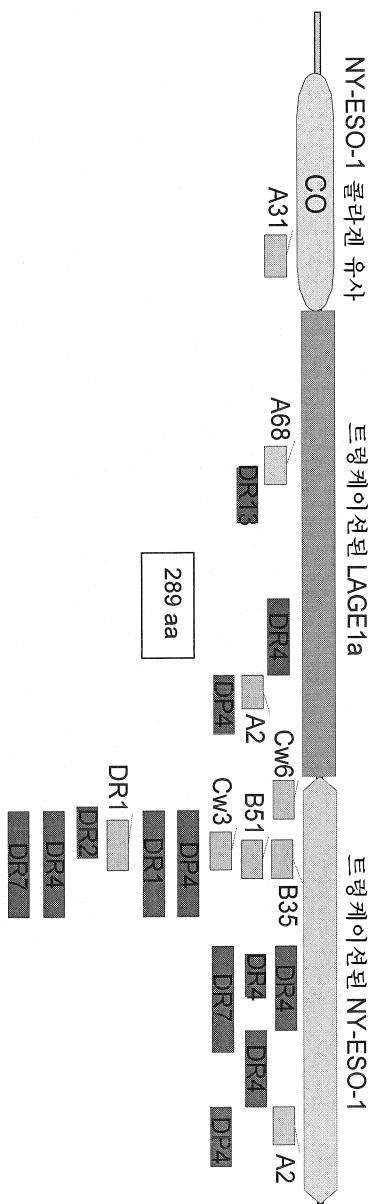
도면7

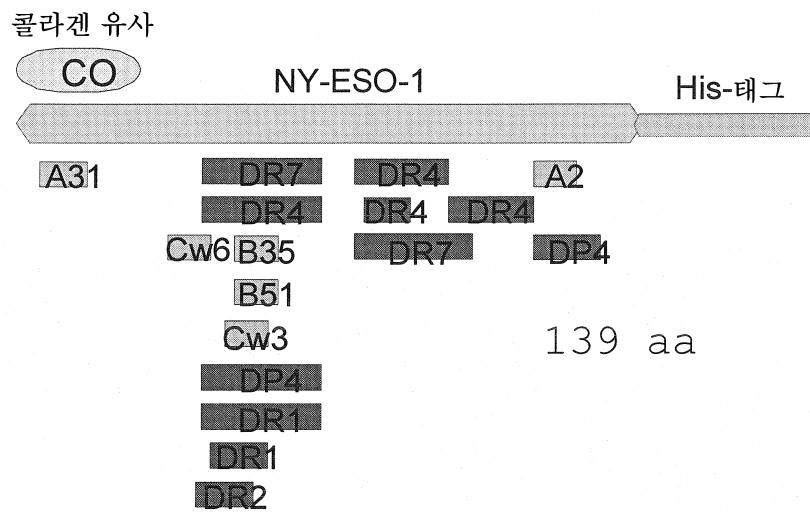
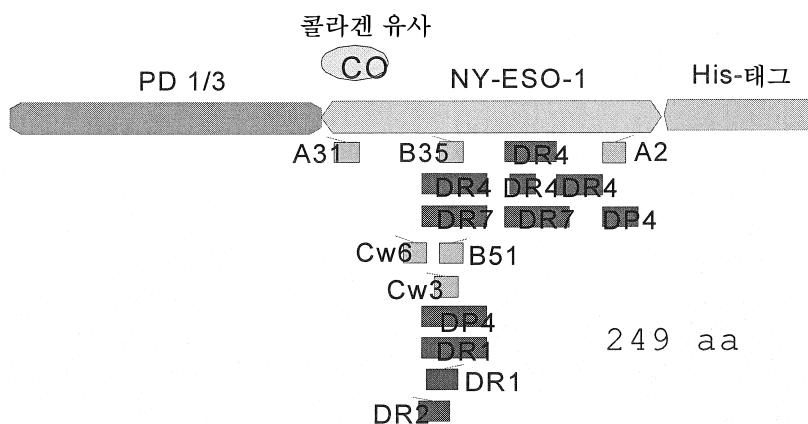
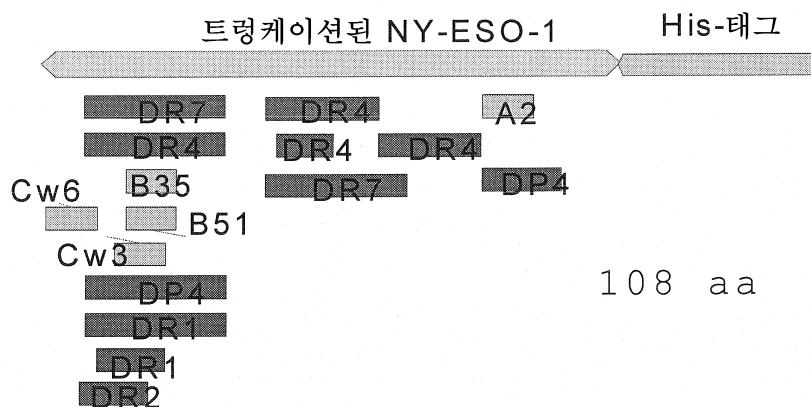


도면8

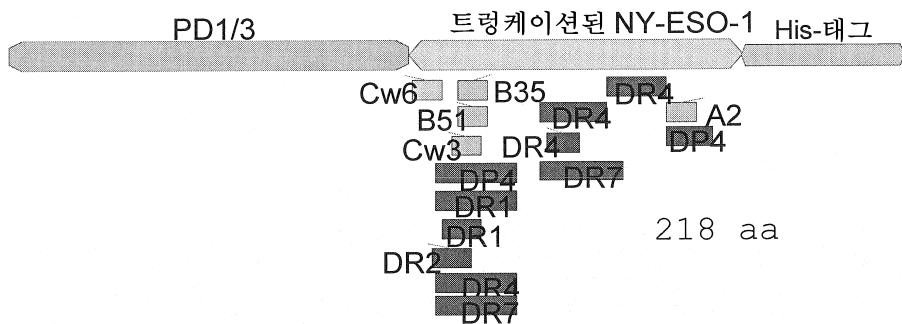


도면9

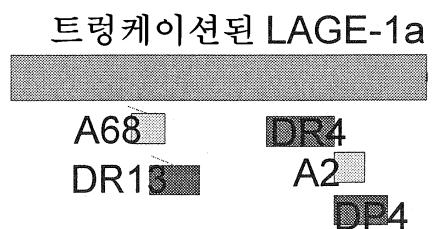


**도면10****도면11****도면12**

## 도면13

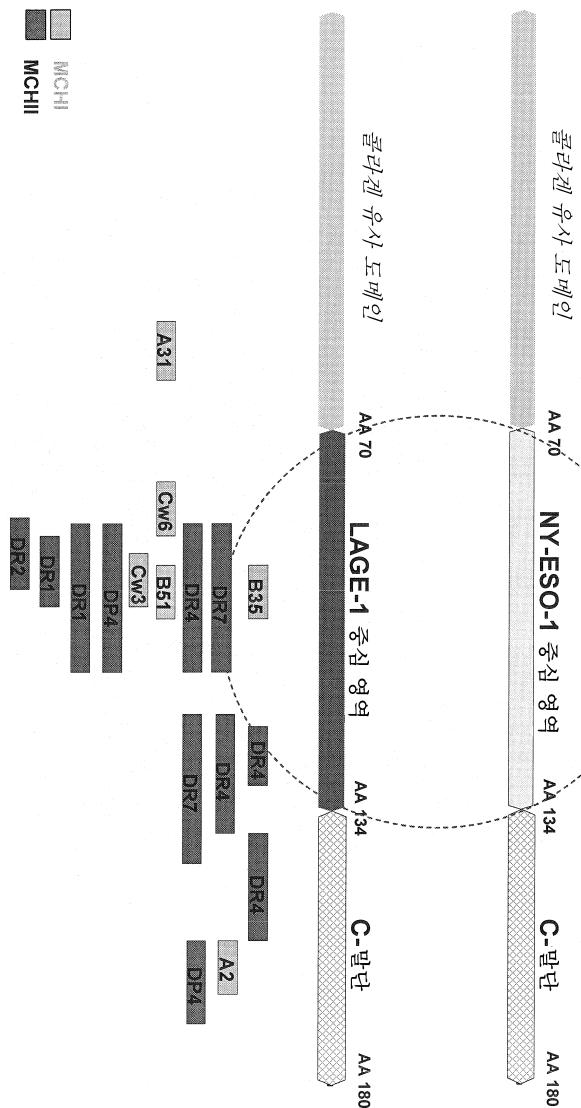


도면14

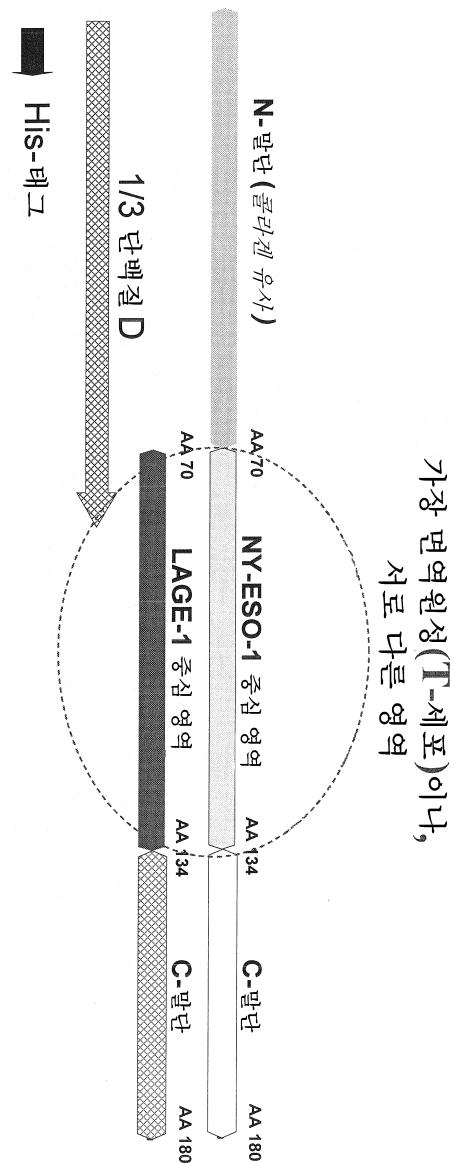


## 도면15

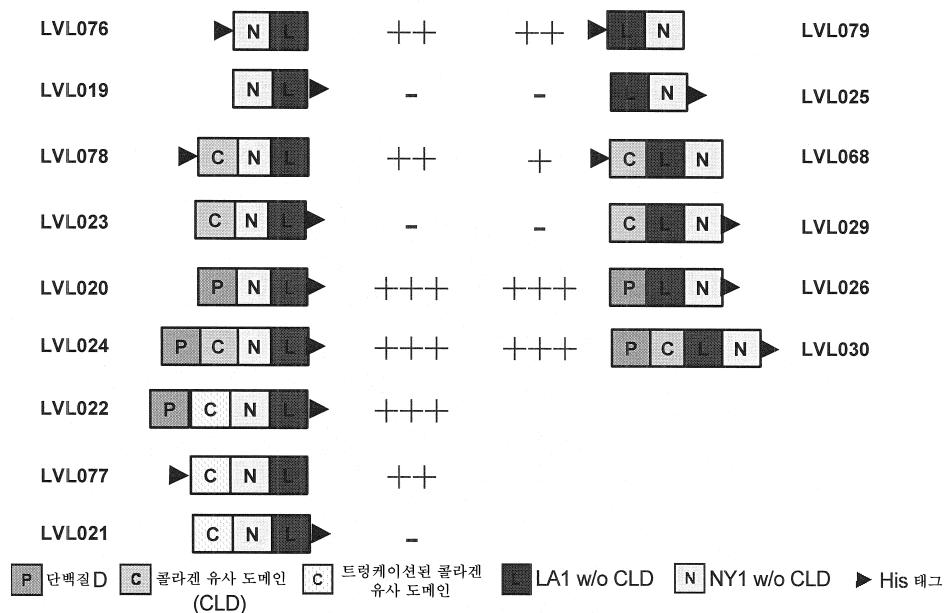
가장 면역원성(T-세포)이나,  
서로 다른 영역



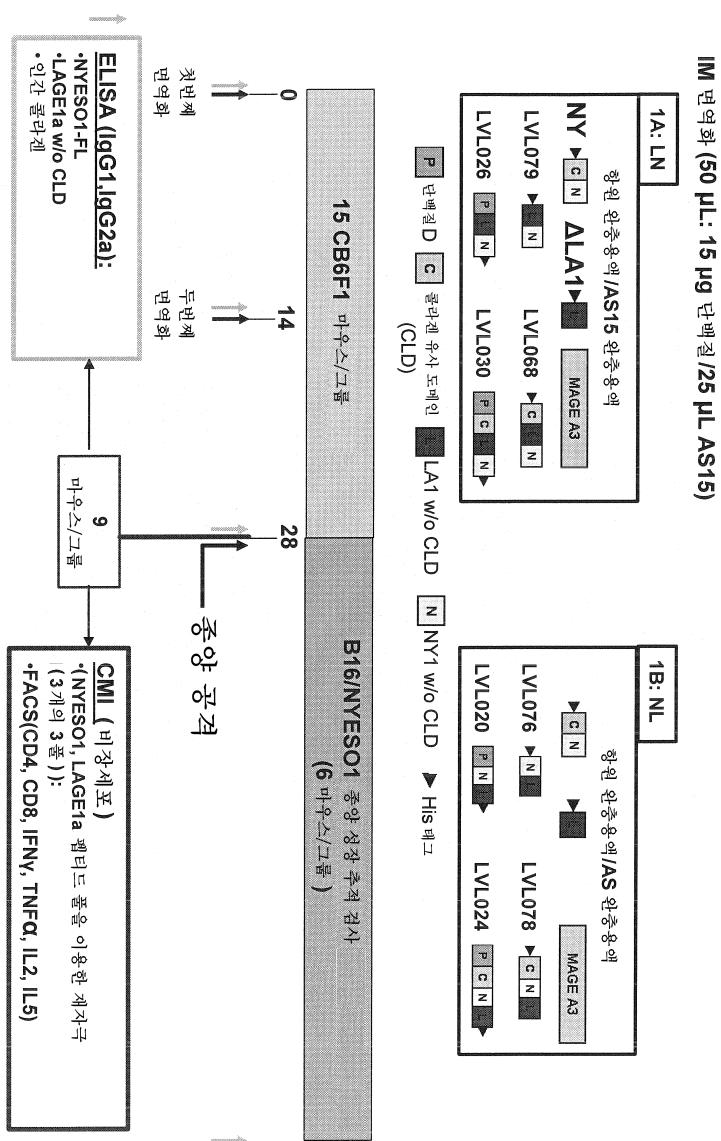
도면16



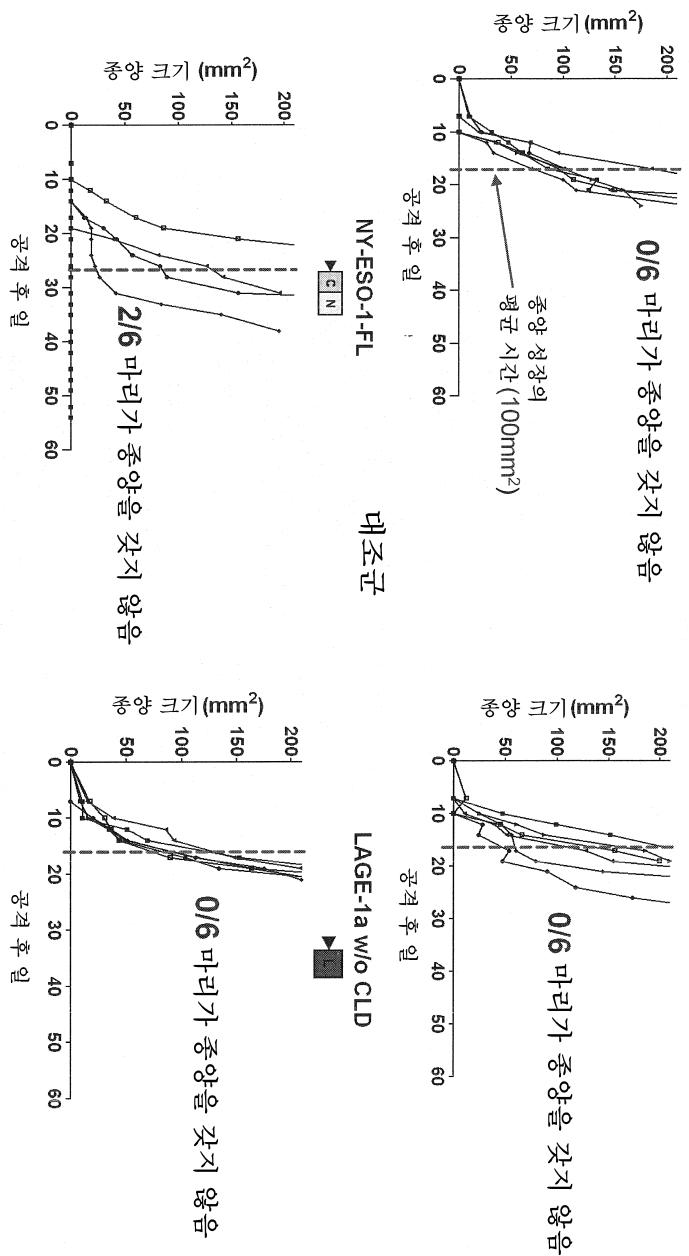
## 도면17



도면18



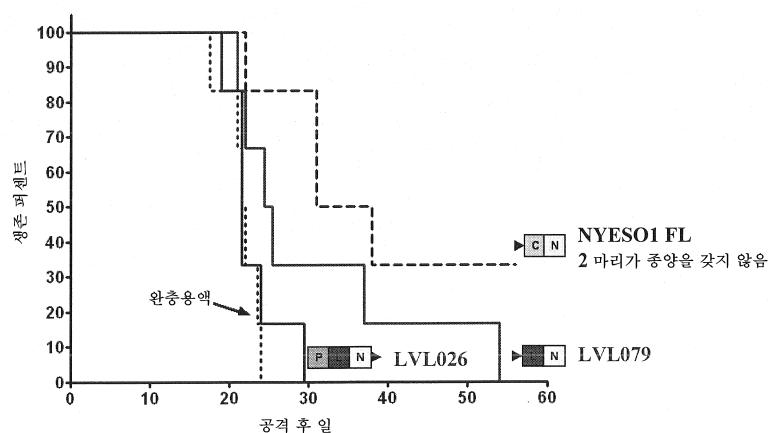
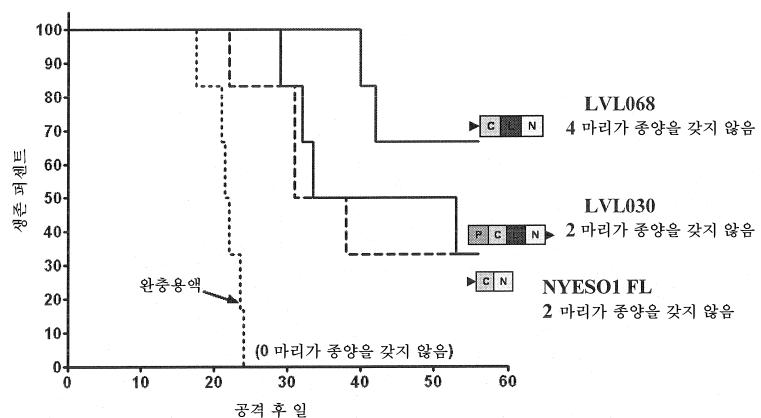
## 도면19



한국/아주번트 완충용액

Mage A3

## 도면20



## 도면21

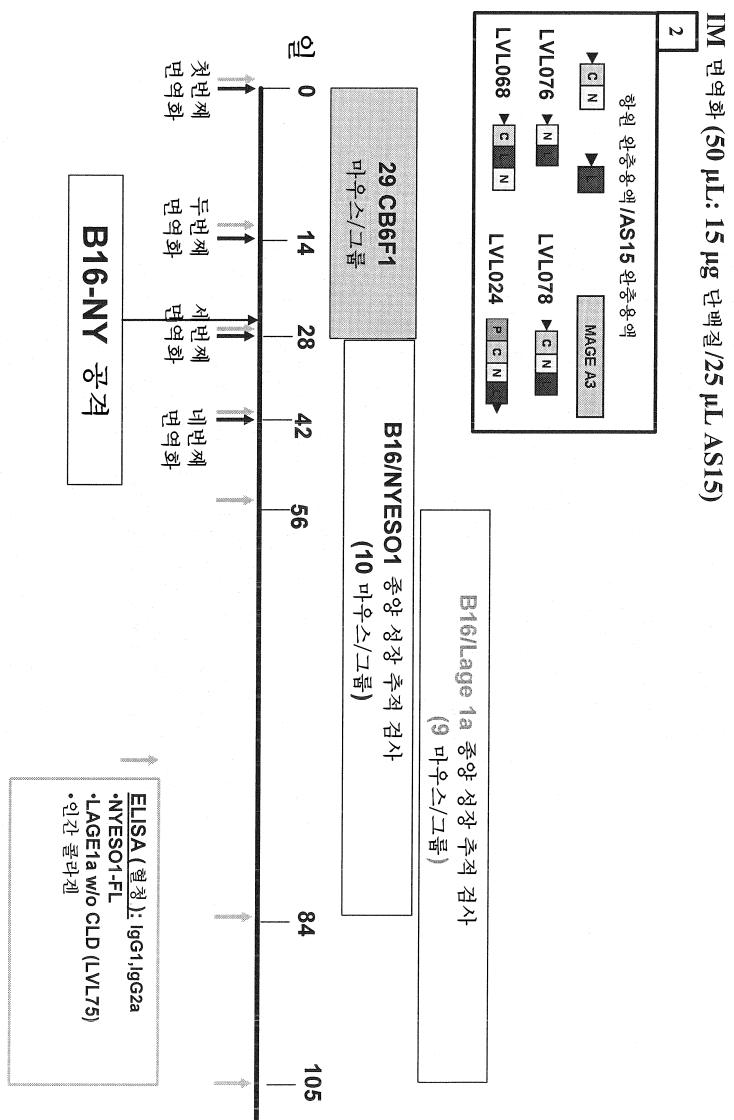
## 스크리닝 #1: NYESO1-특이적 면역 반응

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

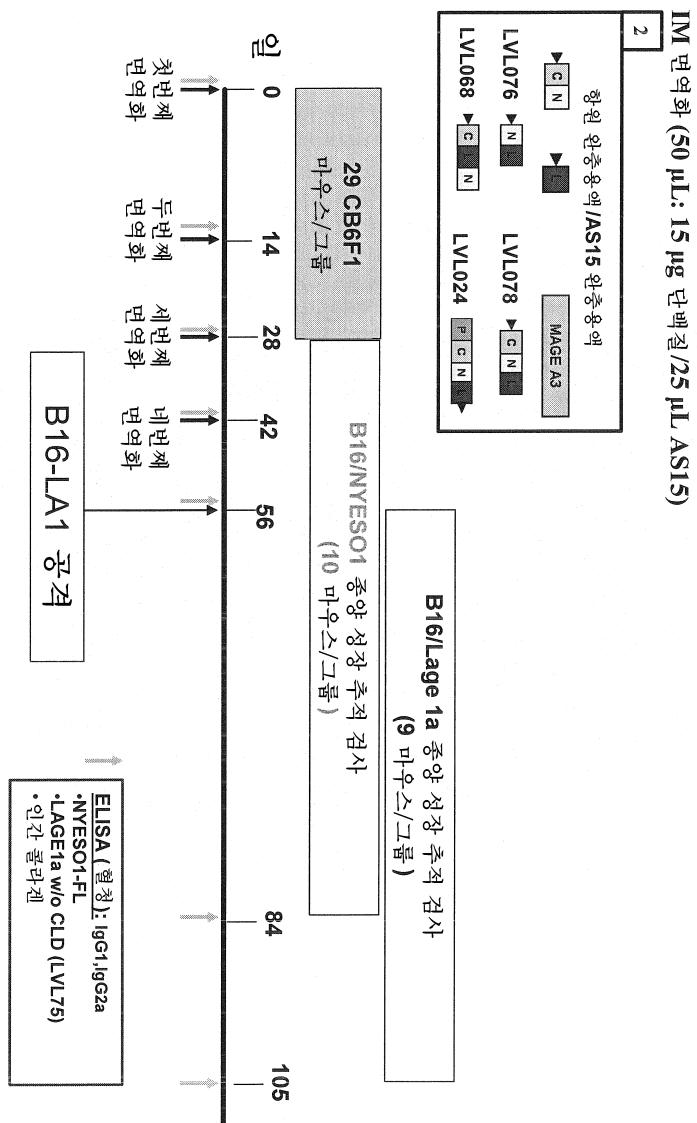
## 스크리닝 #1: LAGE 1a w/o CLD -특이적 면역 반응

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

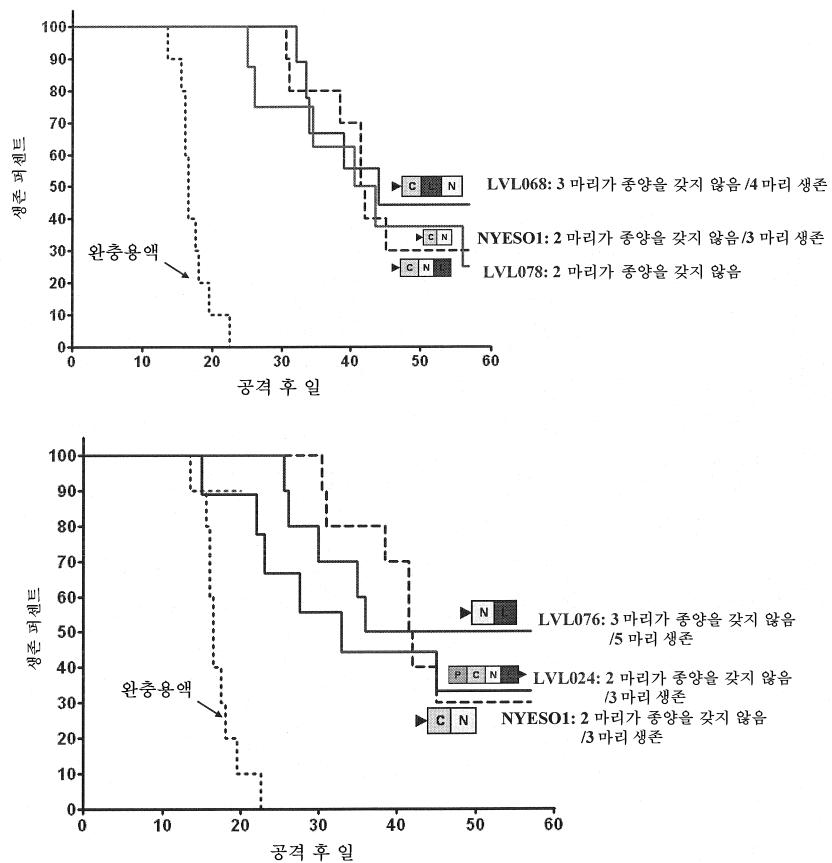
도면22



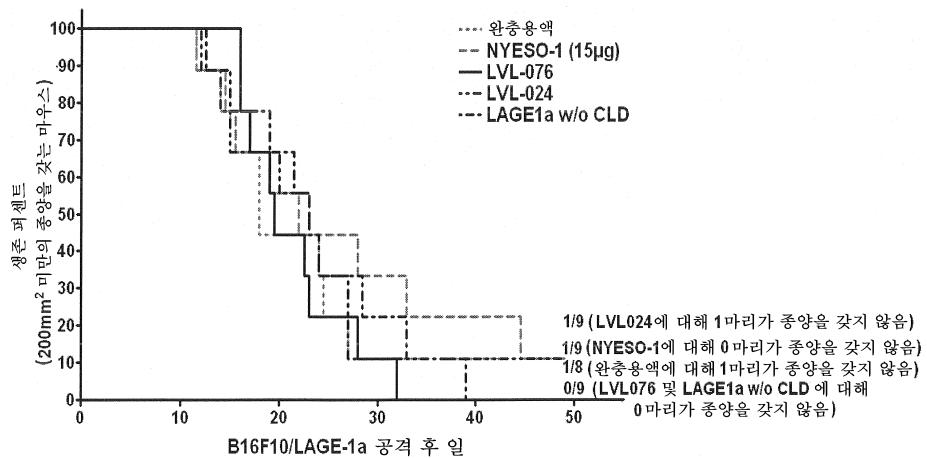
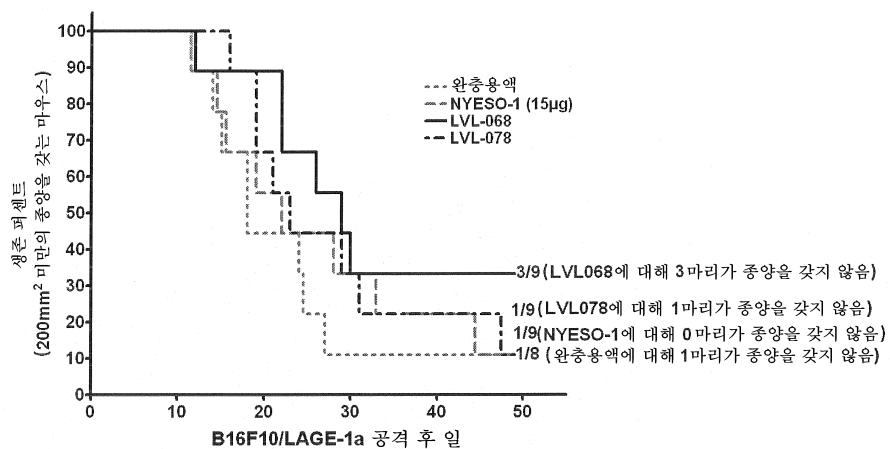
도면23



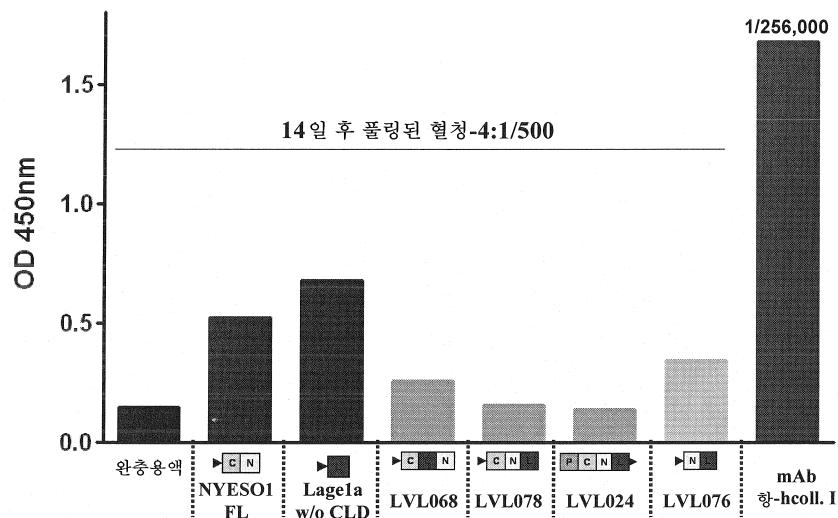
## 도면24



## 도면25



## 도면26



## 서 열 목 록

## 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 caccgggtt agcacccggcg atgcggatgg tccggggcggt 60  
ccgggttattc cgacggggcc ttgtggtaat gcgggtgggc caggtaaagc gggtgcgacc 120  
gttgtcggt gtcccggggg ggcaggcgca gcacgtgcat ctggtcggg tggtggtgca 180  
ccgcgcggtc cgcattgtgg tgcggcgac ggcctgaatg ttgtcgccg ttgcggtgcg 240  
cgtgtccgg aaagccgtct gctgaaattt tatctggcca tgcgtttgc gaccccgatg 300  
gaagcggaaac tggcccgctg tagcctggct caagatgcac cggcgctgcc gggtccgggc 360  
gtgtgtctga aagaatttac cgtgacggc aacattctga ccattcgct gacggcgca 420

gaccatcgctc agctgcaact gaggcatttgc agctgcctgc aacagctgtc tctgtgtatg 480  
tggatttaccc agtgcgttttgc cccgtgtttt ctggcccgcc cgcgtctgg tcaacgtgg 540  
ggcgcgcgtc gtccggattt tcgcctgttgc gaactgcata ttaccatgcc tttagctct 600  
ccaatggagg ccaaatttttgcgttcgttgc atgcggcacc gtcggcggt 660  
ccaggtcgccg ttctgaaaga cttcacccgttgc tctggcaacc tgcgtttat ccgtctgacc 720  
gcagcggacc accgccaatt acaatttatctt atcagcttttgc tttacaaca actgtcgctg 780  
ttaatgtggaa tcaactcaatg tttctgcgttgc gtattcctgg ctcaggcccc gagcggtcag 840  
cgtcgctacc

accaccacca ccactaa

867

<210> 2  
<211> 1197  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>

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

<400> 2

atggatcaa gcagccattc atcaaatacg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60  
attattgctc accgttgtc tagcggtt ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
cttgcgtttg cacaacaggc tgattatta gagcaagatt tagcaatgac taaggatgg 180  
cgtttagtggtt ttattcacga tcactttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaaattc 240  
ccacatcgatc tgcataaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300  
caaagtttag aaatgacaga aaactttgaa acccaggcgg aaggccgtgg cacccgtgg 360  
agcacccggcg atgcggatgg tccggccgg tccgggtattc cgacggggcc ttgggttaat 420

```
cgccgtctgg tcaacgtggt ggcgcgctc gtccggattc tcgcctgctg 900  
gaactgcata ttaccatgcc gttcagctct ccaatggagg ccgaattagt gcgtcgatt 960  
ctgagccgtg atgcggcacc gctgccgtg ccaggtgcgg ttctgaaaga ctccaccgt 1020  
tctggcaacc tgctgttat ccgtctgacc gcagcggacc accgccaatt acaattatct 1080  
atcagctctt gtttacaaca actgtcgctg ttaatgtgga tcactcaatg ttccctgcct 1140  
gtattctgg ctcagggccc 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 | 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 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             |     |     |
| 385   | 390 | 395 |

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

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

<400> 5

atggcaggcg cagcacgtgc atctggtccg ggtgggttg caccgcgcgg tccgcattgt 60  
 ggtgcggcga gggcctgaa tggttgcgc cggtgcggc cgctgtgtcc gaaaggcg 120  
 ctgcgttgaat ttatctggc catgcgttt gcgacccga tggaaaggcg actggccgt 180  
 cgttagcctgg ctcaagatgc accgcgcgtc cgggtccgg gcgtgtgtc gaaagaattt 240  
 accgtgagcg gcaacattct gaccattcg tgcacggcgg cagaccatcg tcagtcgaa 300  
 ctgagcatta gcacgtgcct gcaacagctg tctctgtga tggattac ccagtgcctt 360  
 ctgcggtgt ttctggccca gcccgtct ggtcaacgtg gtggcgcgcg tcgtccggat 420

tctgcctgc tggactgca tattaccatg cggtttagt ctccaatggc ggccgaatta 480  
 gtgcgtcga ttctgagccg tggatgcggca cggctgcgc gtccaggtgc gggttgc 540  
 gacttcaccc tatctggcaa cctgtgttt atccgtctga ccgcaggaa ccaccgc 600  
 ttacaattat ctatcagtc ttgtttacaa caactgtcgc tggtaatgtg gatcactcaa 660  
 tggttcctgc cagtattcct ggctcaggcc cggagcggc agcgtcgtca ccaccacc 720  
 caccactaa 729

<210> 6  
 <211> 1059  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 6  
 atggatccaa gcagccattc atcaaataatg gcaataacc aatgaaatc agacaaaatc 60  
 attatgtc accgtggtgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
 cttgcgttg cacaacaggc tgattattt gagcaagatt tagcaatgac taaggatgtt 180  
 cgttagtgg ttattcacga tcaactttt gatggcttga ctgatgtgc gaaaaattt 240  
 ccacatcgatc atcgaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttaccc aaaagaaattt 300  
 caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accgcaggcg cagcacgtgc atctggtccg 360  
 ggtgggttg caccgcgcgg tccgcattgtt ggtgcggcga gcccgttgc tggtgtgc 420

cgttgccgtg cgcgtggtcc ggaaagccgt ctgctggat ttatctggc catgcgttt 480  
 gcgaccccgaa tggaaaggcgaa actggccgt cgtagcctgg ctcaagatgc accgcgcgt 540  
 cgggtccgg gcggtctgtt gaaagaattt accgtgagcg gcaacattct gaccattcg 600  
 ctgacggcgg cagaccatcg tcaagtcgc tggatgcgttgc gcaacagctg 660  
 tctctgtga tggattac ccagtgcctt ctgcgggtgt ttctggccca gcccgtct 720  
 ggtcaacgtg gtggcgcgcg tgcgtccggat tctgcctgc tggaaactgca tattaccatg 780  
 ccgttcagct ctccaatggc ggccgaatta gtgcgtcgca ttctgagccg tggatgcggca 840  
 ccgtgcgcg

gtccagggtgc gtttgcggaa gacttcaccc tatctggca cctgctgttt 900  
 atccgtctga ccgcaggcgaa ccaccgc 960  
 caactgtcgc tggtaatgtg gatcactcaa tggatgcgttgc cagtattcct ggctcaggcc 1020  
 ccgagcggc agcgtcgtca ccaccacc caccactaa 1059

<210> 7  
 <211> 242  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

&lt;223&gt; NY-ESO-1/LAGE constructs

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 352

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; NY-ESO-1/LAGE constructs

&lt;400&gt; 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  |     |     |     |     |     |     | 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 |     |
| Ala | Pro | Pro | Leu | Pro | Val | Pro | Gly | Val | Leu | Leu | Lys | Glu | Phe | Thr | Val |
|     |     |     |     |     |     |     | 180 |     |     |     |     |     |     | 185 |     |
| Ser | Gly | Asn | Ile | Leu | Thr | Ile | Arg | Leu | Thr | Ala | Ala | Asp | His | Arg | Gln |
|     |     |     |     |     |     |     | 195 |     |     |     |     |     |     | 200 |     |
| 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 |     |
| His | Ile | Thr | Met | Pro | Phe | Ser | Ser | Pro | Met | Glu | Ala | Glu | Leu | Val | Arg |
|     |     |     |     |     |     |     | 260 |     |     |     |     |     |     | 265 |     |
| Arg | Ile | Leu | Ser | Arg | Asp | Ala | Ala | Pro | Leu | Pro | Arg | Pro | Gly | Ala | Val |
|     |     |     |     |     |     |     | 275 |     |     |     |     |     |     | 280 |     |
| 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 |     |
| Leu | Ala | Gln | Ala | Pro | Ser | Gly | Gln | Arg | Arg | His | His | His | His | His | His |
|     |     |     |     |     |     |     | 340 |     |     |     |     |     |     | 345 |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 350 |

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 636

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; NY-ESO-1/LAGE constructs

&lt;400&gt; 9

atgggtgcgc gtggccgga aagccgtctg ctggaaattt atctggccat gccgttgcg 60  
 accccatgg aagcggact ggccgtcg agcctggctc aagatgcacc gcccgtgccg 120  
 gttccggcg tgcgtctgaa agaatttacc gtgagcggca acattctgac cattcgtctg 180  
 acggccgac accatcgta gtcgcaactg agcattagca gtcgcctgca acagctgtct 240  
 ctgcgtatgt ggattaccca gtgccttctg ccgggtttc tggccagcc gcccgttgt 300  
 caacgtggc ggcgcgtcg tccggattct cgcctgctgg aactgcata taccatgcgg 360  
 ttcaatcgatc caatggaggc cgaatttagtg cgtcgcatc tgagccgtga tgcggcaccc 420  
  
 ctgcccgtc caggtgcggc tctgaaagac ttccacgtat ctggcaacct gctgtttatc 480  
 cgtctgaccg cagcggacca ccgccaatta caattatcta tcagcttgc tttacaacaa 540  
 ctgtcgctgt taatgtggat cactcaatgt ttccctgcag tattcctggc tcaggccccg 600  
 agcggtcagc gtcgtacca ccaccaccac cactaa 636

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 966

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; NY-ESO-1/LAGE constructs

&lt;400&gt; 10

atggatccaa gcagccattc atcaaatacg gcgaataccca aaatgaaatc agacaaaatc 60  
 attattgtctc acctgtgtc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
 cttgcgttg cacaacaggc tgattatcta gagcaagatt tagcaatgac taaggatgg 180  
 cgttagtgg ttattcacga tcactttta gatggcttgc ctgatgtgc gaaaaaatc 240  
 ccacatcgta atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300  
 caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accggcgcgc gtggccgga aagccgtctg 360  
 ctggaaattt atctggccat gccgttgcg accccgatgg aagcggact gcccgttgt 420

agcctggctc aagatgcacc ggcgtgcgg gttccggcg tgcgtctgaa agaatttacc 480  
 gtgagcggca acattctgac cattcgatc acggccgcag accatcgta gtcgcaactg 540  
 agcattagca gtcgcctgca acagctgtct ctgcgtatgt ggattaccca gtgccttctg 600  
 ccgggtttc tggccagcc ggcgtctgg caacgtggc ggcgcgtcg tccggattct 660  
 cgcctgtgg aactgcata taccatgcgg ttcaatcgatc caatggaggc cgaatttagtg 720  
 cgtcgcatc tgagccgtga tgcggcaccg ctgcccgtc caggtgcggc tctgaaagac 780  
 ttccacgtat ctggcaacct gtcgtttatc cgtctgaccg cagcggacca ccgcctaatt 840  
 caattatcta

tcagcttttgc ttacaacaa ctgtcgctgt taatgtggat cactcaatgt 900

ttccctgcag tattcctggc tcaggccccg agcggtcagc gtcgtacca ccaccaccac 960  
cactaa 966

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 211

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; NY-ESO-1/LAGE constructs

&lt;400&gt; 11

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Gly | Ala | Arg | Gly | Pro | Glu | Ser | Arg | Leu | Leu | Glu | Phe | Tyr | Leu | Ala |
| 1   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 15  |
| Met | Pro | Phe | Ala | Thr | Pro | Met | Glu | Ala | Glu | Leu | Ala | Arg | Arg | Ser | Leu |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 20  |
| Ala | Gln | Asp | Ala | Pro | Pro | Leu | Pro | Val | Pro | Gly | Val | Leu | Leu | Lys | Glu |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 35  |
| 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  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 80  |
| Leu | Leu | Met | Trp | Ile | Thr | Gln | Cys | Phe | Leu | Pro | Val | Phe | Leu | Ala | Gln |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 85  |
| Pro | Pro | Ser | Gly | Gln | Arg | Gly | Gly | Ala | Arg | Arg | Pro | Asp | Ser | Arg | Leu |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 100 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 105 |
| 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 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 155 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 160 |

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

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 321

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; NY-ESO-1/LAGE constructs

&lt;400&gt; 12

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Asp | Pro | Ser | Ser | His | Ser | Ser | Asn | Met | Ala | Asn | Thr | Gln | Met | Lys |
| 1   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 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  |
| 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 |
|   |     |     |
| 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   |     |     |

<210> 13  
<211> 870  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>

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

<400> 13

atgcaggcgg aaggccgtgg tactggcgtt agcacccggcg atgcagatgg tccggcgg 60  
ccgggtattc cggtatggcc gggtgttaat gcagggtggtc caggtgaagc aggtgcgact 120  
ggcggtctgt gtccacggcg tgcaagggtgca ggcgtgtcat ctggtccagg tggcggtcg 180  
ccgcgtggcc cgcgtatggtgg tgcaaggtagt gcgcagaatgt gtgcgttgccc gtgtggtgcg 240  
cgtcgccgg atagccgtct gctggagctg catattacca tgccgtttag cagcccaatg 300  
gaagctgagc tggtgcgtcg tattctgtct cgtgacgcag caccgctgcc acgtccgggt 360  
gcgggtctga aagattttac cgtgagcggc aacctgtgt ttatctgtct gaccggcga 420

gatcatcgta agctgcaact gaggcatttc agctgcgtgc aacagctgtc tctgtgtatg 480  
tggattaccc agtgcgttct gccgggtttt ctggctcagg cggcgtctgg tcagcgtctg 540  
ggtgtgtcccc gtggcccgaa atctcgctg ctggaaattt atctggccat gccgttcgcg 600  
acggccgatgg aagcagagct ggcccggtcgca agcctggctc aggatgcacc gccgtgcgg 660  
gttccggcgg tgctgctgaa agaatttaacg gtttagcggtt acatctgac catccgtctg 720  
accgcagcgg accaccggca actgcaactg tctatcagct ctggcgtcga acaactgtcg 780  
ttattaaatgt ggatcactca atgtttttt ccagtattcc tgcccaacc gcccggcggc 840  
caacgtcgta

accaccacca ccaccactaa 870

<210> 14

<211> 1200

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LAGE/NY-ESO-1 constructs

<400> 14

atggatccaa gcagccattc atcaaatacg gcaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60  
atattgctc accgtggtc tagcggtt ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
cttgcgtttg cacaacaggc tgattatTA gagaagatt tagcaatgac taaggatgg 180  
cgtttaggg ttattcacga tcactttta gatggcttga ctgatgtgc gaaaaaaattc 240  
ccacatgtc atcgtaaga tggccgttac tatgtcatcg acittacctt aaaagaaatt 300  
caaagtttag aaatgacaga aaactttgaa acccaggcgg aaggccgtgg tactggcgtt 360  
agcacccggcg atgcagatgg tccggccgtt ccgggtattc cgatggtcc gggttgtaa 420

gcaggtggc caggtgaagc aggtgcact ggccgtcg tgcacgcgg tgcaggta 480  
gcccgtcat ctggtcagg tggcggtcg ccgcgtggcc cgcatggtg tgcagctag 540  
gcccggatg gtcgttgcgc gtgtggtgcg cgtcgccgg atagecgctc gctggagctg 600  
catattacca tgccgttag cagccaaatg gaagctgagc tggcgctcg tattctgtct 660  
cgtgacgcag caccgtgtcc acgtccgggt gcgcgttctga aagatttac cgtgagcggc 720  
aacctgttgt ttattctgtt gaccggggca gatcatgtc agctgcaact gagcatttagc 780  
agctgcgtgc aacagctgtc tctgtgtatg tggattaccc agtgcattct gccgggttt 840  
ctggctcagg

cgccgtctgg tcagcgtcg ggtgggccg gtggcccgga atctcgctg 900  
cttggaaatttt atctggccat gccgttcgcg acgcccgtatgg aagcagagct ggcccgctgc 960  
agccgtggctc agaggatgcacc gccgtcgccg gttccggcg tgctgtgaa agaatttagc 1020  
gtttagcggtt acattctgac catccgtctg accgcagcg accaccgcca actgcaactg 1080  
tctatcgatctt ctgcctgca acaactgtcg ttattaaatgt ggatcactca atgtttttta 1140  
ccagttatcc tggcccaacc gccgagcgcc caacgtcgcc 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 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 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 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 |
| Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala |     |     |
|   | 340 | 345 |
| Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln |     |     |
|   | 355 | 360 |
| Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu |     |     |
|   | 370 | 375 |
| 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 cagcgctgc atctggtcca ggtggcggtg cgccgcgtgg cccgcattgg 60  
ggtgcagcta gtgcgcaga tggtcgttgc ccgtgtggtg cgcgtcgcc ggatagccgt 120  
ctgctggagc tgcattttac catgccgtt agcagccaa tggaaagctga gctgggtcg 180  
cgtatttcgt ctctgtacgc acgaccgtg ccacgtccgg gtgcgggtct gaaagatttt 240  
accgtgagcg gcaacactgct gtttattcgt ctgaccggg cagatcatcg tcagctgcaa 300  
ctgagcatta gcagctgcct gcaacagctg tctctgtga tgtggattac ccagtgettt 360  
ctgcccgtgt ttctggctca ggccgcgtct ggtcagcgctc gtgggtgtgc ccgtggcccg 420  
  
gaatctcgtc tgctggattt ttatctggcc atgcgcgttcg cgacgcgcgt ggaagcagag 480  
ctggcccgctc gcagcctggc tcaggatgca ccgcgcgtgc cgggtccggg cgtgtcg 540  
aaagaattta cggttagcgg taacatttcg accatccgtc tgaccgcage ggaccacccg 600  
caactgcaac tgcattatcg ctcttgcctg caacaactgt cgttataat gtggatca 660  
caatgtttt taccagtatt cctggccaa ccggcgagcg gccaacgtcg tcaccaccac 720  
caccaccact aa 732

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

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

&lt;400&gt; 18

atggatcaa gcagccattc atcaaatacg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60  
 attattgctc accgtggtgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
 cttgcgttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatgg 180  
 cgtagtgg ttattcacga tcactttta gatgggttga ctgatgtgc gaaaaaattc 240  
 ccacatcgatc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaaatt 300  
 caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accgeaggtg cagcgctgc atctggtcca 360  
 ggtggcggtg cggcgctgg cccgcatgtt ggtcagacta gtgcgaaga tggtcggtgc 420  
  
 ccgtgtggtg cgctcgatcc ggatagccgt ctgctggagc tgcatattac catgccgtt 480  
 agcagccaa tggaaagctga gctggcggtc cgtattctgt ctgtgacgc agcaccgctg 540  
 ccacgtccgg gtgcgggttc gaaagattt accgtgagcg gcaacctgtt gtttattcgt 600  
 ctgaccgcgg cagatcatcg tcaagtcgaa ctgagcatta gcaagtcgtt gcaacagctg 660  
 tctctgtca tggattac ccagtgcattt ctgcccgtt ttctggctca ggcggctct 720  
 ggtcagcgtc gtgggtgtc ccgtggcccg gaatctcgtc tgctggaaattt ttatctggcc 780  
 atgcccgttc cgacgcccgtt ggaagcagag ctggccgtc gcagcctggc tcaggatgca 840  
 ccgcccgtgc  
  
 cggttccggg cgtgtgtgtc aaagaattta cggttagccgg taacattctg 900  
 accatccgtc tgaccgcgcg ggaccaccgc caactgcaac tgtctatcag ctctgcctg 960  
 caacaactgt cgttattaaat gtggatcaactaatgtttt taccatgtt cctggccaa 1020  
 ccgcccggcgcgccaaacgtcg tcaccaccac caccaccact aa 1062

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 243

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; LAGE/NY-ESO-1 constructs

&lt;400&gt; 19

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Ala | Gly | Ala | Ala | Arg | Ala | Ser | Gly | Pro | Gly | Gly | Ala | Pro | Arg |     |
| 1   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Gly | Pro | His | Gly | Gly | Ala | Ala | Ser | Ala | Gln | Asp | Gly | Arg | Cys | Pro | Cys |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 30  |
| Gly | Ala | Arg | Arg | Pro | Asp | Ser | Arg | Leu | Leu | Glu | Leu | His | Ile | Thr | Met |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 35  |
| Pro | Phe | Ser | Ser | Pro | Met | Glu | Ala | Glu | Leu | Val | Arg | Arg | Ile | Leu | Ser |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 45  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 50  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 55  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 60  |
| Arg | Asp | Ala | Ala | Pro | Leu | Pro | Arg | Pro | Gly | Ala | Val | Leu | Lys | Asp | Phe |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 65  |
| Thr | Val | Ser | Gly | Asn | Leu | Leu | Phe | Ile | Arg | Leu | Thr | Ala | Ala | Asp | His |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 70  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 75  |
| Arg | Gln | Leu | Gln | Leu | Ser | Ile | Ser | Ser | Cys | Leu | Gln | Gln | Leu | Ser | Leu |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 80  |
| Leu | Met | Trp | Ile | Thr | Gln | Cys | Phe | Leu | Pro | Val | Phe | Leu | Ala | Gln | Ala |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 85  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 90  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 95  |
| Leu | Glu | Phe | Tyr | Leu | Ala | Met | Pro | Phe | Ala | Thr | Pro | Met | Glu | Ala | Glu |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 100 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 105 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 110 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 115 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 120 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 125 |
| Pro | Ser | Gly | Gln | Arg | Arg | Gly | Gly | Ala | Arg | Gly | Pro | Glu | Ser | Arg | Leu |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 130 |
| Leu | Glu | Phe | Tyr | Leu | Ala | Met | Pro | Phe | Ala | Thr | Pro | Met | Glu | Ala | Glu |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 135 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 140 |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 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 Ala Pro Arg Gly Pro  
   115            120

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 | 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 tagccgtctg ctggagctgc atattaccat gccgtttagc 60  
agcccaatgg aagctgagct ggtgcgtcg attctgtctc gtgacgcage accgctgcc 120  
cgtccgggtg cggttctgaa agattttacc gtgagcggca acctgcgttt tattcgtctg 180  
accgcggcag atcategtca gtcgtcaactg agcattagca gtcgtctca acagctgtct 240  
ctgtcgatgt ggattaccca gtgccttctg ccgggttttc tggctcaggc gccgtctgg 300  
cagcgtcggt gtgggtcccg tggcccgaa tctcgctgc tggaaattta tctggccatg 360  
ccgttcgcga cggcgatgga agcagagctg gccccgtcga gcctggctca ggtatgcaccc 420  
  
ccgctgcccgg ttccggccgt gtcgtgaaa gaatttacgg ttagcggtaa cattctgacc 480  
atccgtctga ccgcagcggaa ccacccgcca ctgcaactgt ctatcagctc ttgcctgcaa 540  
caactgtcgatgt tattaaatgtg gatcactcaa tggttttac cagttttctt ggcccaaccc 600  
ccgagcggcc aacgtcgtaa ccaccacacc caccactaa 639

<210> 22

&lt;211&gt; 969

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; LAGE/NY-ESO-1 constructs

&lt;400&gt; 22

atggatcaa gcagccattc atcaaatatg ggcataacc aatgaaatc agacaaaatc 60  
 attattgttc accgttgtc tagcggttat ttaccagac atacgttga atctaaagca 120  
 cttgcgttg cacaacaggc tgattatata gagcaagatt tagcaatgac taaggatgg 180  
 cgtttagtgg ttattcacga tcaactttta gatggcttga ctgtatggc gaaaaaatc 240  
 ccacatgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300  
 caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accggcgcgc gtgtccgga tagccgtctg 360  
 ctggagctgc atattaccat gccgttagc agccaaatgg aagctgagct ggtgcgtctg 420

attctgtctc gtgacgcagc accgctgcc a cgtccgggtc cggttctgaa agatttacc 480  
 gtgagccgca accgtgtt tattcgctg accgcggcag atcatgtca gctgcaactg 540  
 agcattagca gctgcctgca acagctgtct ctgtatgtt ggattaccca gtgtttctg 600  
 ccgggtttc tggctcaggc ggcgtctgtt cagcgtctg gtgggtcccc tggccggaa 660  
 tctcgctgc tggatattta tctggccatg ccgttcgcga cgccgatggaa agcagagctg 720  
 gcccgtcgca gcccgtcgca ggatgcaccc cgcgtccggg ttccggcgt gctgctgaaa 780  
 gaatttacgg ttagcggtaa cattctgacc atccgtctgaa ccgcagcggaa ccaccgcca 840  
 ctgcaactgt

ctatcagctc ttgcctgcaa caactgtcgt tattatgtg gatcactcaa 900

tgtttttac cagtattctt ggcccaacccg ccgagccggc aacgtgtca ccaccaccac 960  
 caccactaa 969

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 212

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; LAGE/NY-ESO-1 constructs

&lt;400&gt; 23

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Gly | Ala | Arg | Arg | Pro | Asp | Ser | Arg | Leu | Leu | Glu | Leu | His | Ile | Thr |
| 1   |     |     |     |     |     |     |     |     | 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  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 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   |     |     |

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 322

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; LAGE/NY-ES0-1 constructs

&lt;400&gt; 24

|   |    |    |
|---|----|----|
| Met Asp Pro Ser Ser His Ser Ser Asn Met Ala Asn Thr Gln Met Lys |    |    |
| 1   | 5  | 10 |
| 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 |
| 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  
 atggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gggccatat cgacgacgac 60  
 gacaagcata tgggtgcgcg tggccggaa agccgtctgc tgaaattta tctggccatg 120  
 ccgttgcga ccccgatgaa agcggaaactg gcccgtcta gcctggctca agatgcaccc 180  
 ccgtgcggg ttcggggct gctgctgaaa gaatttaccg tgagcggcaa cattctgacc 240  
 attcgctga cggccgaga ccatcgtag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 300  
 cagctgtctc tgcgtatgt gattacccag tgcttctgc cggtgtttct ggcccgccg 360  
 cgtctggtc aacgtggtgg cggcgctgt ccggattctc gcctgtgaa actgcattatt 420  
  
 accatgccgt tcagctctcc aatggaggcc gaattagtgc gtgcattct gagccgtat 480  
 gccgcaccgc tgccgcgtcc aggtgcgtt ctgaaagact tcaccgtatc tggcaacctg 540  
 ctgttatcc gtctgaccgc agcggaccac cgccaattac aattatctat cagcttctgt 600  
 ttacaacaac tgcgtatgtt aatgtggatc actcaatgtt tcctgcgtt attcctggct 660  
 caggccccga gccgtcagcg tcgttaa 687

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

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; NY-ESO-1/LAGE construct

&lt;400&gt; 26

Met Gly 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

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 636

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; NY-ESO-1/LAGE construct

<400> 27

```
atgcatcatc atcatcatca cggtgcgcgt ggtccggaaa gccgtctgct ggaattttat 60  
ctggccatgc cgttgcac cccgatggaa gcggaaactgg cccgtcgtag cctggctcaa 120  
gatgcaccgc cgctgcccgt tccgggcgtg ctgtgaaag aatttaccgt gagcggcaac 180  
attctgaccca ttctgtctgac ggccggcagac catcgctcagc tgcaactgag catttagcgc 240
```

tgccgtcAAC agctgtctCTC gctgatgtgg attacccAGT gctttctGCC ggtgttCTG 300  
geCCAGGCC CGTCTGGTC acgtggTGC gCGCgtCGTC cggattCTG cctgtggAA 360  
ctgcataTTA ccATGCCGT CAGCTCTCA atggaggCCG aattagtGCG tcgcattCTG 420  
agccgtgatG cggcacCGCT gCCGCGTCa ggtgcggTTC tGaaAGACT cacCGtatCT 480  
ggcaacCTG tgTTTatCCG tctgaccGCA gCGGACCACc gccaattACA attatCTatC 540  
agcttGTT tacaacaACT gtcgctGTT atgtggatCA ctcaatGTT cctGCCAGTA 600  
ttcctggCTC aggccccGAG 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 | 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

Ala

130                  135                  140  
 Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser

145                    150                    155                    160

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

Wing Wing

210

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

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

<400> 29  
atggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcccatacgac 60  
gacaagcata tggcaggcgc agcacgtca tctggtccgg gtggtgtgc accgcgcgt 120  
ccgcatggtg gtgcggcgg cggcctgaat gtttgcgtcc gttgcgtgc gcgtggtcg 180  
gaaagccgtc tgctggaatt ttatctggcc atgcgttgc cgaccgcgt ggaagcggaa 240  
ctggccgcgtc gtgcctggc tcaagatgca cccgcgtgc cggccggcgtc 300  
aaagaattta ccgtgagcgg caacattctg accattcgtc tgacggcggc agaccatgt 360  
cagctgcaac tgagcattag cagctgcgtc caacagctgt ctctgctgtat gtggattacc 420  
  
cagtgcgttgc tgccgggttt tctggcccg cccgcgtcgt gtcaacgtgg tggcgcgcgt 480  
cgtccggatt ctcgcgtgt ggaactgcat attaccatgc cggtcagctc tccaatggag 540  
gccgaatttag tgctgcgtat tctgagccgt gatgcggcac cgcgcgcgtccagggtgcg 600  
gttctgaaag acttcaccgt atctggcaac ctgcgttta tccgtctgac cgcagcggac 660  
caccgcata tacaattatc tatcagctct tgtttacaac aactgtcgct gttaatgtgg 720  
atcaactcaat gttcctgca agtattcctg gctcaggccc cgagcggtaa cggtcgtaa 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 Ser Ser Gly His  
1 5 10 15  
Ile 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

&lt;210&gt; 31

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

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

<400> 31  
atgcatcatc atcatcatca cgcaggcgca gcacgtgcattggtcggg tgggtggca 60  
ccgcgcggc cgcattggctgg tgcggcgagc ggcctgaatgttgctggc 120  
cgtggccgg aaagccgtct gctggatttat tatctggcca tgcgcgttgc gaccggatg 180  
gaagcggaac tggcccgctg tagcctggct caagatgcac cgccgcgtcc gttccggc 240  
gtgtgtgtga aagaatttac cgtgagcgaa aacattctga ccattgtct gacggggca 300  
gaccatcgta agctgcaact gaggatttagc agctgcgtc aacagctgtc tctgtatgatg 360  
tggattaccg atgttttgc gcccgtgtt ctggcccgac cgccgtctgg tcaacgttgt 420

ggcgccgcgtc gtccggattc tcgcctgtgtc gaactgcata ttaccatgcc gttcagctct 480  
ccaatggagg cgaattagt gcgtgcatt ctgagccgtg atgcggcacc gctggcggt 540  
ccaggtgcgg ttctgaaaga cttcacgtat tctggcaacc tgctgtttat ccgtctgacc 600  
gcagcgacc accgccaatt acaattatct atcagctttt gttacaaca actgtcgctg 660  
ttaatgtgaa tcaactcaatg tttcctgca gtattcctgg ctcaggcccc gagcggtcag 720

cgtcgtaa

729

<210> 32  
<211> 242  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | 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 | 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 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 918

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; NY-ESO-1/LAGE construct

&lt;400&gt; 33

atggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gggccatat cgacgacgac 60  
 gacaagata tgaggcgga aggccgtggc accgggtggta gcaccggcga tgccgatgg 120  
 cgggcggtc cgggtattcc ggacgggcct ggtggtaatg cgggtggcc aggtgaagcg 180  
 ggtgcgaccg gtggtcgtgg tccgcgggg gcagggcagcacgtgcac tggtccgggt 240  
 ggtggtcac cgcgcggtcc gcatgggtgt gcccgcgacgc gcctgaatgg ttgctgccgt 300  
 tgcggtgcgc gtggccgaa aagccgtctg ctggaaattt atctggccat gccgttgcg 360  
 accccatgg aagcggact gcccgtcgt agcctggctc aagatgcacc ggcgtgcgg 420

gttccggcg tgcgtctgaa agaatttacc gtgagcggca acatttcgac cattcgtctg 480  
 acggcggcag accatcgta gctgcaactg agcattagca gctgcctgca acagctgtct 540  
 ctgcgtatgt ggattaccca gtgccttctg ccgggttttc tggcccagcc gccgtctgg 600  
 caacgtgtg ggcgcgtcg tccggattct cgcctgctgg aactgcataat taccatgcgg 660  
 ttcagctctc caatggggc cgaatttagt cgtgcattc tgagccgtga tgcggcaccc 720  
 ctgcgcgtc caggtgcgtt tctgaaagac ttcaccgtat ctggcaacct gctgtttatc 780  
 cgtctgaccg cagcggacca ccgcctaatttcaattatcta tcaagcttttgcgttgcgttgcgtgt 840  
 ctgtcgtgt

taatgtggat cactaatgt tccctgccag tattcctggc tcaggccccg 900

agcggtcagc gtcgttaa 918

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 305

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; NY-ESO-1/LAGE construct

&lt;400&gt; 34

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Gly | His | Ser | Ser | Gly | His |
| 1   |     | 5   |     | 10  |     | 15  |     |     |     |     |     |     |     |
| Ile | Asp | Asp | Asp | Asp | Lys | His | Met | Gln | Ala | Glu | Gly | Arg | Gly |
|     | 20  |     |     |     |     | 25  |     | 30  |     |     |     |     |     |
| Gly | Ser | Thr | Gly | Asp | Ala | Asp | Gly | Pro | Gly | Pro | Gly | Ile | Pro |
|     | 35  |     |     | 40  |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Pro | Gly | Gly | Asn | Ala | Gly | Gly | Pro | Gly | Glu | Ala | Gly | Ala |
|     | 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 ccaggcgaa ggccgtggca cgggtgttag caccggcgat 60  
gcggatggtc cggcggtcc ggttattccg gacgggcctg gtgttaatgc gggtggccca 120  
ggtaagcgg gtgcgaccgg tggtcgttgt ccgcgggggg caggcgccagc acgtgcata 180  
gttcgggtg gtgtgcacc gcgcggtcgc catggtggtg cggcgagcgg cctgaatgg 240  
tgctgcgtt ggggtgcgcg tggtcggaa agccgtctgc tggaaattttt aactggccatg 300  
ccgttgcga ccccgatgga agcggaaactg gcccgtcgta gcctggctca agatgcaccc 360  
ccgctgccgg ttccggcgt gctgctgaaa gaatttaccc tgagcgccaa cattctgacc 420

attcgctga cggcgccaga ccatcgtag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 480  
cagctgtctc tgctgatgtg gattacccag tgctttctgc cgggtttct ggcggcc 540  
ccgtctggtc aacgtggtgg cgccgcgtcg ccggattctc gcctgcgtga actgcattt 600  
accatgccgt tcagctctcc aatggaggcc gaattagtgc gtcgcattt gagccgtgat 660

gcggcaccgc tgccgcgtcc aggtgcggtt ctgaaagact tcaccgtatc tggcaacctg 720  
 ctgttatcc gtctgaccgc agcggaccac cgccattac aattatctat cagctctgt 780  
 ttacaacaac tgtcgctgtt aatgtggatc actcaatgtt tcctgccagt attcctggct 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 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 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  
 atggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gggccatat cgacgacgac 60  
 gacaagcata tgggtgcgcg tcgtccggat agccgtctgc tggagctgca tattaccatg 120  
 ccgttagca gccaaatgga agctgagctg gtgcgtcgta ttctgtctcg tgacgcagca 180  
 ccgcgtccac gtccgggtgc gtttctgaaa gatTTACCG tgagcggcaa cctgtgttt 240  
 attcgtctga ccggcaga tcatcgtcag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 300  
 cagctgtctc tgcgtatgtg gattacccag tgcttctgc cggtgtttct ggctcaggcg 360  
 ccgtctggtc agcgtcgtgg tggtgccgt ggcccgaaat ctcgtctgct ggaattttat 420  
 ctggccatgc ctttcgcgac gcccgtggaa gcagagctgg cccgtcgcag cctggctcag 480  
 gatgcaccgc cgctgccgt tccggcgtg ctgctgaaag aatTTACGGT tagcgtaac 540  
 attctgacca tccgtctgac cgcagcggac caccgccaac tgcaactgta tatcagctct 600  
 tgcctgcaac aactgtcgaa attaatgtgg atcactcaat gtttttacc agtattctg 660  
 gcccaaccgc cgagcggcca acgtcgtaa 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 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  
 atgcatatc atcatcatca cggcgcgt cgtccggata gcccgtctgtt ggagctgtcat 60  
 attaccatgc cgttagcag cccaaatggaa gctgagctgg tgcgtcgat tctgtctcg 120  
 gacgcagcac cgctgccacg tccgggtcgc gttctgaaag atttaccgt gagccggcaac 180  
 ctgcgttta ttgcgtcgac cgccgcagat catcgatcgac tgcaactgag cattagcgc 240  
 tgcctgcaac agctgtctt gctgatgtgg attaccagt gctttctgcc ggttttcgt 300  
 gctcaggcgc cgcttgtca gcgtcggtt ggtgccgtg gcccggaaatc tcgtctgtc 360  
 gaattttatc tggccatgcc gttcgacgc acgatggaaag cagagctggc ccgtcgac 420  
  
 ctggctcagg atgcaccggcc gctgcccgtt cccggcgtgc tgctgaaaga attacgttt 480  
 agcgttaaca ttctgaccat cctgtcgacc gcagccggacc accgccaact gcaactgtct 540  
 atcagcttt gcctgcaaca actgtcgta ttaatgtgga tcactcaatg tttttacca 600  
 gtattctgg cccaaaccggcc gaggccggaaatc cgtcgatcaa 639

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

<220>

&lt;223&gt; LAGE/NY-ESO-1 construct

&lt;400&gt; 40

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | His | His | His | His | His | Gly | Ala | Arg | Arg | Pro | Asp | Ser | Arg | Leu |     |
| 1   | 5   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 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 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 783

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; LAGE/NY-ESO-1 construct

&lt;400&gt; 41

|            |             |             |            |             |            |     |
|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|-----|
| atggccatc  | atcatcatca  | tcatcatcat  | catcacagca | gcccacatat  | cgacgacgac | 60  |
| gacaagcata | tggcagggtgc | agcgcgtca   | tctggccag  | gtggcgggtgc | gccgcgtggc | 120 |
| ccgcatggtg | gtgcagctag  | tgcgaagat   | ggtcggtgcc | cgtgtggtgc  | gcgtcgctcg | 180 |
| gatagccgtc | tgcgtggagct | gcatattacc  | atgcgcgtta | gcagccaaat  | ggaagctgag | 240 |
| ctggcgcgtc | gtattctgtc  | tcgtgacgca  | gcaccgctgc | cacgtccggg  | tgcggttctg | 300 |
| aaagatttta | cgtgagccgg  | caacctgtctg | tttattcgtc | tgaccgcggc  | agatcatgt  | 360 |
| cagctgcaac | tgagcattag  | cagctgcctg  | caacagctgt | ctctgctgtat | gtggattacc | 420 |

cagtgcgttc tgccgggttt tctggcttag gcgcgcgtcg gtcagcgtcg tgggggtgcc 480  
 cgtggcccg aatctcgct tatctggca tgccgtcgac gacggcgatg 540  
 gaaggcggc tgccgtcg caggatgcac cgcgcgtgcc gttccggc 600  
 gtgtgtcgaa aagaattac ggtagcggt aacattctga ccattcgct gaccgcagg 660  
 gaccaccgc aactgcaact gtctatcgc tcttgcctgc aacaactgtc gttattaaatg 720  
 tggatcactc aatgtttt accagtttc ctggcccaac 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 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 gcgcgtgcattggccagg tggcggtgcg 60  
ccgcgtggcc cgcgtggcttgcagctgt ggcgaagatgcgtttccc gtgtgggtgcg 120  
cgtcgccgg atagccgtct gctggagctg catattacca tgccgttag cagccaaatg 180  
gaagctgagc tggcgctcg tattctgtct cgtgacgcag caccgcgtcc acgtccgggt 240  
gcggttctga aagatttac cgtgagcgcc aacctgtgtt ttattctgtct gaccgcggca 300  
gatcatcgctc agctgcaact gacgcatttc agctgcctgc aacagctgtc tctgctgtatg 360  
tggattaccc agtgcgttgcgccgtgtt ctggctcagg cgccgtctgg tcagcgtcgt 420  
  
ggtgtggccgtggccatctcgctgtctggaaattttatctggccatgccgttcgcg 480  
acgcgcgtggaaaggcagagctggccgcgtcgacgcctggctcaggatgcaccgcgcgtgcgc 540  
gttccggccgtgtcgctgaaagaatttacgttgcgttaacattctgacatccgtctg 600  
accgcaggaccaccgcactgcaactgtctatcactcttgcctgcacaactgtcg 660  
ttataatgtggatcactcaatgttttccagatttccatggccaaaccgcgcggc 720  
caacgtcgtaaa 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 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  
 atggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gggccatat cgacgacgac 60  
 gacaagcata tcaggcgga aggccgttgtt actggcgta gcaccggcga tgcagatgg 120  
 cggcggttc cgggtattcc ggatggtccg ggtggtaatg caggtgttcc aggtgaagca 180  
 ggtgcactg gggctgtgg tccacgcgtt gcagggtcag cgcgtgcatt tggtccagg 240  
 ggcgtgcgc cgcgtggccc gcatggtggtt gcagctatgc cgcaagatgg tcgttgcgg 300  
 tgtggtgcgc gtcgtccgga tagccgtctg ctggagctgc atattaccat gccgttagc 360  
 agccaaatgg aagtggact ggtgcgttgtt attctgtctc gtgacgcagc accgcgtcca 420  
  
 cgtccgggtg cgggtctgaa agatttacc gtgagcggca acctgctgtt tattcgtctg 480  
 acccgccgac atcatgtca gtcgaaactg agcattagca gtcgttgcac acagctgtct 540  
 ctgtgtatgtt ggattaccca gtcgtttctg ccgggttttc tggctcaggc gccgtctgg 600  
 cagcgtcggtt ggggtggccg tggccggaa tctcgctgc tggaaatttt tctggccatg 660  
 ccgttcgca ccccgatggaa agcagagctg gcccgtcga gcctggctca ggtgcaccc 720  
 ccgtgcggg ttccggcggtt gtcgtgaaa gaatttacgg tttagcgttta cattctgacc 780  
 atccgtctga ccgcagcggaa ccacccgcca ctgcactgtt ctatcagctc ttgcctgcaa 840  
 caactgtcggtt  
 tattaaatgtt gatcactcaa ttttttttttac cagtttttccctt ggcccaaccg 900

ccgagcggcc aacgtcgta a

921

<210> 46  
<211> 306  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Gly | 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 ggccgtgta ctggcgtag caccggcat 60  
gcagatggc cggcggtcc gggattccg gatggtccgg gtggtaatgc aggtggtcca 120  
ggtaagcag gtgcgactgg cggtcggtt ccacgcggc caggtgcagc gcgtgcata 180  
ggtcagggtg gcggtgcgcc gcgtggcccg catggtggtg cagctagtgc gcaagatgg 240  
cgttcccggt gtggtgcgcg tcgtccggat agccgtctgc tggagctgca tattaccatg 300  
ccgttagca gcccaatgga agctgagctg gtgcgtcgta ttctgtctcg tgacgcagca 360  
ccgctgcac gtcgggtgc gggtctgaaa gatttacccg tgagcggcaa cctgctgttt 420

attcgtctga ccggcggaga tcatcgtag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 480  
cagctgtctc tgctgatgtg gattacccag tgcttctgc cggtgtttct ggctcaggcg 540  
ccgctgtgtc agcgtcgtag tggtgcccggt ggcccgaaat ctcgtctgc ggaattttat 600  
ctggccatgc ctttcgcgc acgcgtggaa gcagagctgg cccgtcgac cctggctcag 660  
gatgcaccgc cgctgcccgt tccggcggt ctgctgaaag aatttacggt tagcggtaa 720  
attctgacca tccgtctgac cgcagcggac caccgcaac tgcaactgta tatcagetct 780  
tgcctgcaac aactgtcggtt attaatgtgg atcactcaat gtttttacc agtattcctg 840  
ccccaaaccgc

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 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 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 tccgcattgg 60  
 ggtgcggcga gcggcctgaa tggttgctgc cggtgcgggtc cgctgtggtcc ggaaagccgt 120  
 ctgcgtggat ttatctggc catgccgtt gcgaccccgaa tggaaagccgtt actggccgt 180  
 cgttagcctgg ctcaagatgc accggccgtg ccgggtccgg gcgtgctgtt gaaagaattt 240  
 accgtgagcg gcaacattct gaccatcgat ctgacggccgg cagaccatcg tcagctgcaa 300  
 ctgagcatta gcagctgcct gcaacagctg tctctgctga tgtggattac ccagtgtttt 360  
 ctgcgggtt ttctggcca gccgcgtt 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  
atggatcaa gcagccattc atcaaatacg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60  
attattgctc accgtggcgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
cttgcgttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatgg 180  
cgtagtgg ttattcacga tcaacttttta gatggcttgc ctgatgtgc gaaaaaattc 240  
ccacatcgatc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaaatt 300  
caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accgcaggcg cagcacgtgc atctggccg 360  
ggtgtgggtg caccgcgcgg tcggcatgtt ggtgcggcga gccgcctgaa tggtgtgc 420  
  
cgttgcgggtg cgccgtggccgt ctgctggaaat tttatctggc catgccgtt 480  
gcgcaccccgaa tggaaagcgaa actggcccgat cgtagccgtt ctcaagatgc accggccgt 540  
ccgggtccgg gcggtgtgt gaaagaattt accgtgaggcg gcaacattctt gaccattgt 600  
ctgacggccgg cagaccatcg tcaagtcgaa ctgagccatcg gcaagtcgtt gcaacagctg 660  
tctctgtgtgatggattac ccagtgtttt ctggccgtgt ttctggccca gccggccgtt 720  
ggtcaacgtc accaccacca ccaccactaa 750

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

<400> 53  
Met Asp Pro Ser Ser His 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  |
| 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 | 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 |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|--|
| Gly | Gln | Arg | His |     |  |  |  |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 245 |  |  |  |  |  |

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

<400> 54  
atgggtgcgc gtggccgga aagccgtctg ctggatttt atctggccat gccgttgcg 60  
accccgatgg aagcggact ggccgcgtcg agcctggctc aagatgcacc gcccgtgcgg 120  
gttcggggcg tgctgctgaa agaatttacc gtgagcggca acattctgac cattcgtctg 180  
acggcggcag accatcgtca gctgcaactg agcatttagca gctgcctgca acagctgtct 240  
ctgtgtatgt ggattaccca gtgcttctg ccgggttttc tggcccagcc gccgtctgg 300  
caacgtcacc accaccacca ccactaa 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 |     |    |
| 100   | 105 |    |

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

<400> 56  
atggatccaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60  
attattgtctc accgtggtgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
cttgcgttg cacaacaggc tgattattha gagcaaggatt tagcaatgac taaggatgg 180  
cgtttagtgg ttattcacga tcactttta gatggcttga ctgatgttc gaaaaaattc 240  
ccacatcgta atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300  
caaagttag aatgacaga aaactttgaa accgggtgcgc gtggtcggaa aagccgtctg 360  
ctggaatttt atctggccat gccgttgcg accccgatgg aagcggaaact ggcccgctgt 420  
  
agccctggctc aagatgcacc gcccgtgccc gttccggcg tgctgctgaa agaatttacc 480  
gtgagcggca acattctgac catcgctcg acggcggcag accatcgta gctgcaactg 540  
agcattagca gctgctgca acagctgtct ctgctgatgt ggattaccca gtgcttctg 600  
ccggtgttcc tggcccagcc gccgtctgtt caacgtcacc accaccacca ccactaa 657

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

<400> 57  
Met Asp Pro Ser Ser His 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 tactggcggt agcacccggc atgcagatgg tccggggcggt 60  
ccgggttattc cgatggtcc ggggtgtaat gcagggtggc caggtgaagc aggtgcgact 120  
ggcggtcggtg tccccacggc tgcagggtca ggcgcgtgc cat ctgggtcagg tggcggtgcg 180  
ccgcgtggcc cgcgtggc tgcagctgt ggcgaagatg gtcgttgccc gtgtgggtgcg 240  
cgtcgccgg atagccgtct gctggagctg catattacca tggcggttag cagccaaatg 300  
gaagctgagc tggtgctcg tattctgtct cgtgacgcag caccgcgtgcc acgtccgggt 360  
gcggttctga aagattttac cgtgacgcgc aacctgtgt ttattctgtct gaccgcggca 420

gatcatcgtc agctgcaact gagcattagc agctgcgtgc aacagctgtc tctgcgtatg 480  
tggattaccc atgtcttct gccgggtttt ctggctcagg cgcgcgtctgg 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 Ser Thr Gly Asp Ala Asp  
1 5 10 15  
Gly Pro 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 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 His His His His His  
180 185

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

<400> 61  
atggatcaa gcagccattc atcaaatacg gcaataccg aaatgaaatc agacaaaatc 60  
attattgttc acctgttgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
cttgcgtttg cacaacaggc tgattatata gagcaagaggat tagcaatgac taaggatgg 180  
cgtttagtgg ttattcacga tcactttta gatggcttga ctgatgtgc gaaaaaattc 240  
ccacatcgatc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300  
caaagttag aaatgacaga aaactttaga acccaggcgg aaggccgtgg tactggcggt 360  
agcaccggcg atgcagatgg tccggcggtt ccgggtattc cgatggtcc gggtggtaat 420  
  
gcagggtggc caggtaaaggc aggtgcgact ggcggtcgtg gtccacgcgg tgcagggtca 480  
gcccgtgcatttgcgtccagg tggcggtgcg ccgcgtggcc cgcgtgtgg tgcagctgt 540  
gcccgtgcatttgcgtccagg tggcggtgcg ccgcgtggcc cgcgtgtgg tgcagctgt 600  
catattacca tggcggttag cagcccaatcg gaagctgagc tggcggtcg tattctgtct 660  
cgtgacgcacccgtgc acgtccgggt gcccgttgcg aagattttac cgtgagccgc 720  
aacctgtgtt ttattctgtt gaccgcggca gatcatcgatc agctgcaact gaggcattagc 780  
agctgcgtgc aacagctgtc tctgctgtatc tggattaccc agtgcttttgcggtgttt 840  
ctggctcagg  
cgccgtctgg tcagcgtcgtt 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 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 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                                     |     |     |
| 290   | 295 |     |

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

<400> 63  
atggcagggtc cagcgctgc atctggtcca ggtggcggtg cgccgcgtgg cccgcattgg 60  
ggtcgcgacta gtgcgcaga tggcggttc ccgtgtgggt cgctgcgtcc ggatagccgt 120  
ctgcgtggagc tgcatattac catgccgtt agcagccaa tggaaagctga gctggtggt 180  
cgtattctgt ctgcgtgacgc agcaccgctg ccacgtccgg gtgcggttct gaaagatttt 240  
accgtgagcg gcaacctgct gtttattcgat ctgaccgggg cagatcatcg tcagctgcaa 300  
ctgagcattt gcacgtgcct gcaacagctg tctctgtgttgttggattac ccagtgtttt 360  
ctgcccgtt ttctggctca ggccgcgtct ggtcagcgctc gtaccacca ccaccacac 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 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                     |     |     |    |
| 130   | 135 | 140 |    |

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

<400> 65

atggatcaa gcagccattc atcaaatacg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60  
attattgctc accgtggtgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatgg 180  
cgtagtgg ttattcacga tcaacttttta gatggcttga ctgatgttgc gaaaaaattc 240  
ccacatcgatc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaaatt 300  
caaagttag aatgacaga aaactttgaa accgcagggtg cagcgcgtgc atctggtcca 360  
ggtggcggtg cccgcgtgg cccgcatgtt ggtgcagcta gtgcgcaaga tggtcgttgc 420  
ccgtgtgggtg  
cgcgtcgcc ggatagccgt ctgctggago tgcattttac catgccgtt 480  
agcagccaa tggaaagctga gctggcgct cgtattctgt ctgcgtgacgc agcaccgctg 540  
ccacgtccgg gtgcggttct gaaagatttt accgtgagcg gcaacctgct gtttattcgt 600  
ctgaccgcgg cagatcatcg tcaagtcgaa ctgagcatca gcagctgcct gcaacagctg 660  
tctctgttca tggatttccatgtt ctgcgggtt ttctggctca ggcggctct 720  
ggtcagcgtc gtcaccacca ccaccacac 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 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 gccgttagc 60  
agcccaatgg aagetgagct ggtgcgtcg attctgtctc gtgacgcagc accgctgcca 120  
cgtccgggtg cggttctgaa agatttacc gtgagcggca acctgctgtt tattcgtctg 180  
accgcggcag atcatcgta gctgcaactg agcattagca gtcgcctgca acagctgtct 240  
ctgctgatgt ggattaccca gtgcttctg ccgggttttc tggctcaggc gccgtctgg 300  
cagcgtcgta 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                 |     |    |    |
| 100   | 105 |    |    |

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

<400> 69  
atggatcaa gcagccattc atcaaatatg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60  
attattgctc accgtggc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
cttgcgtttg cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatggt 180  
cgtttagtgg ttattcacga tcaacttttta gatggcttga ctgatgtgc gaaaaaattc 240  
ccacatcgtc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaaatt 300  
caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accggtgccg tcgtccgga tagccgtctg 360  
ctggagctgc atattaccat gccgttagc agcccaatgg aagctgagct ggtgcgtcgt 420  
  
attctgtctc gtgacgcgc accgctgcca cgtccgggtg cggttctgaa agatttacc 480  
gtgagcggca acctgctgtt tattcgtctg accgcggcag atcatcgta gctgcaactg 540  
agcattagca gtcgcgtca acagctgtct ctgctgatgt ggattaccca gtgcttctg 600  
ccggtgtttc tggtcagggc 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  
 210 215

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 210

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo Sapien

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; PEPTIDE

&lt;222&gt; (0)...(0)

&lt;223&gt; Lage 1b

&lt;400&gt; 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 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

```

atggatcaa gcagccattc atcaaatacg gcgaataccaaatgaaatc agacaaaatc 60
attattgtctt accgtggcgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120
cttcgttttgc cacaacaggc tgattatata gagaaggatt tagcaatgac taaggatgg 180
cgtttagtgg ttattcacga tcactttta gatggcttgc ctgtatgtgc gaaaaaattc 240
ccacatcgatc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300
caaagttagt aaatgacaga aaactttgaa acccgccgg cacatatggg tgcgcgtgg 360
ccggaaagcc gtcgtctggaa attttatctg gccatgcgtt ggacccctt gatggaaatcg 420

gaactggccc gtcgttagcct ggctcaagat gcaccgcgc tgccggttcc gggcgtgctg 480
ctgaaagaat ttaccgttag cgccaacattt ctgaccatc gtctgacggc ggcagaccat 540
cgtcagtc aactgagcat tagcagctgc ctgcaacagc tgtctctgt gatgtggatt 600
accaggctgc ttctgcccgtt gtttctggcc cagccggcgtt ctggtaacgc tggtggcgc 660
cgtcgccgg attctcgctt gctggaactg catattacca tgccgttcag ctctccaatg 720
gaggccgaat tagtgctcg cattctgago cgtgatgggg cacccgtgcc gcgtccagg 780
gcgggttctga aagacttcac cgtatctggc aacctgtgtt ttatccgtt gaccgcagcg 840
gaccaccgc
```

aattacaattt atctatcagc tcttgtttac aacaactgtc gctgttaatg 900

tggatcaactc aatgtttctt gccagtttcc 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 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   |     |     |     |
|   | 325 |     |     |

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

<400> 74  
atggatccaa gcagccattc atcaaatacg gcgaataccc aaatgaaatc agacaaaatc 60  
attattgctc accgtggtgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
cttcgtttg cacaacaggc tgattattt gagaaggatt tagcaatgac taaggatgg 180  
cgtttagtgg ttattcacga tcactttta gatggcttga ctgatgtgc gaaaaaaattc 240  
ccacatcgatc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300  
caaagttag aatgacaga aaactttgaa accgcggccg cacatatgca ggcgaaaggc 360  
cgtggcaccg gtggtagcac cggcgatcgatcgatggccgg gcggtccggg tattccggac 420  
  
gggcctggtg gtaatgcggg tggccagggt gaagcgggtg cgaccgggtgg tcgtggccg 480  
cggggggcag ggcgcacgc tgcatctgtt ccgggtggc gtgcaccgcg cggtccgc 540  
gtgtggcggc cgagcggcct gaatggttgc tgccgttgc gtgcgcgtgg tccggaaagc 600

cgtctgctgg aatttatct gccatgccg tttgcgaccc cgatgaaagc ggaactggcc 660  
 cgtcttagcc tgctcaaga tcgaccgccc ctgcgggttc cggcgctgct gctgaaagaa 720  
 tttaccgtga gggcaacat tctgaccatt cgtctgacgg cggcagacca tcgtcagctg 780  
 caactgagca ttacgagctg cctgcaacag ctgtctctgc tgatgtggat taccagtgc 840  
 tttctgcccc  
 tggctggc ccagccgccc tctggtaac gtgggtggcgc gctcgccg 900  
 gattctcgcc tgctggact gcatattacc atgcgttca gctctccaat ggaggccgaa 960  
 ttagtgcgtc gcattcttag ccgtgatgcg gcaccgtgc cgcgtccagg tgccgttctg 1020  
 aaagacttca ccgtatctgg caacctgtt 1140  
 caattacaat tatctatcg ctcttgtaa caacaactgt cgctgttaat gtggatact 1180  
 caatgttcc tgccgttatt cctggcttag 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 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 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 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 |     |     |     |     |     | 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 |     |     |     |     |     | 400 |

His His His

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

<400> 76

atggatccaa gcagccattc atcaaatacg gcaataccg aatgaaatc agacaaaatc 60  
attattgcgtc accgtggtgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
cttgcgtttgc cacaacaggc tgattattta gagcaagatt tagcaatgac taaggatgtt 180  
cgtttagtgg ttattcaca gtcacttttta gatggcttga ctgtatgtc gaaaaaatc 240  
ccacatcgatc atcgtaaaga tggccgttac tattgtcatcg actttacctt aaaagaattt 300  
caaagtttag aaatgacaga aaactttgaa acccgcccg cacatatggg tgcgctgtt 360  
ccggatagcc gtcgttgttgc gctgcattt accatggccgtt tagcagcccc aatggaaatc 420

gagtcgttgc gtcgtattct gtctcgtgac gcagcacccgc tgccacgtcc ggggtgcgggt 480  
ctgaaaaggatt ttaccgtgag cggcaacctg ctgtttatttc gtctgaccgc ggcagatcat 540  
cgtagctgc aactgagcat tagcagctgc ctgcaacagc tgtctctgt gatgtggatt 600  
acccagtgtct ttctgcgggt gtttctggct caggcccggt ctggtcageg tcgtgggt 660  
gcccgtggcc cggaaatctcg tctgtggaa ttttatctgg ccatgccgtt cgccgacccgg 720  
atgaaagcag agctggcccg tcgcacgcgt gctcaggatg caccggccgt gccgggttcgg 780  
ggcgctgtgc taaaagaatt tacggtttgc ggttaacatcc tgaccatcc tctgaccgca 840  
gccccacc

```
gccaactgca actgtctatc agcttgc tgcacaact gtcgttata 900  
atgtggatca ctaaatttt ttaccagta ttccctggccc aaccggcgag cgggccaaacgt 960  
ctgtaccacc 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

325

<210> 78

<211> 1212

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 78

atggatcaa gcagccattc atcaaatacg cgcataaccc aaatgaaatc agacaaaatc 60  
 attattgctc accgtggtgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
 cttgcgttg cacaacaggc tgattattt gagaacaggatt tagcaatgac taaggatgg 180  
 cgtttagtgg ttattcacga tcaactttt gatggcttga ctgatgttc gaaaaaattc 240  
 ccacatcgta atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300  
 caaagttag aaatgacaga aaactttgaa accgcggccg cacatatgca ggcgaaaggc 360  
 cgtggtaactg gcggttagcac cgccgatgca gatggtccgg gcggtccgg tattccggat 420

ggtccgggtg gtaatgcagg tggccaggt gaagcaggtg cgactggcgg tcgtggcca 480  
 cgcggcgcg gtgcgcgcg tgcacatgtt ccaggtggcg gtgcgcgcg tggccgcatt 540  
 ggtggcgcag ctatgcgcgca agatggcgt tgccgtgtg gtgcgcgtc tccggatagc 600  
 cgtctgtgg agctgcata taccatgcgg tttacgcggc caatggaaagc tgagctgg 660  
 cgtctgttcc tgcgtcgta cgccgcaccc ctgcacgcg cgggtgcgg tctgaaagat 720  
 tttaccgtga gggcaacct gctgttatt cgtctgaccg cggcagatca tcgtcagctg 780  
 caactgagca ttacgcgtc cttgcacacg ctgtctgtc tgatgtggat taccagtc 840  
 tttctgcgg

tgttctggc tcaggcgcgc tctggtcagg gtcgtgggg tgccgtggc 900  
 cggaaatctc gtctgctgga attttatctg gccatgcgt tcgcgcgc gatggaaagca 960  
 gagctggccc gtgcgcgcct ggctcaggat gcacccgcgc tgccgttcc gggcgtgtc 1020  
 ctgaaagaat ttacggttag cggtAACATT ctgaccatcc gtctgaccgc agcggaccac 1080  
 cgccaaactgc aactgtctat cagcttgc ctgcaacaac tgctgttatt aatgtggatc 1140  
 actcaatgtt tttaccagt attcctggcc caaccgcga gggccaaacg tcgtcaccac 1200  
 caccaccacc ac 1212

<210> 79

<211> 404

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 79

Met Asp Pro Ser Ser His 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 |
| <br>  |     |     |
| Arg Gly Ala Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro 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 |
| <br>  |     |     |
| Ser Arg Asp Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp |     |     |
| 225   | 230 | 235 |
|   |     | 240 |
| <br>  |     |     |
| 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 |
| <br>  |     |     |
| Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala |     |     |
| 305   | 310 | 315 |
|   |     | 320 |
| <br>  |     |     |
| 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 |
| <br>  |     |     |
| Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg His His |     |     |
| 385   | 390 | 395 |
|   |     | 400 |
| <br>  |     |     |
| His His His His   |     |     |
| <br><br><br><br><br><br>  |     |     |

&lt;210&gt; 80

&lt;211&gt; 918

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapien

&lt;400&gt; 80

atggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gggccatat cgacgac 60  
 gacaagata tgccaggcgaa aggccgtggt actggcgta gcaccggcga tgcagatgg 120  
 cggcggtc cgggtattcc ggatggtcc ggtggtaatg caggtggtcc aggtgaagca 180  
 ggtgcactg gggctgtgg tccacgcgt gcaggtgcag cgcgtcata tggccagg 240  
 ggcgtgcgc cgcgtggccc gcatggtggt gcagctagtgc caagatgg tcgtgccc 300  
 tgtgtgcgc gtgcgtccgaa tagccgtctg ctggagctgc atattaccat gccgttagc 360  
 agccaatgg aagctgagct ggtgcgtcg attctgtctc gtgacgcagc accgcgtcca 420

cgtccgggtg cggttctgaa agatttacc gtgagcggca acctgcgtt tattcgtctg 480  
 accgcggcag atcatcgta gtcgaactg agcattagca gtcgcctgca acagctgtct 540  
 ctgcgtatgt ggattaccca gtgccttctg ccgggtttc tggctcaggc gccgtctgg 600  
 cagcgtcgtg gtggtgcccg tggccggaa tctcgctgc tggatttta tctggccatg 660  
 ccgttcgcga cccgatggaa agcagagctg gcccgtcga gcctggctca ggtgcaccc 720  
 ccgcgtccgg ttccggcgt gtcgtgaaa gaatttacgg ttagcgttaa cattctgacc 780  
 atccgtctga ccgcagcggaa ccacgcgaa ctgcactgt ctatcagctc ttgcctgcaa 840  
 caactgtcgt

tattaaatgtg gatcactcaa tgtttttac cagtattcct ggcccaaccg 900  
 ccgagcggcc aacgtcgt

918

&lt;210&gt; 81

&lt;211&gt; 306

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo Sapien

&lt;400&gt; 81

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Gly | 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  
atggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcccacatcgacgacgac 60  
gacaagcata tgggtgcgcg tggccggaa agccgtctgc tgaaattttt tctggccatg 120  
ccgttgtcgca ccccgatgaa agccgaactg gcccgtcgta gcctggctca agatgcacccg 180  
ccgctgcggc ttccggcgct gctgctgaaa gaatttaccg tgagcggcaa cattctgacc 240  
attcgctcta cgccggcaga ccatcgtag ctgcaactgaa gcattagcag ctgcctgcaa 300  
cagctgtctc tgcgtatgtt gattacccag tgcttctgc cgggtttct ggccagccg 360  
ccgtctggtc aacgtgttgg cgccgtcgta ccggattctc gcctgttggaa actgcattatt 420  
  
accatgccgt tcagctctcc aatggaggcc gaatttagtgc gtgcattct gagccgtat 480  
gcggcaccgc tgccgcgtcc aggtgcggtt ctgaaagact tcaccgtatc tgccaaacctg 540  
ctgttatcc gtcgtaccgc agccggaccac cgccaaatcc aattatctat cagctctgt 600  
ttacaacaac tgcgtatgtt aatgtggatc actcaatgtt tccgtccagt attccgttggct 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 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  |
| Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln Leu Ser Ile Ser |     | 80  |
| 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 |
|   |     |     |
| 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  
atggccatc atcatcatca tcatcatcat catcacagca gcccacatat cgacgacgac 60  
gacaagcata tgccaggcgga aggcgtggc accgggtggta gcaccggcga tgcggatgg 120  
ccggccgtc cgggtattcc ggacgggcct ggtggtaatg cgggtggcc aggtgaagcg 180  
ggtgcgaccg gtggcgtgg tccgcgggg gcagggcagcacgtgcac tggtcgggt 240  
ggtggcgcac cgcgcggctc gcatgggtgt gcggcgaccc gcctgaatgg ttgcgtccgt 300  
tgcggcgcgc gtggccggaa aagccgtctg ctggaaattt atctggccat gccgtttcgc 360  
accccgatgg aagcggact gccccgtctg agcctggctc aagatgcacc gccgctgcgc 420  
  
gttccggcg tgcgtctgaa agaatttacc gtgagccgca acattctgac cattcgtctg 480  
acggccggcag accatcgta gctgcaactg agcattagca gctgcctgca acagctgtct 540  
ctgtctgtgt ggttaccca gtgtttctg ccgggtttc tggcccgacc gccgtctgg 600  
caacgtgtgc ggcgcgtcg tccggattct cgcctgtgg aactgcataat taccatgcgc 660  
ttcagctctc caatggggc cgaatttagtg cgtcgcattc tgagccgtga tgcggcaccg 720  
ctgcgcgtc caggtgcgtt tctgaaagac ttcaccgtat ctggcaacct gctgtttatc 780  
cgtctgaccg cagcggacca cgcctaattt caattatcta tcagcttttgc tttacaacaa 840  
ctgtcgctgt  
taatgtggat cactcaatgt ttccctgccag tattcctggc tcaggccccg 900

agcggtcagc gtcg 915

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

<400> 85  
Met Gly 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 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 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  
atggccatc atcatcatca tcatacatcat catcacagca gggccatat cgacgacgac 60  
gacaagcata tgggtgcgcg tcgtccggat agccgtctgc tggagctgca tattaccatg 120  
ccgttagca gccaaatgga agctgagctg gtgcgtcgta ttctgtctcg tgacgcagca 180  
ccgcgtccac gtccgggtgc gggtctgaaa gatttaccg tgagcggcaa cctgcgttt 240  
attcgctcta ccgcggcaga tcatcgtag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 300  
cagctgtctc tgctgtatgtg gattacccag tgcttctgc cggtgttct ggctcaggcg 360  
ccgtctggtc agcgtcgtgg tggtgccgt ggccggaaat ctgcgtctgt ggaattttat 420  
  
ctggccatgc ctttcgcgac gcccgtggaa gcagagctgg cccgtcgac cctggctcag 480  
gatgcacccgc cgtgcgggt tccggcggt ctgctgaaag aatttacggt tagcggtaa 540  
attctgacca tccgtctgac cgcagcgac caccgcaac tgcaactgatc tatcagtct 600  
tgcctgcaac aactgtcgat attaatgtgg atcactcaat gtttttacc agtattcctg 660  
gccccaaaccgc cgagcggcca acgtcgat 687

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

<400> 87  
Met Gly 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

atggatcaa gcagccattc atcaaatatg ggcataaccc aaatgaaatc agacaaaatc 60  
 attattgctc accgtggtgc tagcggttat ttaccagac atacgttaga atctaaagca 120  
 cttgcgttg cacaacaggc tgattattha gagcaagatt tagcaatgac taaggatgg 180  
 cgtagtgg ttattcacga tcaactttta gatggcttga ctgatgtgc gaaaaaatc 240  
 ccacatgctc atcgtaaaga tggccgttac tatgtcatcg actttacctt aaaagaaatt 300  
 caaagttag aatgacaga aaactttgaa acccaggcgg aaggccgtgg tactggcgg 360  
 agcaccggcg atgcagatgg tccggcggc tccggatattc cgatggtcc gggtggtaat 420

gcaggtggtc caggtgaagc aggtgcgact ggccgtcggt gtccacgcgg tgccgggtgca 480  
 ggcgtgtcat ctggccagg tggccgtgcg ccgcgtggcc cgcgtgtgg tgccgggt 540  
 ggcgaagatg gtcgtgtcccc gtgtggtgcg cgtcgccgg atagccgtct gctggagctg 600  
 catattacca tggccgttag cagcccaatg gaagctgagc tggccgtcg tattctgtct 660  
 cgtgacgcag caccgctgcc acgtccgggt gccgttctga aagatttac cgtgagcggc 720  
 aacctgctgt ttatcgctt gaccggcga gatcatgctc agctgcaact gaggcattagc 780  
 agctgctgc aacagctgctc tctgctgtatggattaccc agtgcgttct gccgggtttt 840  
 ctggctcagg

cggccgtctgg tcagcgctgt ggtggccccc gtggccggaa atctcgctgt 900  
 ctggaaattt atctggccat gcccgtcgac acgcgtatgg aagcagagct ggcccgctgc 960  
 agcctggctc aggtgcacc gccgctgcgc gttccggcgt gtcgtctgaa agaatttacg 1020  
 gttagcggtt acattctgac catccgtctg accgcagcgg accaccgcca actgcaactg 1080  
 tctatcgctt ctggctgcacaactgtcg ttattaaatgt ggatcaactca atgtttttta 1140  
 ccagtttcc tggcccaacc gcccggcggc caacgtcgacc 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  |
| 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 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 |
| Ala Arg Ala Ser Gly Pro 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 |
| 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 |
| 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  
atggatcaa gcagccattc atcaaatacg gcaataccg aaatgaaatc agacaaaatc 60  
attattgttc acctgttgc tagcggttat ttaccagagc atacgttaga atctaaagca 120  
cttgcgttg cacaacaggc tgattatata gagcaagagg tagcaatgac taaggatgg 180  
cgtttagtgg ttattcacga tcactttta gatggcttgc ctgatgtgc gaaaaattc 240  
ccacatcgatc atcgaaaga tggcgatcc tatgtcatcg actttaccc aaaagaaatt 300  
caaagttag aaatgacaga aaactttaga acccaggcgg aaggccgtgg caccgggtgg 360  
agcaccggcg atgcggatgg tccggcgatcc cggttattc cgacggggcc tggtggtaat 420

gcgggtgggc caggtaaaggc ggggtgcgacc ggtggtcgtg gtccgcgggg ggcaggcgca 480  
gcacatcgatc ctggccggg tgggtgtca ccgcgcggc cgcatgttgc tgcggcgagc 540  
ggcctgaatg gttgtgcgcg ttgcgggtcg cgtggccgg aaagccgtct gctgaaattt 600  
tatctggcca tggcgatcc gaccccgatc gaagcgaaac tggccgtcg tagctggct 660  
caagatgcac cggcgatcc gttccgggc gtgtgtgtca aagaatttac cgtgagcgcc 720  
aacattctga ccatcgatc gacggcgatc gaccatcgatc agctgcaact gagcatttgc 780  
agctgcgtgc aacagctgtc tctgtgtatc tggattaccc agtgcgttgc gcccgtgttt 840  
ctggcccgatc  
cgccgtctgg tcaacgttgtt ggccgcgtc gtccggattc tcgcctgtgt 900  
gaactgcata ttaccatgcc gttcagctct ccaatggagg ccaatttgcgtgcatt 960  
ctgagccgtg atgcggcacc gtcggcgatc ccagggtcggtt ctctgaaaga cttcacccgt 1020  
tctgcaacc tgcgtttat ccgtctgtca gcagcgacc accgccaattt acaattatct 1080  
atcagctttt gtttacaaca actgtgtgtt ttaatgtgtca tcaactcaatg tttctgtcca 1140  
gtattccctgg ctccggcccc gaggcgatcc cgtcgatcc 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 Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro  
115 120

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 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 ccaggcgaa ggccgtggta ctggcgtag caccggcgat 60  
gcagatggtc cggcggtcc gggattccg gatggccgg gtggtaatgc aggtggtcca 120  
ggtaagcag gtgcgactgg cggctgtgg ccacgcggc caggtgcagc gcgtgcata 180  
ggtcagggt gccgtgcgcc gcgtggccc catggtggt cagctagtgc gcaagatgg 240  
cgttggccgt gtggtgccgc tcgtccggat agccgtctgc tggagctgca tattaccatg 300  
ccgttagca gccaatgga agctgagctg gtgcgtcgta ttctgtctcg tgacgcagca 360

ccgtgccac gtccgggtgc gtttctgaaa gatttaccg tgagcggcaa cctgctgtt 420  
 attcgctga ccggcaga tcatcgtag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgcaa 480  
 cagctgtc tgcgtatgtg gattacccag tgcttctgc cggtttct ggctcaggcg 540  
 ccgtctggc acggtcgtag tggtgcccgt ggcccgaaat ctgtctgt ggaattttat 600  
 ctggccatgc cgttcgcac gccgatggaa gcagagctgg cccgtcgac cctggctcag 660  
 gatgcaccgc cgctgcccgt tccggcgtag ctgtgaaag aatttacggt tagcgtaac 720  
 attctgacca tccgtctgac cgcagcggac caccgccaac tgcaactgtc tatcatct 780  
 tgcctgcaac aactgtcggtt attaatgtgg atcaactaat gtttttacc agtattccgt 840  
 gccccaaaccgc  
 cgagcggcca acgtcg 867

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

<400> 93  
 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 | Asn | Ala | 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  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 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 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 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 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

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 cggtgcgct ggtccggaaa gccgtctgct ggaattttat 60  
 ctggccatgc cggttgcgac cccgatggaa gcggaaactgg cccgtcgtag cctggctaa 120  
 gatgcaccgc cgctgccgt tccggcggt ctgctgaaag aatttaccgt gagcggcaac 180  
 attctgacca ttctgtctgac ggccggcagac catcgctcagc tgcaactgag cattagcage 240  
 tgcctgcaac agctgtctct gctgatgtgg attaccagt gctttctgcc ggtgtttctg 300  
 gcccagccgc cgtctggta acgtgggtgc gcgcgtcgctc cggattctcg cctgctggaa 360  
 ctgcataatta ccatgccgtt cagctctcca atggaggccg aattagtgcg tcgcattctg 420  
 agccgtgatg cggcaccgct gccgcgtcca ggtgcggtcc taaaagactt caccgtatct 480  
 gcgaacctgc ttttatccg tctgaccgca gcggaccacc gccaattaca attatctatc 540  
 agcttctgtt tacaacaact gtgcgtgtta atgtggatca ctcaatgttt cctgccagta 600  
 ttccctggctc aggccccgag cggtcagcgt cgt 633

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

<400> 95  
 Met 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 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 ccagggcgaa gcccgtggca cccgttgttag caccggcgat 60
gcggatggtc cggcggtcc gggtattccg gacggggctg tggttaatgc gggtgggcca 120
ggtaagccgg gtgcacccgg tggctgtgtt ccgcgggggg caggcgacgc acgtgcatt 180
ggtcgggtg gtgtgcacc gcgcggccg catgtgtgtt cggcgacgcgg cctgaatgtt 240
tgctgccgtt gcggtgtccgcg tggccggaa agccgtctgc tgaaatttttactggccatg 300
ccgtttgcga ccccgatggaa agcggaaactggccgtcgatgcctggctca agatgcacccg 360
ccgtgtccgg ttccggcggtt gctgtgtttttaatccggatggccatgcattctgacc 420
```

attcgtctga cggccggcaga ccatcgtag ctgcaactga gcattagcag ctgcctgaa 480  
cagctgtctc tgctgtatgt gattaccagg tgcgttctgc cggtgtttct ggcccagccg 540  
ccgtctggtc aacgtggtgg cgcgcgtcg ccggattctc gcctgctgaa actgcataat 600  
accatgccgt tcagctctcc aatggaggcc gaattagtgc gtgcattct gagccgtat 660  
gcggcacccgc tgccgcgtcc aggtgcgggtt ctgaaagact tcaccgtatc tggcaacctg 720  
ctgtttatcc gtctgaccgc agcggaccac cccaattac aattatctat cagctcttgt 780  
ttacaacaac tgtcgtgtt aatgtggate actcaatgtt tcctgccagt attcctggct 840  
caggccccga

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

<400> 97  
 Met 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 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 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 His His His His His     |     |     |
| 435   | 440 | 445 |
| His His   |     |     |
| 450   |     |     |