

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0097654

(43) 공개일자 2020년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 14/47 (2006.01) A61K 35/15 (2014.01)  
A61K 35/17 (2014.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C12N 5/0781 (2010.01) C12N 5/0783 (2010.01)  
C12N 5/0784 (2010.01) C12N 5/0786 (2010.01)

(52) CPC특허분류

C07K 14/4748 (2013.01)  
A61K 35/15 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0014620

(22) 출원일자 2020년02월07일

심사청구일자 2020년02월07일

(30) 우선권주장

1020190015108 2019년02월08일 대한민국(KR)

(71) 출원인

주식회사 굳티셀

서울특별시 서대문구 연세로 50, 416씨호 (신촌동, 연세대학교공학원)

(72) 발명자

김정호

서울특별시 마포구 대흥로 104, 202호 (대흥동)

김범석

서울특별시 마포구 동교로12길 21, 206호 (서교동)

(74) 대리인

이재영

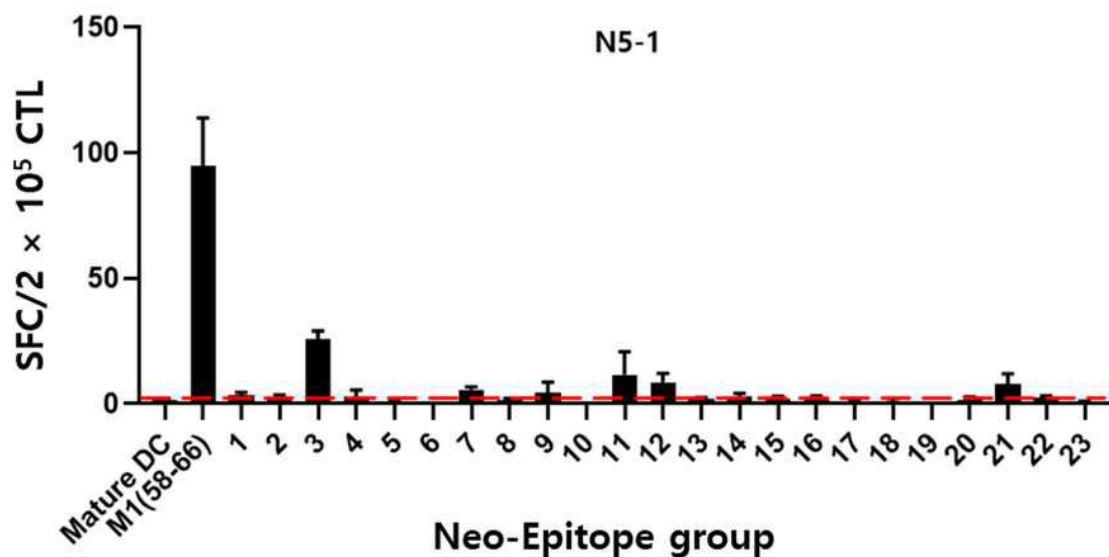
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 T 세포의 활성화 방법

## (57) 요약

본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포, 즉 수지상 세포를 통해 암 항원 특이적인 T 세포, 바람직하게는 메모리 T 세포의 분화 및 증식을 빠르고 효과적으로 유도할 수 있고, 이렇게 활성화된 메모리 T 세포는 암 세포의 방어 기작을 피해 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 35/17* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C12N 5/0635* (2013.01)

*C12N 5/0636* (2013.01)

*C12N 5/0639* (2013.01)

*C12N 5/0645* (2013.01)

*C12N 2501/2302* (2013.01)

*C12N 2501/2304* (2013.01)

*C12N 2501/2307* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

서열번호 1 내지 3, 서열번호 7 내지 9, 서열번호 11 내지 15, 서열번호 19 내지 21, 서열번호 23 내지 39, 서열번호 43 내지 45, 서열번호 47 내지 51, 서열번호 55 내지 57, 서열번호 59 내지 63, 서열번호 67 내지 69, 서열번호 71 내지 75, 서열번호 79 내지 81, 서열번호 83 내지 111, 서열번호 115 내지 117, 서열번호 119 내지 122, 서열번호 124 내지 127, 서열번호 129 내지 149, 서열번호 151 내지 서열번호 154, 서열번호 156 내지 158, 서열번호 160 내지 163, 서열번호 165 내지 167, 서열번호 168 내지 176, 서열번호 178 내지 181, 서열번호 183 내지 194 및 서열번호 196 내지 199 중 어느 하나로 표시되는 암 특이적 에피토프(epitope).

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 암 특이적 에피토프는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G,  $\beta$  2-마이크로글로불린, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA1, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5, HLA-DM, HLA-DOA 및 HLA-DOB 유전자와 중 적어도 하나와 결합 친화도(binding affinity)를 나타내는 것인, 암 특이적 에피토프.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 암 특이적 에피토프는 HLA-A\*2402, HLA-A\*A0201, HLA-A\*3303, HLA-A\*1101, HLA-A\*0206, HLA-A\*3101, HLA-B\*5101, HLA-B\*4403, HLA-B\*5401, HLA-B\*5801 및 HLA-B\*3501 중 적어도 하나와 결합 친화도를 나타내는 것인, 암 특이적 에피토프.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 암은 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 양성 암인, 암 특이적 에피토프.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

상기 암은 EBV 양성 위암, EBV 양성 자궁경부암, EBV 양성 버키트 림프종(Burkitt's lymphoma), EBV 양성 T 세포 림프종(T cell lymphomas), EBV 양성 유방암, EBV 양성 평활근육종(leiomyosarcomas), EBV 양성 평활근종양(smooth muscle tumors), EBV 양성 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma), EBV 양성 비인두암 또는 EBV 양성 이식 후 림프세포증식 질환(PTLD)인, 암 특이적 에피토프.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 암 특이적 에피토프를 코딩하는 핵산 분자.

#### 청구항 7

제6항의 핵산 분자가 삽입된 발현 벡터.

#### 청구항 8

제7항의 발현 벡터가 형질 감염된 숙주 세포.

#### 청구항 9

서열번호 1 내지 3, 서열번호 7 내지 9, 서열번호 11 내지 15, 서열번호 19 내지 21, 서열번호 23 내지 39, 서

열번호 43 내지 45, 서열번호 47 내지 51, 서열번호 55 내지 57, 서열번호 59 내지 63, 서열번호 67 내지 69, 서열번호 71 내지 75, 서열번호 79 내지 81, 서열번호 83 내지 111, 서열번호 115 내지 117, 서열번호 119 내지 122, 서열번호 124 내지 127, 서열번호 129 내지 149, 서열번호 151 내지 서열번호 154, 서열번호 156 내지 158, 서열번호 160 내지 163, 서열번호 165 내지 167, 서열번호 168 내지 176, 서열번호 178 내지 181, 서열번호 183 내지 194 및 서열번호 196 내지 199 중 어느 하나로 표시되는 암 특이적 에피토프를 포함하는, T 세포의 활성화용 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

상기 T 세포는 암의 예방 또는 치료를 위한 것인, T 세포의 활성화용 조성물.

#### 청구항 11

제9항에 있어서,

상기 T 세포는 세포독성 T 세포, 보조 T 세포, 자연 살해 T 세포,  $\gamma \delta$  T 세포, 조절 T 세포 및 메모리 T 세포로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, T 세포의 활성화용 조성물.

#### 청구항 12

서열번호 1 내지 3, 서열번호 7 내지 9, 서열번호 11 내지 15, 서열번호 19 내지 21, 서열번호 23 내지 39, 서열번호 43 내지 45, 서열번호 47 내지 51, 서열번호 55 내지 57, 서열번호 59 내지 63, 서열번호 67 내지 69, 서열번호 71 내지 75, 서열번호 79 내지 81, 서열번호 83 내지 111, 서열번호 115 내지 117, 서열번호 119 내지 122, 서열번호 124 내지 127, 서열번호 129 내지 149, 서열번호 151 내지 서열번호 154, 서열번호 156 내지 158, 서열번호 160 내지 163, 서열번호 165 내지 167, 서열번호 168 내지 176, 서열번호 178 내지 181, 서열번호 183 내지 194 및 서열번호 196 내지 199 중 어느 하나로 표시되는 암 특이적 에피토프가 로딩(loading)된 항원 제시 세포.

#### 청구항 13

제12항에 있어서,

상기 항원 제시 세포는 수지상 세포, B 세포 및 대식 세포 중 1종 이상을 포함하는, 항원 제시 세포.

#### 청구항 14

제13항에 있어서,

상기 항원 제시 세포는 T 세포의 증식 또는 분화를 촉진하는, 항원 제시 세포.

#### 청구항 15

서열번호 1 내지 3, 서열번호 7 내지 9, 서열번호 11 내지 15, 서열번호 19 내지 21, 서열번호 23 내지 39, 서열번호 43 내지 45, 서열번호 47 내지 51, 서열번호 55 내지 57, 서열번호 59 내지 63, 서열번호 67 내지 69, 서열번호 71 내지 75, 서열번호 79 내지 81, 서열번호 83 내지 111, 서열번호 115 내지 117, 서열번호 119 내지 122, 서열번호 124 내지 127, 서열번호 129 내지 149, 서열번호 151 내지 서열번호 154, 서열번호 156 내지 158, 서열번호 160 내지 163, 서열번호 165 내지 167, 서열번호 168 내지 176, 서열번호 178 내지 181, 서열번호 183 내지 194 및 서열번호 196 내지 199 중 어느 하나로 표시되는 암 특이적 에피토프; 및 수지상 세포 특이적 항체 또는 그 단편을 포함하는 융합 단백질.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,

상기 수지상 세포 특이적 항체는 수지상 세포의 DCIR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, Clec9A, 33D1, 만노스 수용체(mannose receptor), 랑게린(Langerin), Dectin-1, B7-1, B7-2, IFN- $\gamma$  수용체, IL-2 수용체, ICAM-

1, Fc $\gamma$  수용체, LOX-1, 또는 ASPGR에 특이적인 항체인, 융합 단백질.

#### 청구항 17

서열번호 1 내지 3, 서열번호 7 내지 9, 서열번호 11 내지 15, 서열번호 19 내지 21, 서열번호 23 내지 39, 서열번호 43 내지 45, 서열번호 47 내지 51, 서열번호 55 내지 57, 서열번호 59 내지 63, 서열번호 67 내지 69, 서열번호 71 내지 75, 서열번호 79 내지 81, 서열번호 83 내지 111, 서열번호 115 내지 117, 서열번호 119 내지 122, 서열번호 124 내지 127, 서열번호 129 내지 149, 서열번호 151 내지 서열번호 154, 서열번호 156 내지 158, 서열번호 160 내지 163, 서열번호 165 내지 167, 서열번호 168 내지 176, 서열번호 178 내지 181, 서열번호 183 내지 194 및 서열번호 196 내지 199 중 어느 하나로 표시되는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(Antigen presenting cells)를 제조하는 방법.

#### 청구항 18

제17항에 있어서,

상기 항원 제시 세포는 수지상 세포, B 세포 및 대식 세포 중 1종 이상을 포함하는, 방법.

#### 청구항 19

제17항에 있어서,

상기 항원 제시 세포는 목적하는 개체의 말초 혈액 유래의 말초혈액 단핵세포(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)로부터 얻어진 것인, 방법.

#### 청구항 20

제17항에 있어서,

상기 로딩은 상기 항원 제시 세포를 상기 암 특이적 에피토프와 접촉시켜 수행되는, 방법.

#### 청구항 21

제17항에 있어서,

상기 로딩은 상기 항원 제시 세포로 상기 암 특이적 에피토프를 펄싱(pulsing)하여 수행되는, 방법.

#### 청구항 22

제17항에 있어서,

상기 로딩은 상기 암 특이적 에피토프를 코딩하는 핵산 분자가 삽입된 발현 벡터를 상기 항원 제시 세포에 뉴클레오펙션(nucleofection)시켜 수행되는, 방법.

#### 청구항 23

제17항에 있어서,

상기 로딩은 상기 암 특이적 에피토프; 및 수지상 세포 특이적 항체 또는 그 단편을 포함하는 융합 단백질을 사용하여 수행되는, 방법.

#### 청구항 24

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항원 제시 세포에 의해 활성화된 T 세포.

#### 청구항 25

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항원 제시 세포에 의해 T 세포를 활성화하는 방법.

#### 청구항 26

제25항에 있어서,

상기 방법은 상기 T 세포를 상기 항원 제시 세포와 공동 배양(co-culture)하여 수행되는, 방법.

#### 청구항 27

제25항에 있어서,

상기 T 세포는 목적하는 개체의 말초혈액 단핵세포(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)로부터 얻어진 것인, 방법.

#### 청구항 28

제25항에 있어서,

상기 T 세포는 세포독성 T 세포, 보조 T 세포, 자연 살해 T 세포,  $\gamma \delta$  T 세포, 조절 T 세포 및 메모리 T 세포로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 방법.

#### 청구항 29

제26항에 있어서,

상기 공동 배양 시 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-7(IL-7), 인터루킨-15(IL-15), 인터루킨-21(IL-21) 또는 이들의 조합을 첨가하며 수행되는, 방법.

#### 청구항 30

제26항에 있어서,

상기 공동 배양 시 사이토카인 및 면역글로불린(immunoglobulin) 중쇄 불변부를 포함하는 융합 단백질을 첨가하며 수행되는, 방법.

#### 청구항 31

제30항에 있어서,

상기 사이토카인은 인터페론- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-12(IL-12), IL-18, 종양 괴사 인자(TNF) 또는 과립구 마크로파지 콜로니 자극 인자(GM-CSF)인, 방법.

#### 청구항 32

제26항에 있어서,

상기 공동 배양 시 CD27, CXCR3 또는 CD62L의 리간드; 및 면역글로불린(immunoglobulin) 중쇄 불변부를 포함하는 융합 단백질을 첨가하며 수행되는, 방법.

#### 청구항 33

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항원 제시 세포를 유효 성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

#### 청구항 34

제33항에 있어서,

상기 암은 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 양성 암인, 약학 조성물.

#### 청구항 35

제24항의 활성화된 T 세포를 유효 성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

#### 청구항 36

제35항에 있어서,

상기 암은 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 양성 암인, 약학 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 암 특이적 에피토프(epitope), 상기 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포, 및 상기 항원 제시 세포에 의해 암 치료를 위한 T 세포를 활성화하는 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 위암의 발병은 전세계적으로, 특히 아시아에서 높은 발병률을 나타내는 악성 종양으로 알려져 있다. 위암의 발병 원인으로는 여러 가지가 알려져 왔지만 대표적으로 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV)의 감염으로 인해 나타나는 EBV-연관성 위암과 위장 세포의 유전자 변이의 축적에 의해 발생하는 위암 세포 항원-연관성 위암으로 분류할 수 있다. 현재 위암에 대한 치료책은 오랜 시간 동안 암 조직의 절개 수술이 가장 효과적으로 알려져 왔으며, 화학적 요법 및 방사선 치료 또한 행해지고 있지만 위암을 초기에 발견하지 못하였을 때는 완치가 힘든 질병으로 나타나고 있다. 또한, 여러 가지 생물학적 제제(항체, small molecule)를 통해 임상 시험을 진행해오고 있지만, 아직 좋은 임상적 효과를 보이는 치료제는 나타나지 않고 있다.

[0003] 최근 환자 유래 자가 T 세포를 이용한 암 세포 특이적 타겟 치료 방법이 여러 기관에서 연구가 되어왔고, 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor; CAR) T 세포를 이용한 림프종에 대해 여러 기관에서 임상 시험을 진행한 결과 좋은 임상적 효과와 낮은 부작용으로 항암 치료에 새로운 분야로써 각광을 받아왔다.

[0004] 환자 유래 T 세포를 이용하게 되면 세포 치료제의 가장 큰 부작용인 면역 f반응의 유도가 적으며, 공여자의 HLA 타입에 대한 제한이 사라지므로, 효과적이고 부작용이 없는 치료제로 알려져 왔다. 현재까지 항암 치료 분야에 가장 많이 사용되고 있는 세포 치료제의 종류로는 CD8+ T 세포, CD4+ T 세포, NK 세포, 수지상 세포, CAR T 세포로 알려져 있다. NK 세포의 경우 세포 사멸 효능을 가지고 있지만 항원 특이성이 없기 때문에 여러 가지 부작용을 지니며, 수지상 세포의 경우에는 직접적으로 세포를 사멸하는 기능이 없는 반면 환자 체내의 T 세포에 항원 특이성을 전달하여 높은 효율로 T 세포의 암세포 특이성을 부여할 수 있는 백신 개념의 치료제이다. 또한 CD4+ T 세포는 항원 특이성을 통해 다른 세포에 대해 도움을 주는 역할을 가지고 있으며, CD8+ T 세포의 경우 항원 특이성 및 세포 사멸 효과가 가장 좋은 세포로 알려져 있다.

[0005] 하지만, 현재까지 사용되거나 개발되고 있는 세포 치료제는 대부분 한계점을 지니고 있어 임상적인 효과가 나타나지 않고 있는 실정이다. 구체적으로, 암 세포는 인체 내 면역반응을 억제하는 물질을 스스로 분비하거나 암 세포에 대한 항체 생성에 필수적인 항원을 제시하지 못하기 때문에 적절한 면역반응을 일으키지 못하게 만든다.

[0006] 한편, 수지상 세포는 인체의 외부로부터 들어오거나 내부에서 발생하는 항원들을 감지하는 감시자의 역할을 수행할 뿐 아니라, 이렇게 인지하고 흡수한 항원을 가지고 면역 기관 (secondary lymphoid organ)으로 신속히 이동하여 항원과 반응하는 T 세포를 포함한 면역 세포들에게 항원을 제시하는 전문적인 항원제시 세포의 역할을 수행한다. 수지상 세포를 이용한 항암 면역 치료 백신의 경우 여러 가지 방법을 통해 개발되어 왔으며, 크게 생체 외에서 발생한(ex vivo generated) 수지상 세포 백신과 생체 내 (in vivo) 수지상 세포 백신으로 나눌 수 있다. 생체 내 수지상 세포 백신의 경우 체내에 존재하는 수지상 세포에 항원을 직접적으로 전달하는 방식이다. 또한 생체 외에서 발생한 수지상 세포 백신 방법의 경우 환자의 PBMC(peripheral blood mononuclear cell)로부터 수지상 세포를 분리하여 분리된 수지상 세포에 제시할 항원을 전달하고, 이를 통해 수지상 세포가 활성화된 뒤 다시 환자에게 주입하여 주입된 수지상 세포로부터 T 세포로의 항원이 전달되게 하는 방법이다. 이 방식의 경우에는 생체 외에서 수지상 세포 배양 방법 및 항원 전달 방식이 중요하며, 현재 사용되는 항원 제시 방법으로는 제시할 항원의 DNA를 바이러스나 뉴클레오펙션(nucleofection)을 이용하여 형질 전환(transfection) 시켜 주거나 수지상 세포를 타겟하는 항체에 항원을 결합시켜 수지상 세포를 타겟으로 하는 항원 전달이 사용되고 있다.

[0007] 현재 수지상 세포 백신의 가장 큰 문제점으로는 체내의 극심한 만성 염증 현상, 바르부르크 효과(Warburg effect), 면역억제 사이토카인, 면역억제 T 세포 및 수지상 세포 등이 존재하는 암 미세환경 속에서 효과적인 항암 면역세포의 활성화가 매우 어렵게 여겨지고 있다는 점이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 일 목적은 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 양성 암 특이적 에피토프(epitope)와 이를 포함하는 T 세포 활성화용 조성물을 제공하고자 한다.
- [0009] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 에피토프가 로딩된 것으로, 암 치료를 위한 T 세포를 활성화시킬 수 있는 항원 제시 세포를 제공하고자 한다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 목적은 암 치료를 위하여 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(Antigen presenting cells)를 제조하는 방법을 제공하고자 한다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명의 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포에 의해 활성화된 T 세포를 제공하고자 한다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은 암 치료를 위하여 T 세포를 활성화하는 방법을 제공하고자 한다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 목적은 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포를 이용한 암 치료 방법을 제공하고자 한다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 목적은 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포에 의해 활성화된 T 세포를 이용한 암 치료 방법을 제공하고자 한다.
- [0015] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

### 과제의 해결 수단

- [0016] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope)에 관한 것이다.
- [0017] 본 발명에서 상기 "암 특이적 에피토프"는 암 세포에만 존재하고 정상 세포에는 존재하지 않는 단백질 항원으로 부터 유래된 것이다. 본 발명에서 상기 암 특이적 에피토프는 T 세포 수용체에 의해 인식되는 적어도 하나의 에피토프를 포함하는 것으로, 바람직하게는 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 양성 암 세포에 존재하는 에피토프로 상기 EBV 바이러스 에피토프 또는 암 세포의 에피토프를 포함할 수 있으며, 보다 바람직하게는 엡스타인-바 바이러스(EBV) 양성 암 세포의 항원인 엡스타인-바 바이러스 잠복성 막 단백질 2(Epstein-Barr virus latent membrane protein 2, LMP2a), 엡스타인-바 핵 항원 1(Epstein-Barr nuclear antigen 1, EBNA-1) 또는 이들의 에피토프(epitope)일 수 있다.
- [0018] 본 발명에서 상기 "엡스타인-바 바이러스 잠복성 막 단백질 2(Epstein-Barr virus latent membrane protein 2, LMP2a)"는 모든 II형 및 III형 질환/악성 종양에서 발현되는 몇 개의 EBV 유전자 중 하나로, LMP2a는 B 세포-수용체 신호전달의 음성 조정자로서 작용하고, 티로신 키나제의 격리(sequestering)를 통한 세포 생존을 촉진시키는 막관통 단백질에 해당한다. HLA-A2 제한 펩티드는 생체 외 개인의 60~75%에서 검출 가능한 에피토프 특이적 세포독성 T 림프구로, 잠복성 질환에서 가장 면역우성인 LMP 에피토프이다. CLGGLTMV 펩티드는, 에피토프가 NPC 및 HL 환자로 부터 검사한 생검에서 보존되고, 기타 EBV 잠재 에피토프와 함께, 면역학적으로 취약하므로, NPC 및 HL 치료에 대한 잠재적 표적에 해당한다.
- [0019] 본 발명에서 상기 "엡스타인-바 핵 항원 1(Epstein-Barr nuclear antigen 1, EBNA-1)"은 엡스타인-바 바이러스와 관련된 다기능성, 이합체 바이러스 단백질에 해당한다. 이는 모든 EBV-관련 악성 종양에서만 발견되는 EBV 단백질에 해당한다. 이는 세포가 EBV에 감염되었을 때 수반되는 상태 변형을 유지하는데 중요한 역할을 한다. 한편, EBNA-1은 단백질을 아미노- 및 카복시-터미널 도메인으로 분리하는 글라이신-알라닌 반복 서열에 해당한다. 이러한 서열은 단백질을 안정화하고, 프로테아좀 관련 분해(proteasomal breakdown)를 방지하며, 항원 프로세싱과 MHC 클래스 I-제한 항원 발현을 손상시키는 역할을 한다. 따라서, 상기 EBNA-1은 바이러스 감염된 세포에 대한 CD8-제한적 세포 독성 T 세포의 반응을 억제한다. 상기 EBNA-1은 모든 잠복성 프로그램(latency programs)에서 Qp 프로모터에 의해 발현되며, 잠복성 프로그램 I에서 유일하게 발현되는 바이러스 단백질에 해당한다.
- [0020] 본 발명에서 상기 "에피토프(epitope)"는 정상적인 비암 세포 또는 생식 세포와 같은 레퍼런스에서는 존재하지 않지만 암 세포에서는 발견되는 에피토프를 가리킨다. 예를 들면, 상기 에피토프는 10mer 내지 20mer, 바람직하게는 15mer일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명에서 상기 에피토프로는, 인간의 혈액으로부터 추출된 T 세포, 바람직하게는 메모리 T 세포(memory T cells)가 효능을 가질 수 있도록, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G,  $\beta$ 2-마이크로글로불린, HLA-

DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA1, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5, HLA-DM, HLA-DOA 및 HLA-DOB 유전자좌 중 적어도 하나와 결합 친화도(binding affinity)를 나타낼 수 있고, 그 중에서도 한국인이 가장 많이 발현하고 있는 HLA 타입으로, 예를 들면, HLA-A\*2402, HLA-A\*A0201, HLA-A\*3303, HLA-A\*1101, HLA-A\*0206, HLA-A\*3101, HLA-B\*5101, HLA-B\*4403, HLA-B\*5401, HLA-B\*5801 및 HLA-B\*3501 중 적어도 하나와 높은 결합 친화도를 나타내는 것일 수 있다.

[0022] 바람직하게는 본 발명에서 상기 에피토프로는, HLA-A\*2402에 대하여 높은 결합 친화도를 갖는 것으로, 서열번호 1 내지 3, 서열번호 7 내지 9, 서열번호 11 내지 15, 서열번호 19 내지 21, 서열번호 23 내지 39, 서열번호 43 내지 45, 서열번호 47 내지 51, 서열번호 55 내지 57, 서열번호 59 내지 63, 서열번호 67 내지 69, 서열번호 71 내지 75, 서열번호 79 내지 81, 서열번호 83 내지 111, 서열번호 115 내지 117, 서열번호 119 내지 122 중 어느 하나로 표시되는 펩티드인 LMP2a 항원의 에피토프일 수 있고; 또는 HLA-A\*3101에 대하여 높은 결합 친화도를 갖는 것으로, 서열번호 124 내지 127, 서열번호 129 내지 149, 서열번호 151 내지 154, 서열번호 156 내지 158, 서열번호 160 내지 163, 서열번호 165 내지 167, 서열번호 168 내지 176, 서열번호 178 내지 181, 서열번호 183 내지 194 및 서열번호 196 내지 199 중 어느 하나로 표시되는 펩티드인 EBNA-1 항원의 에피토프일 수 있다.

[0023] 단, 본 발명에서 상기 에피토프-HLA 친화도를 측정하는 방법은 에피토프가 특정 HLA 대립 형질에 결합하는지를 예측하기 위해 NetMHC 3.4(URL: [www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC-3.4/](http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC-3.4/))를 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0024] 본 발명에서 상기 "HLA" 또는 "인간 백혈구 항원"은 면역계의 조절의 원인이 되는 세포의 표면 상에서 MHC(주조직 적합성 복합체) 단백질을 암호화하는 인간 유전자를 지칭한다. "HLA-I" 또는 "HLA 클래스 I"은 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G 및  $\beta 2$ -마이크로글로불린 유전자좌를 포함하는 인간 MHC 클래스 I 유전자를 지칭한다. "HLA-II" 또는 "HLA 클래스 II"는 HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA1, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5, HLA-DM, HLA-DOA 및 HLA-DOB 유전자좌를 포함하는 인간 MHC 클래스 II 유전자를 지칭한다.

[0025] 본 발명에서 상기 암으로는 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 양성 암으로, EBV 양성 위암, EBV 양성 자궁경부암, EBV 양성 버키트 림프종(Burkitt's lymphoma), EBV 양성 T 세포 림프종(T cell lymphomas), EBV 양성 유방암, EBV 양성 평활근육종(leiomyosarcomas), EBV 양성 평활근종양(smooth muscle tumors), EBV 양성 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma), EBV 양성 비인두암 또는 EBV 양성 이식후 림프세포증식 질환(PTLD)일 수 있으나, 바람직하게는 EBV 양성 위암일 수 있다.

[0027] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope)로, 바람직하게는 엡스타인-바 바이러스(EBV) 양성 암 세포의 항원인 LMP2a 또는 EBNA-1의 에피토프(epitope)를 코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다.

[0028] 본 발명의 핵산 분자는 본 발명에서 제공하는 폴리펩티드의 아미노산 서열을 당업자에게 알려진 바와 같이 폴리뉴클레오티드 서열로 번역된 핵산 분자 모두를 포함한다. 그러므로 ORF(open reading frame)에 의한 다양한 폴리뉴클레오티드 서열이 제조될 수 있으며 이 또한 모두 본 발명의 핵산 분자에 포함된다.

[0030] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 상기 단리된 핵산 분자가 삽입된 발현 벡터를 제공한다.

[0031] 본 발명에서 상기 "벡터"는 어떤 핵산 분자가 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 상기 핵산 분자이다. 벡터의 한 가지 유형은, 추가적인 DNA 세그먼트가 결합될 수 있는 원형 이중가닥 DNA를 가리키는 "플라스미드"이다. 또 다른 유형의 벡터는 파지 벡터이다. 또 다른 유형의 벡터는 바이러스성 벡터로, 추가적인 DNA 세그먼트가 바이러스 게놈에 결합될 수 있다. 어떤 벡터들은 그들이 유입된 숙주세포에서 자율적인 복제를 할 수 있다(예컨대, 박테리아성 벡터는 박테리아성 복제 기원을 갖는 엡시솜 포유류 벡터). 기타 벡터(예컨대, 비-엡시솜 포유류 벡터)는 숙주세포에 유입되면서 숙주세포의 게놈에 통합될 수 있고, 그림으로써, 숙주 게놈과 함께 복제된다. 뿐만 아니라, 어떤 벡터는 이들이 작동차원에서 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이와 같은 벡터는 본원에서 "제조합 발현 벡터" 또는 단순히 "발현 벡터"라 명명된다. 일반적으로 제조합 DNA 기법에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드의 형태로 존재한다. 본 명세서에서, "플라스미드"와 "벡터"는, 플라스미드가

벡터 중 가장 통상적으로 사용되는 형태이기 때문에, 상호 교환하여 사용될 수 있다.

- [0032] 본 발명에서 상기 발현 벡터의 구체적인 예시로는 상업적으로 널리 사용되는 pCDNA 벡터, F, R1, RP1, Col, pBR322, ToL, Ti 벡터; 코스미드; 람다, 람도이드(lambdoid), M13, Mu, p1 P22, Q $\mu$ , T-even, T2, T3, T7 등의 파아지; 식물 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 당업자에게 발현 벡터로 알려진 모든 발현 벡터는 본 발명에 사용 가능하고, 발현 벡터를 선택할 때에는 목적으로 하는 숙주 세포의 성질에 따른다. 숙주세포로의 벡터 도입 시 인산칼슘 트랜스펙션, 바이러스 감염, DEAE-텍스트란 조절 트랜스펙션, 리포펙타민 트랜스펙션 또는 전기천공법에 의해 수행될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며 당업자는 사용하는 발현 벡터 및 숙주 세포에 알맞은 도입 방법을 선택하여 이용할 수 있다. 바람직하게 벡터는 하나 이상의 선별 마커를 함유하나 이에 한정되지 않으며, 선별 마커를 포함하지 않은 벡터를 이용하여 생산물 생산 여부에 따라 선별이 가능하다. 선별 마커의 선택은 목적하는 숙주 세포에 의해 선별되며, 이는 이미 당업자에게 알려진 방법을 이용하므로 본 발명은 이에 제한을 두지 않는다.
- [0033] 본 발명의 핵산 분자를 정제를 용이하게 하기 위하여 태그 서열을 발현 벡터 상에 삽입하여 융합시킬 수 있다. 상기 태그로는 핵사-히스티딘 태그, 헤마글루티닌 태그, myc 태그 또는 flag 태그를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니며 당업자에게 알려진 정제를 용이하게 하는 태그는 모두 본 발명에서 이용 가능하다.
- [0035] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 상기 발현 벡터가 형질 감염된 숙주 세포를 제공한다.
- [0036] 본 발명에서 상기 "숙주 세포"에는 폴리펩티드 삽입물의 편입을 위한 벡터(들)의 수령자(recipient)일 수 있거나 수령자였던 개별적인 세포 또는 세포 배양물이 포함된다. 숙주 세포에는 단일 숙주 세포의 자손이 포함되고, 상기 자손은 자연적인, 우발적인 또는 고의의 돌연변이 때문에 반드시 원래 모세포와 완전히 동일(형태학상 또는 게놈 DNA 보완체에서)하지 않을 수 있다. 숙주 세포에는 본원의 폴리펩티드(들)로 체내에서 형질주입된 세포가 포함된다.
- [0037] 본 발명에 있어서, 상기 숙주 세포로는 포유동물, 식물, 곤충, 균류 또는 세포성 기원의 세포를 포함할 수 있고, 예를 들면 대장균, 스트렙토미세스, 살모넬라 티피뮤리움 등의 박테리아 세포; 효모 세포, 피치아 파스토리스 등의 균류세포; 드로조필라, 스포도프테라 Sf9 세포 등의 곤충 세포; CHO(중국 햄스터 난소 세포, Chinese hamster ovary cells), SP2/0(생쥐 골수종), 인간 림프아구(Human lymphoblastoid), COS, NSO(생쥐 골수종), 293T, 보우 멜라노마 세포, HT-1080, BHK(베이비 햄스터 신장세포, Baby Hamster Kidney cells), HEK(인간 배아신장 세포, Human Embryonic Kidney cells) 또는 PERC.6(인간 망막 세포)의 동물 세포; 또는 식물 세포일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 당업자에게 알려진 숙주 세포로 사용 가능한 세포는 모두 이용 가능하다.
- [0039] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope), 이를 코딩하는 핵산 분자, 상기 핵산 분자가 삽입된 발현 벡터 또는 상기 발현 벡터가 형질 전환된 숙주 세포를 포함하는 T 세포의 활성화용 조성물에 관한 것이다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "T 세포의 활성화"는 적어도 하나의 종양 항원 펩티드를 인식하는 T 세포 수용체를 갖는, 단일클론 (예를 들어, 동일한 TCR을 암호화하는) 또는 다클론 (예를 들어, 상이한 TCR을 암호화하는 클론을 갖는) T 세포 집단을 지칭한다. 활성화된 T 세포는 세포독성 T 세포, 보조 T 세포, 자연 살해 T 세포,  $\gamma \delta$  T 세포, 조절 T 세포 및 메모리 T 세포로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하나, 이에 한정되지 않는 T 세포의 하나 이상의 아형을 함유할 수 있으나, 바람직하게는 메모리 T 세포(memory T cells)일 수 있다.
- [0041] 본 발명에서 상기 활성화된 T 세포는 암 세포의 방어 기작을 피해 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope)가 로딩(loading)된 항원 제시 세포(antigen presenting cells, APC)에 관한 것이다.

- [0044] 본 발명에서 상기 항원 제시 세포는 수지상 세포(dendritic cells, DC), B 세포 및 대식 세포 중 1종 이상을 포함할 수 있으나, 바람직하게는 수지상 세포일 수 있다.
- [0045] 본 발명에서 상기 항원 제시 세포는 개체로부터 분리된 것일 수 있다.
- [0046] 본 발명에서 상기 "수지상 세포"는 림프성 또는 비-림프성 조직에서 발견되는 형태학적으로 유사한 세포 유형의 다양한 집단의 구성원이다. 이러한 세포는 이들의 독특한 형태, 및 항원 펩티드를 T 세포에 제시하는 단백질인 표면 클래스 I 및 클래스 II MHC 분자의 높은 발현 수준을 특징으로 한다. DC, 다른 APC 및 T 세포는 말초 혈액으로부터의 유래된 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)와 같이 편리하게는 말초 혈액으로부터 그리고 다수의 조직 공급원으로부터 단리되거나 유래(예컨대 분화)될 수 있다.
- [0047] 본 발명에서 상기 항원 제시 세포는 암 항원 특이적인 T 세포, 바람직하게는 메모리 T 세포의 분화 및 증식을 유도하여 암 세포의 방어 기작을 피해 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.
- [0049] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope); 및 수지상 세포 특이적 항체 또는 그 단편을 포함하는 융합 단백질에 관한 것이다.
- [0050] 본 발명에서 제공하는 융합 단백질은 수지상 세포에 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩될 수 있도록 한다.
- [0051] 본 발명에서 상기 수지상 세포 특이적 항체로는, 수지상 세포의 DCIR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, Clec9A, 33D1, 만노스 수용체(mannose receptor), 랑게린(Langerin), DECTIN-1, B7-1, B7-2, IFN- $\gamma$  수용체, IL-2 수용체, ICAM-1, Fc  $\gamma$  수용체, LOX-1, 또는 ASPGR에 특이적인 항체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0052] 본 발명의 융합 단백질에서 상기 암 특이적 에피토프는 상기 수지상 세포 특이적 항체 또는 그 단편에 컨쥬게이트된 것일 수 있다. 여기서 상기 "컨쥬게이트(conjugate)"는 2개 부분을 함께 결합시켜 형성된 임의의 물질을 말한다. 본 발명에 따른 대표적인 접합체는 항원과 항체 및 TLR 효능제를 함께 결합시켜 형성된 것들을 포함한다. 용어 "컨쥬게이션(conjugation)"은 접합체를 형성하는 공정을 말하며 일반적으로 물리적 커플링, 예를 들면, 공유결합, 동시-배위 공유결합, 또는 제2 결합력, 예를 들면, 반 데르 발스 결합력(Van der Waals bonding force)을 말한다. 항원을 항체에 연결시키는 공정은 또한 독커린-코헤신 연합(dockerin-cohesin association)과 같은 비-공유결합성 연합[(Banchereau 등의 미국 특허 공보 제20100135994호, 본원에 참조로 인용된 부분과 관련됨)]을 통해 또는 펩타이드 또는 화학적 결합을 형성함으로써 직접적인 화학적 연결에 의해 수행될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프(tumor antigen epitope)가 로딩된 항원 제시 세포(Antigen presenting cells)를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0055] 본 발명에서 상기 항원 제시 세포는 수지상 세포, B 세포 및 대식 세포 중 1종 이상을 포함할 수 있으나, 바람직하게는 수지상 세포일 수 있다.
- [0056] 본 발명에서 상기 수지상 세포 (예컨대 미성숙 수지상 세포)는 자가 공급원, 즉 목적하는 개체 유래를 포함하는 다양한 공급원으로부터 얻을 수 있고, 바람직하게는 말초 혈액 유래의 말초혈액 단핵세포(Peripheral blood mononuclear cell; PBMC)로부터 얻어질 수 있으며, 보다 바람직하게는 개체 유래 PBMC로부터 단핵구를 분리하여 복수의 사이토카인과 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 여기서, 상기 단핵구의 수지상 세포로의 분화를 유도하는 사이토카인의 종류는 특별히 제한하지 않으나, 예를 들면, GM-CSF 및 IL-4 중 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0057] 본 발명에서 상기 "목적하는 개체"란, 암이 발병하였거나, 발병 가능성이 높은 개체를 의미한다.
- [0058] 본 발명에서 상기와 같이 항원 제시 세포가 준비되면, 상기 항원 제시 세포에 본 발명의 암 특이적 에피토프를 로딩할 수 있다. 일반적으로 미성숙 수지상 세포는 식작용이나 수용체를 통한 세포 내 이입(endocytosis)을 통하여 항원을 포획하여, 세포 내의 일련의 과정을 통하여 항원을 가공 후 MHC에 항원 펩티드를 적재하여 T 림프구에 제시하게 된다. 항원을 가공하는 과정과 함께 수지상 세포는 점점 성숙하게 되어 식작용과 세포 내 이입에

사용되는 수용체를 잃고, MHC class I, II, 보조자극 분자, 세포 유착 분자의 발현이 증가되고, 새로운 케모카인 수용체를 발현하여 주변 림프질의 T림프구가 풍부한 지역으로 이동하여 T 림프구에 항원을 제시함으로써 T 림프구 면역반응을 일으키게 된다.

[0059] 본 발명의 일 예시로, 상기 암 특이적 에피토프를 상기 항원 제시 세포에 로딩하기 위해서는 상기 항원 제시 세포를 본 발명의 암 특이적 에피토프와 접촉시킬 수 있으며, 바람직하게는 상기 항원 제시 세포로 예를 들면, 미성숙 수지상 세포, 또는 PBMC에 포함되거나 이로부터 유래된(예컨대 분화된) 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포)로 본 발명의 상기 암 특이적 에피토프를 펄싱(pulsing)하는 단계를 수행할 수 있다. 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 펄싱은 세포, 예컨대 수지상 세포를, 본 발명의 암 특이적 에피토프 펩티드를 함유하는 용액과 혼합하고, 이어서 임의로 혼합물로부터 상기 암 특이적 에피토프를 제거하는 공정을 지칭한다. 본 발명에서는 상기 미성숙 수지상 세포를 암 특이적 에피토프와 접촉시킬 때 톨 유사 수용체(Toll-like receptor) 작용제를 처리하여 미성숙 수지상 세포의 집단의 성숙을 추가로 유도할 수 있다. 이때, 예시적인 TLR 작용제에는 폴리IC, MALP 및 R848이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0060] 본 발명의 다른 예시로, 상기 암 특이적 에피토프를 상기 항원 제시 세포에 로딩하기 위해서는 상기 암 특이적 에피토프를 코딩하는 핵산 분자가 삽입된 발현 벡터, 바람직하게는 플라스미드로 상기 항원 제시 세포를 뉴클레오펙션(nucleofection)시킬 수 있다. 여기서 상기 뉴클레오펙션 시 예를 들면 Amaxa® 뉴클레오펙션 시스템 또는 InVitrogen® 뉴클레오펙션 시스템을 포함한 본 분야에서의 어떤 유용한 수단에 의해 발생될 수 있다.

[0061] 본 발명의 또 다른 예시로서, 상기 암 특이적 에피토프를 상기 항원 제시 세포에 로딩하기 위해서는, 본 발명에서 제공하는 상기 암 특이적 에피토프; 및 수지상 세포 특이적 항체 또는 그 단편을 포함하는 융합 단백질을 사용하여 수행될 수 있다.

[0063] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 항원 제시 세포(Antigen presenting cells)에 의해 활성화된 T 세포에 관한 것이다.

[0064] 본 발명에서 상기 T 세포는 개체로부터 분리된 것일 수 있다.

[0065] 본 발명에서 상기 T 세포는 종양 항원 펩티드를 인식하는 T 세포 수용체를 갖는, 단일클론(예를 들어, 동일한 TCR을 암호화하는) 또는 다클론(예를 들어, 상이한 TCR을 암호화하는 클론을 갖는) T 세포 집단을 지칭하는 것으로, 세포독성 T 세포, 보조 T 세포, 자연 살해 T 세포,  $\gamma \delta$  T 세포, 조절 T 세포 및 메모리 T 세포로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 이에 한정되지 않는 T 세포의 하나 이상의 아형을 함유할 수 있으나, 바람직하게는 메모리 T 세포일 수 있다.

[0066] 본 발명에서 상기 "메모리 T 세포(memory T cells)"는 이들의 특이적 항원과 이전에 조우하여 반응한 T 세포 또는 활성화된 T 세포로부터 분화된 T 세포이다. 종양 특이적 메모리 T 세포는 총 T 세포 양의 작은 부분을 구성하지만, 이들은 개인의 전체 수명 동안 종양 세포의 감시에 중요한 기능을 수행한다. 종양 특이적 메모리 T 세포가 이들의 특정 종양 항원을 발현하는 종양 세포를 조우하면, 메모리 T 세포는 즉시 활성화되어 클론 확장(clonally expanded)된다. 활성화되고 증식된 T 세포는 이펙터 T 세포로 분화되어, 고효율로 종양 세포를 죽인다. 메모리 T 세포는 T 세포의 장기 종양 항원 특이적 반응을 확립하고 유지하는 데 중요하다. 본 발명에서 활성화된 T 세포, 바람직하게는 활성화된 메모리 T 세포는 암 세포의 항원을 특이적으로 인식하여, 암 세포의 방어 기작을 피해 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.

[0068] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 항원 제시 세포(Antigen presenting cells, APC)에 의해 T 세포를 활성화하는 방법에 관한 것이다.

[0069] 본 발명에서는 상기 T 세포의 활성화를 위해서는 상기 T 세포를 본 발명의 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포와 공동 배양할 수 있다.

[0070] 본 발명에서 상기 T 세포는 자가 공급원, 즉 목적하는 개체 유래를 포함하는 다양한 공급원으로부터 얻을 수 있고, 바람직하게는 말초 혈액 유래의 말초혈액 단핵세포(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)로부터 얻어질 수 있으며, 보다 바람직하게는 상기 말초혈액 단핵세포의 비부착성 부분으로부터 얻을 수 있다. 본 발명의 일 예시로, 상기 PBMC의 비부착성 부분을 말초 혈액 샘플의 밀도 구배 원심분리에 의해 얻을 수 있고, 이를 항-

CD3 항체 (예컨대 OKT3)가 있거나 없이, 적어도 하나의 사이토카인 (예컨대 IL-2)과 함께 배양하여 얻을 수 있다.

[0071] 본 발명에서 상기 T 세포는 종양 항원 펩티드를 인식하는 T 세포 수용체를 갖는, 단일클론 (예를 들어, 동일한 TCR을 암호화하는) 또는 다클론 (예를 들어, 상이한 TCR을 암호화하는 클론을 갖는) T 세포 집단을 지칭하는 것으로, 세포독성 T 세포, 보조 T 세포, 자연 살해 T 세포,  $\gamma\delta$  T 세포, 조절 T 세포 및 메모리 T 세포로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 이에 한정되지 않는 T 세포의 하나 이상의 아형을 함유할 수 있으나, 바람직하게는 메모리 T 세포일 수 있다.

[0072] 또한, 본 발명에서 상기 T 세포 및 상기 항원 제시 세포는 동일한 개체, 예컨대 암, 바람직하게는 EBV 양성 암을 앓고 있는 개체 (예를 들어 저등급 내지 중간 등급 암)로부터 유래될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0073] 본 발명에서 상기 T 세포의 활성화를 위하여, 상기 T 세포는 본 발명의 항원 제시 세포와 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 또는 30일 중 어느 하나 이상 동안 공동 배양될 수 있고, 바람직하게는 1일 내지 21일, 1일 내지 14일, 2일 내지 10일, 2일 내지 5일, 2일 내지 5일, 3일, 5일, 7일, 10일, 14일, 16일, 18일 또는 21일 동안 공동 배양될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0074] 본 발명에서 상기 T 세포와 본 발명의 항원 제시 세포의 공동 배양 시 1종 이상의 사이토카인을 첨가하여 T 세포의 활성화, 성숙 및/또는 증식을 촉진하고 이후의 기억 T 세포로의 분화를 위해 T 세포를 프라이밍할 수 있다. 이러한 단계에서 사용할 수 있는 예시적인 사이토카인에는 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-7(IL-7), 인터루킨-15(IL-15), 인터루킨-21(IL-21) 또는 이들의 조합 등이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0075] 또한, 본 발명에서는 상기 T 세포와 본 발명의 항원 제시 세포의 공동 배양 시 사이토카인 및 면역글로불린 (immunoglobulin) 중쇄 불변부를 포함하는 융합 단백질을 첨가하여 T 세포의 활성화, 성숙 및/또는 증식을 촉진하고 이후의 기억 T 세포로의 분화를 위해 T 세포를 프라이밍할 수 있다. 여기서 상기 사이토카인으로는 인터페론- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-4(IL-4), 인터루킨-12(IL-12), IL-18, 종양 괴사 인자(TNF) 또는 과립구 마크로파지 콜로니 자극 인자(GM-CSF)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 면역글로불린 중쇄 불변부는 면역글로불린 힌지부, 및 임의로 CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인 또는 그의 배합물로 구성된 군으로부터 선택된 면역글로불린 중쇄 불변부 영역일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 면역글로불린 중쇄 불변부는 IgA(Ig $\alpha$ ), IgD(Ig $\delta$ ), IgE(Ig $\epsilon$ ), IgG(Ig $\gamma$ ), 및 IgM(Ig $\mu$ )로 당업계에서 불리워지는 임의의 5개 면역글로불린 클래스에 속하는 면역글로불린으로부터 유래될 수 있으나, 바람직하게는 IgG 클래스로부터 유래된 면역글로불린 중쇄 불변부일 수 있다.

[0076] 또한, 본 발명에서는 상기 T 세포와 본 발명의 항원 제시 세포의 공동 배양 시 메모리 T 세포에서 높게 발현하는 세포 표면 단백질과 결합하는 리간드; 및 면역글로불린 (immunoglobulin) 중쇄 불변부를 포함하는 융합 단백질을 첨가하여 T 세포의 활성화, 성숙 및/또는 증식을 촉진하고 이후의 기억 T 세포로의 분화를 위해 T 세포를 프라이밍할 수 있다. 여기서 상기 메모리 T 세포에서 높게 발현하는 세포 표면 단백질로는 CD27, CXCR3 또는 CD62L일 수 있다. 상기 CD27에 결합할 수 있는 리간드로는 CD70일 수 있고, CXCR3에 결합할 수 있는 리간드는 CXCR9 또는 CXCR10일 수 있으며, 상기 CD62L에 결합할 수 있는 리간드는 GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1 또는 PSGL-1일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 면역글로불린 중쇄 불변부는 IgA(Ig $\alpha$ ), IgD(Ig $\delta$ ), IgE(Ig $\epsilon$ ), IgG(Ig $\gamma$ ), 및 IgM(Ig $\mu$ )로 당업계에서 불리워지는 임의의 5개 면역글로불린 클래스에 속하는 면역글로불린으로부터 유래될 수 있으나, 바람직하게는 IgG 클래스로부터 유래된 면역글로불린 중쇄 불변부일 수 있다.

[0078] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포를 유효 성분으로 포함하는 면역 치료제에 관한 것이다. 본 발명에 따른 면역 치료제는 면역 반응을 증가시키거나, 특정 질병으로 예를 들어 암의 치료 또는 예방에 바람직한 면역 반응의 일부를 선택적으로 상승시킬 수 있다.

[0080] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포; 및/또는 활성화된 T 세포를 유효 성분으로 포함하는 항암 백신, 또는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

- [0081] 본 발명에서 상기 "암"은 포유류에서 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장으로 특징지어진 생리적 상태를 나타내거나 가리킨다. 본 발명에서 예방, 개선 또는 치료의 대상이 되는 암은 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 양성 암으로, EBV 양성 위암, EBV 양성 자궁경부암, EBV 양성 버키트 림프종(Burkitt's lymphoma), EBV 양성 T 세포 림프종(T cell lymphomas), EBV 양성 유방암, EBV 양성 평활근육종(leiomyosarcomas), EBV 양성 평활근종양(smooth muscle tumors), EBV 양성 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma), EBV 양성 비인두암 또는 EBV 양성 이식후 림프세포증식 질환(PTLD)일 수 있으나, 바람직하게는 EBV 양성 위암일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0082] 본 발명에서 제공하는 상기 항원 제시 세포는 EBV 양성 암 항원 특이적인 T 세포, 바람직하게는 메모리 T 세포의 분화 및 증식을 유도할 수 있고, 이렇게 활성화된 메모리 T 세포는 암 세포의 방어 기작을 피해 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.
- [0083] 본 발명에 따른 항암 백신은 일회 투여함으로써 수행되는 면역화 방법과 연속 투여함으로써 수행되는 면역화 방법을 모두 포함할 수 있다.
- [0084] 본 발명에서, "예방"은 본 발명의 약학 조성물을 이용하여 암의 증상을 차단하거나, 그 증상을 억제 또는 지연시키는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.
- [0085] 또한, 본 발명에서, "치료"는 본 발명의 약학 조성물을 이용하여 암의 증상이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.
- [0086] 본 발명에서 상기 약학 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0087] 본 발명에서 상기 약학 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사 용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 유회제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형화할 수 있다.
- [0088] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 향 응집제, 유회제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0089] 본 발명에 상기 약학 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다.
- [0090] 본 발명에서 상기 "비경구"란, 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.
- [0091] 본 발명의 상기 약학 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여 시간, 투여 경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형화될 수 있다.

- [0093] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 암을 예방 또는 치료하기 위하여, 목적하는 개체에 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포; 및/또는 활성화된 T 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 암의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0094] 본 발명에서 상기 암은 엡스타인-바 바이러스(epstein barr virus; EBV) 양성 암으로, EBV 양성 위암, EBV 양성 자궁경부암, EBV 양성 버키트 림프종(Burkitt's lymphoma), EBV 양성 T 세포 림프종(T cell lymphomas), EBV 양성 유방암, EBV 양성 평활근육종(leiomyosarcomas), EBV 양성 평활근종양(smooth muscle tumors), EBV 양성 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma), EBV 양성 비인두암 또는 EBV 양성 이식후 림프세포증식 질환(PTLD)일 수 있으나, 바람직하게는 EBV 양성 위암일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0095] 본 발명에서 제공하는 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포 또는 활성화된 T 세포의 투여량, 스케줄 및 투여 경로는 개체의 크기 및 조건에 따라, 그리고 표준 약제학적 관행에 따라 결정될 수 있다. 예시적인 투여 경로는 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내, 혈관내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 척수강내 또는 경피를 포함한다.
- [0096] 개체에 투여되는 세포의 용량은, 예를 들어, 투여되는 세포의 특정 유형, 투여 경로 및 치료되는 암의 특정 유형과 병기에 따라 달라질 수 있다. 상기 양은 심한 독성 또는 유해 사례없이, 암에 대한 치료 반응과 같은 원하는 반응을 가져오기 충분해야 한다. 일부 실시 형태에서, 투여될 활성화된 T 세포 또는 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포)의 양은 치료적 유효량이다. 일부 실시 형태에서, 세포 (예컨대 암 특이적 에피토프가 로딩된 수지상 세포 또는 활성화된 T 세포)의 양은 치료 전의 동일한 개체에서의 상응하는 종양 크기, 암 세포의 수 또는 종양 성장 속도와 비교하여, 또는 치료를 받지 않은 다른 개체에서의 상응하는 활성과 비교하여 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어느 하나만큼 종양 크기를 감소시키거나, 암 세포의 수를 감소시키거나, 종양의 성장 속도를 감소시키기 충분한 양이다. 정제된 효소를 사용한 시험관내 검정, 세포 기반 검정, 동물 모델 또는 인체 실험과 같은 표준 방법을 사용하여 효과의 규모를 측정할 수 있다.
- [0097] 본 발명의 일 실시 형태에서, 본 발명의 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포)는  $1 \times 10^5 \sim 5 \times 10^5$ ,  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^6 \sim 2 \times 10^6$ ,  $2 \times 10^6 \sim 3 \times 10^6$ ,  $3 \times 10^6 \sim 4 \times 10^6$ ,  $4 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^6 \sim 6 \times 10^6$ ,  $6 \times 10^6 \sim 7 \times 10^6$ ,  $7 \times 10^6 \sim 8 \times 10^6$ ,  $8 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$ ,  $1 \times 10^6 \sim 3 \times 10^6$ ,  $3 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^6 \sim 7 \times 10^6$ ,  $2 \times 10^6 \sim 4 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$  또는  $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 개 중 어느 하나의 세포/개체의 투여량으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0098] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 본 발명의 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포)는  $1 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ ,  $5 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^5 \sim 2 \times 10^5$ ,  $2 \times 10^5 \sim 4 \times 10^5$ ,  $4 \times 10^5 \sim 6 \times 10^5$ ,  $6 \times 10^5 \sim 8 \times 10^5$ ,  $8 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^6 \sim 2 \times 10^6$ ,  $2 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^6$  또는  $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ 개 중 어느 하나의 세포/kg의 투여량으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0099] 또한, 본 발명의 일 실시 형태에서 본 발명의 활성화된 T 세포는  $1 \times 10^8$  내지  $5 \times 10^8$ ,  $5 \times 10^8$  내지  $9 \times 10^8$ ,  $9 \times 10^8$  내지  $1 \times 10^9$ ,  $1 \times 10^9$  내지  $2 \times 10^9$ ,  $2 \times 10^9$  내지  $3 \times 10^9$ ,  $3 \times 10^9$  내지  $4 \times 10^9$ ,  $4 \times 10^9$  내지  $5 \times 10^9$ ,  $5 \times 10^9$  내지  $6 \times 10^9$ ,  $6 \times 10^9$  내지  $1 \times 10^{10}$ ,  $1 \times 10^9$  내지  $3 \times 10^9$ ,  $3 \times 10^9$  내지  $5 \times 10^9$ ,  $5 \times 10^9$  내지  $7 \times 10^9$ ,  $7 \times 10^9$  내지  $1 \times 10^{10}$ ,  $1 \times 10^9$  내지  $5 \times 10^9$ ,  $5 \times 10^9$  내지  $1 \times 10^{10}$ ,  $3 \times 10^9$  내지  $7 \times 10^9$ ,  $1 \times 10^{10}$  내지  $1.5 \times 10^{10}$ ,  $1 \times 10^{10}$  내지  $2 \times 10^{10}$  또는  $1 \times 10^9$  내지  $1 \times 10^{10}$ 개 중 어느 하나의 세포/개체의 투여량으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0100] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 본 발명의 활성화된 T 세포는  $1 \times 10^7$  내지  $1 \times 10^8$ ,  $1 \times 10^8$  내지  $2 \times 10^8$ ,  $2 \times 10^8$  내지  $4 \times 10^8$ ,  $4 \times 10^8$  내지  $6 \times 10^8$ ,  $6 \times 10^8$  내지  $8 \times 10^8$ ,  $8 \times 10^8$  내지  $1 \times 10^9$ ,  $1 \times 10^9$  내지  $2 \times 10^9$ ,  $2 \times 10^9$  내지  $4 \times 10^9$ ,  $4 \times 10^9$  내지  $1 \times 10^{10}$ ,  $2 \times 10^8$  내지  $6 \times 10^8$ ,  $6 \times 10^8$  내지  $1 \times 10^9$ ,  $1 \times 10^8$  내지  $2 \times 10^8$ ,  $2 \times 10^8$  내지  $2 \times 10^9$ ,  $1 \times 10^7$  내지  $1 \times 10^8$ ,  $1 \times 10^8$  내지  $1 \times 10^9$ ,  $1 \times 10^9$  내지  $1 \times 10^{10}$  또는  $1 \times 10^7$  내지  $1 \times 10^9$ 개 중 어느 하나의 세포/kg의 투여량으로 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0101] 본 발명에서 상기 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포) 및/또는 활성화된 T 세포

투여 시 인간 알부민과 같은 안정화제 또는 부형제가 함께 사용될 수 있다.

[0102] 본 발명에서 상기 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포) 및/또는 활성화된 T 세포의 투여량 및 투여 스케줄은 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성화된 T 세포는, 상기 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포가 투여되고 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일 또는 1개월 후에 투여되거나, 상기 항원 제시 세포와 동시에 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0103] 본 발명에서 상기 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포(예컨대 수지상 세포) 및/또는 활성화된 T 세포의 투여 시 단독으로 또는 다른 요법, 예컨대 수술, 방사선 치료, 유전자 치료, 면역치료, 골수 이식, 줄기세포 이식, 호르몬 요법, 표적 치료, 냉동요법, 초음파 치료, 광역동 치료, 화학요법 등과 함께 수행될 수 있다. 추가로, 증식성 질환이 발병할 위험이 더 큰 사람은 질환의 발병을 억제 및/또는 지연하기 위한 치료를 받을 수 있다.

### 발명의 효과

[0104] 본 발명에서 제공하는 엡스타인-바 바이러스(EBV) 양성 암 특이적 에피토프가 로딩된 항원 제시 세포, 즉 수지상 세포를 통해 상기 암 항원 특이적인 T 세포, 바람직하게는 메모리 T 세포의 분화 및 증식을 빠르고 효과적으로 유도할 수 있고, 이렇게 활성화된 메모리 T 세포는 암 세포의 방어 기작을 피해 엡스타인-바 바이러스(EBV) 양성 암 또는 종양성 상태를 치료하거나 암의 재발, 진행 또는 전이를 예방할 수 있다.

[0105] 기존에 입양(adoptive) T 세포 치료에서 암환자 치료를 위하여 많은 수의 T 세포를 생산하기 위하여 3~6개월의 장시간이 소요되어 면역 세포 치료에서의 세포 생산공정에서의 큰 문제점이 있었다. 하지만, 본 발명에 의하는 경우 환자 치료에 사용해야 하는  $10^9$ 의 자가 메모리 T 세포를 3주 안에 생산할 수 있고, 비용절감 및 외부 오염원에 대한 감염 위험 요소들을 최소화할 수 있다. 따라서 본 발명에 의하는 경우 보다 많은 고형암 환자들에게 빠른 치료적 접근이 가능하여 말기 암 환자들에게도 적용이 가능한 기술이다.

### 도면의 간단한 설명

[0106] 도 1 내지 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 정상 인간으로부터 유래된 PBMC에 있어서, LMP2a 유래 에피토프에 의한 T 세포 활성화 정도를 확인하기 위하여 각각의 에피토프에 대한 ELISPOT을 실시한 결과를 나타낸 것이다.

도 5 내지 8은 본 발명의 일 실시예에 따라 정상 인간으로부터 유래된 PBMC에 있어서, EBNA-1 유래 에피토프에 의한 T 세포 활성화 정도를 확인하기 위하여 각각의 에피토프에 대한 ELISPOT을 실시한 결과를 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0107] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

### [0109] 실시예

#### [0111] [실시예 1] EBV 양성 위암 세포항원 에피토프의 제작 방법

[0112] 에피토프 예측은 하기 표 1 및 2에서와 같이 LMP2a 또는 EBNA-1전체 서열에서 15mer 아미노산의 개수를 갖도록 예측하였으며, 펩타이드 제작 과정과 관련된 통상의 방법에 따라 하기 표 1(LMP2a) 및 2(EBNA-1)에 기재된 서열 목록의 에피토프를 제작하였다.

표 1

| 서열번호   | 아미노산 서열         |
|--------|-----------------|
| 서열번호 1 | MGSLEMVPMGAGPPS |
| 서열번호 2 | EMVPMGAGPPSPGGD |

|         |                 |
|---------|-----------------|
| 서열번호 3  | MGAGPPSPGGDPDGD |
| 서열번호 4  | PPSPGGDPDGDGDN  |
| 서열번호 5  | GGDPDGDGDNNSQY  |
| 서열번호 6  | DGDGDNNSQYPSAS  |
| 서열번호 7  | GGNSQYPSASGSYG  |
| 서열번호 8  | SQYPSASGSYGNTPT |
| 서열번호 9  | SASGSYGNTPTPPND |
| 서열번호 10 | SYGNTPTPPNDEERE |
| 서열번호 11 | TPTPPNDEERESNEE |
| 서열번호 12 | PNDEERESNEEPPPP |
| 서열번호 13 | ERESNEEPPPPYEDL |
| 서열번호 14 | NEEPPPPYEDLDWGN |
| 서열번호 15 | PPPYEDLDWNGDRH  |
| 서열번호 16 | EDLDWNGDRHSDYQ  |
| 서열번호 17 | WNGDRHSDYQPLGN  |
| 서열번호 18 | DRHSDYQPLGNQDPS |
| 서열번호 19 | DYQPLGNQDPSLYLG |
| 서열번호 20 | LGNQDPSLYLGLQHD |
| 서열번호 21 | DPSLYLGLQHDGNDG |
| 서열번호 22 | YLGLQHDGNDGLPPP |
| 서열번호 23 | QHDGNDGLPPPYSP  |
| 서열번호 24 | NDGLPPPYSPRDDS  |
| 서열번호 25 | PPPYSPRDDSSQHI  |
| 서열번호 26 | YSPRDDSSQHIYEEA |
| 서열번호 27 | DDSSQHIYEEAGRGS |
| 서열번호 28 | QHIYEEAGRGSMPV  |
| 서열번호 29 | EEAGRGSMPVCLPV  |
| 서열번호 30 | RGSMPVCLPVIVAP  |
| 서열번호 31 | NPVCLPVIVAPYLFW |
| 서열번호 32 | LPVIVAPYLFWLAAI |
| 서열번호 33 | VAPYLFWLAAIAASC |
| 서열번호 34 | LFWLAAIAASCFTAS |
| 서열번호 35 | AAIAASCFTASVSTV |
| 서열번호 36 | ASCFTASVSTVVTAT |
| 서열번호 37 | TASVSTVVTATGLAL |
| 서열번호 38 | STVVTATGLALSLLL |
| 서열번호 39 | TATGLALSLLLLAAV |
| 서열번호 40 | LALSLLLLAAVASSY |
| 서열번호 41 | LLLLAAVASSYAAAQ |
| 서열번호 42 | AAVASSYAAAQRKLL |
| 서열번호 43 | SSYAAAQRKLLTPVT |
| 서열번호 44 | AAQRKLLTPVTLTA  |
| 서열번호 45 | KLLTPVTLTAVVTF  |
| 서열번호 46 | PVTVLTAVVTFFAIC |
| 서열번호 47 | LTAVVTFFAICLTWR |
| 서열번호 48 | VTFFAICLTWRIEDP |
| 서열번호 49 | AICLTWRIEDPPFNS |
| 서열번호 50 | TWRIEDPPFNLLFA  |
| 서열번호 51 | EDPPFNLLFALLAA  |
| 서열번호 52 | FNLLFALLAAAGGL  |
| 서열번호 53 | LFALLAAAGGLQGIY |
| 서열번호 54 | LAAAGGLQGIYVLM  |
| 서열번호 55 | GGQGIYVLMVLL    |
| 서열번호 56 | GIYVLMVLLILAY   |
| 서열번호 57 | LVMLVLLILAYRRRW |
| 서열번호 58 | VLLILAYRRRWRLT  |
| 서열번호 59 | LAYRRRWRLTVCGG  |
| 서열번호 60 | RRWRRLTVCGGIMFL |

|          |                 |
|----------|-----------------|
| 서열번호 61  | RLTVCGGIMFLACVL |
| 서열번호 62  | CGGIMFLACVLVLIV |
| 서열번호 63  | MFLACVLVLIVDAVL |
| 서열번호 64  | CVLVLIVDAVLQLSP |
| 서열번호 65  | LIVDAVLQLSPLLGA |
| 서열번호 66  | AVLQLSPLLGAVTVV |
| 서열번호 67  | LSPLLGAVTVVSMTL |
| 서열번호 68  | LGAVTVVSMTLLLLA |
| 서열번호 69  | TVVSMTLLLLAFLVW |
| 서열번호 70  | MTLLLLAFVLWLSSP |
| 서열번호 71  | LLAFVLWLSSPGGLG |
| 서열번호 72  | VLWLSSPGGLGTLGA |
| 서열번호 73  | SSPGGLGTLGAALLT |
| 서열번호 74  | GLGTLGAALLTAAA  |
| 서열번호 75  | LGAALLTAAALALL  |
| 서열번호 76  | LLTAAALALLASLI  |
| 서열번호 77  | AAALALLASLILGTL |
| 서열번호 78  | ALLASLILGTLNLTT |
| 서열번호 79  | SLILGTLNLTTMFL  |
| 서열번호 80  | GTLNLTTMFLMLLW  |
| 서열번호 81  | LTTMFLMLLWTLVV  |
| 서열번호 82  | FLLMLLWTLVLLIC  |
| 서열번호 83  | LLWTLVLLICSSCS  |
| 서열번호 84  | LVVLLICSSCSCPL  |
| 서열번호 85  | LICSSCSCPLTKIL  |
| 서열번호 86  | SCSSCPLTKILLARL |
| 서열번호 87  | CPLTKILLARFLYA  |
| 서열번호 88  | KILLARFLYALALL  |
| 서열번호 89  | ARLFLYALALLLAS  |
| 서열번호 90  | LYALALLLASALIA  |
| 서열번호 91  | ALLLASALIAGGSI  |
| 서열번호 92  | LASALIAGGSILQTN |
| 서열번호 93  | LIAGGSILQTNFKSL |
| 서열번호 94  | GSILQTNFKSLSTE  |
| 서열번호 95  | QTNFKSLSTEFIPN  |
| 서열번호 96  | KSLSTEFIPNLFCM  |
| 서열번호 97  | STEFIPNLFCMLLI  |
| 서열번호 98  | IPNLFCMLLIVAGI  |
| 서열번호 99  | FCMLLIVAGILFIL  |
| 서열번호 100 | LLIVAGILFILAILT |
| 서열번호 101 | AGILFILAILTEWGS |
| 서열번호 102 | FILAILTEWGSNRT  |
| 서열번호 103 | ILTEWGSNRTYGPV  |
| 서열번호 104 | WGSNRTYGPVFMCL  |
| 서열번호 105 | NRTYGPVFMCLGGLL |
| 서열번호 106 | GPVFMCLGGLLTMVA |
| 서열번호 107 | MCLGGLLTMVAGAVW |
| 서열번호 108 | GLLTMVAGAVWLTVM |
| 서열번호 109 | MVAGAVWLTVMNTL  |
| 서열번호 110 | AVWLTVMNTLLSAW  |
| 서열번호 111 | TVMNTLLSAWILTA  |
| 서열번호 112 | NTLLSAWILTAGFLI |
| 서열번호 113 | SAWILTAGFLIFLIG |
| 서열번호 114 | LTAGFLIFLIGFALF |
| 서열번호 115 | FLIFLIGFALFGVIR |
| 서열번호 116 | LIGFALFGVIRCCRY |
| 서열번호 117 | ALFGVIRCCRYCCYY |
| 서열번호 118 | VIRCCRYCCYYCLTL |

|          |                 |
|----------|-----------------|
| 서열번호 119 | CRYCCYYCLTLESEE |
| 서열번호 120 | CYYCLTLESEERPPT |
| 서열번호 121 | LTLESEERPPTPYRN |
| 서열번호 122 | LESEERPPTPYRNTV |

표 2

[0115]

| 서열번호     | 아미노산 서열          |
|----------|------------------|
| 서열번호 123 | GGAGAGGGGRGRGGS  |
| 서열번호 124 | AGGGGRGRGGSGGRG  |
| 서열번호 125 | GRGRGGSGGRGRGGS  |
| 서열번호 126 | GGSGGRGRGGSGGRG  |
| 서열번호 127 | GRGRGGSGGRGRGGS  |
| 서열번호 128 | GGSGGRGRGGSGGRR  |
| 서열번호 129 | GRGRGGSGGRRGRGR  |
| 서열번호 130 | GGSGGRRGRGRERAR  |
| 서열번호 131 | GRRGRGRERARGGSR  |
| 서열번호 132 | RGRERARGGSREERAR |
| 서열번호 133 | RARGGSREERARGRGR |
| 서열번호 134 | GSREERARGRGRGRGE |
| 서열번호 135 | RARGRGRGRGEKRPR  |
| 서열번호 136 | RGRGRGEKRPRSPSS  |
| 서열번호 137 | RGEKRPRSPSSQSSS  |
| 서열번호 138 | RPRSPSSQSSSSGSP  |
| 서열번호 139 | PSSQSSSSGSPRRP   |
| 서열번호 140 | SSSSGSPRRPPPGR   |
| 서열번호 141 | GSPPRRPPPGRRPFF  |
| 서열번호 142 | RRPPPGRRPFFHPVG  |
| 서열번호 143 | PGRRPFFHPVGDADY  |
| 서열번호 144 | PFFHPVGDADYFEYL  |
| 서열번호 145 | PVGADYFEYLQEGG   |
| 서열번호 146 | ADYFEYLQEGGPDGE  |
| 서열번호 147 | EYLQEGGPDGEPDVP  |
| 서열번호 148 | EGGPDGEPDVPPGAI  |
| 서열번호 149 | DGEPDVPPGAIEQGP  |
| 서열번호 150 | DVPPGAIEQGPTDDP  |
| 서열번호 151 | GAIEQGPTDDPGEGP  |
| 서열번호 152 | QGPTDDPGEGPSTGP  |
| 서열번호 153 | DDPGEGPSTGPRGQG  |
| 서열번호 154 | EGPSTGPRGQGDGGR  |
| 서열번호 155 | TGPRGQGDGGRKKKG  |
| 서열번호 156 | GQGDGGRKKKGWFG   |
| 서열번호 157 | GGRKKKGWFGKHRG   |
| 서열번호 158 | KKGGWFGKHRGQGGG  |
| 서열번호 159 | WFGKHRGQGGSNPKF  |
| 서열번호 160 | HRGQGGSNPKFENIA  |
| 서열번호 161 | GGSNPKFENIAEGLR  |
| 서열번호 162 | PKFENIAEGLRVLLA  |
| 서열번호 163 | NIAEGLRVLLARSHV  |
| 서열번호 164 | GLRVLLARSHVERTT  |
| 서열번호 165 | LLARSHVERTTEEGN  |
| 서열번호 166 | SHVERTTEEGNWVAG  |
| 서열번호 167 | RTTEEGNWVAGFVY   |
| 서열번호 168 | EGNWVAGFVYGGSK   |
| 서열번호 169 | VAGFVYGGSKTSLY   |
| 서열번호 170 | FVYGGSKTSLYNLRR  |
| 서열번호 171 | GSKTSLYNLRRGIAL  |

|          |                 |
|----------|-----------------|
| 서열번호 172 | SLYNLRRGIALAVPQ |
| 서열번호 173 | LRRGIALAVPQCRIT |
| 서열번호 174 | IALAVPQCRITPLSR |
| 서열번호 175 | VPQCRITPLSRLPFG |
| 서열번호 176 | RITPLSRLPFGMAPG |
| 서열번호 177 | LSRLPFGMAPGPGPQ |
| 서열번호 178 | PFGMAPGPGPQGPL  |
| 서열번호 179 | APGPGPQGPLRESI  |
| 서열번호 180 | GPQGPLRESIVCYF  |
| 서열번호 181 | GPLRESIVCYFMVFL |
| 서열번호 182 | ESIVCYFMVFLQTHI |
| 서열번호 183 | CYFMVFLQTHIFAEV |
| 서열번호 184 | VFLQTHIFAEVLKDA |
| 서열번호 185 | THIFAEVLKDAIKDL |
| 서열번호 186 | AEVLKDAIKDLVMTK |
| 서열번호 187 | KDAIKDLVMTKPAPT |
| 서열번호 188 | KDLVMTKPAPTCNIK |
| 서열번호 189 | MTKPAPTCNIKVTVC |
| 서열번호 190 | APTCNIKVTVCSEDD |
| 서열번호 191 | NIKVTVCSEDDGVDL |
| 서열번호 192 | TVCSFDDGVDLPPWF |
| 서열번호 193 | FDDGVDLPPWFPPMV |
| 서열번호 194 | VDLPPWFPPMVEGAA |
| 서열번호 195 | PWFPPMVEGAAAEED |
| 서열번호 196 | PMVEGAAAEEDDGD  |
| 서열번호 197 | GAAAEEDDGDGDEG  |
| 서열번호 198 | EGDDGDGDEGDGD   |
| 서열번호 199 | GDDGDGDEGDGDEE  |
| 서열번호 200 | GDEGGDGDEEGQE   |

[0117] [실시예 2] 선별된 LMP2a 에피토프가 로딩된 수지상 세포로 활성화된 T 세포의 ELISPOT 결과

[0118] 3명의 건강한 인간(N5, N9 또는 N15)의 혈액으로부터 추출한 PBMC를 자기 활성화 세포 분류를 통해 단핵구(monocyte)와 백혈구(leukocyte)로 분리하여 단핵구는 수지상 세포로 분화시키기 위해 GM-CSF와 IL-4 사이토카인을 배양액에 넣어 4일간 배양하였다. 수지상 세포로 분화된 단핵구에 하기 표 3에 기재된 바와 같이 10개 또는 11개의 에피토프 펩타이드가 포함된 균을 poly(I:C)와 함께 배양액에 넣어 수지상 세포에 전달하여 1일간 성숙시켰다. 또한, 백혈구의 경우 항-CD3/CD28 항체와 IL-2 사이토카인을 넣은 배양액에서 3일간 배양하였다.

표 3

[0119]

| 그룹 | 서열번호                                                                                               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 서열번호 1, 서열번호 13, 서열번호 25, 서열번호 37, 서열번호 49, 서열번호 61, 서열번호 73, 서열번호 85, 서열번호 97, 서열번호 109, 서열번호 121 |
| 2  | 서열번호 2, 서열번호 14, 서열번호 26, 서열번호 38, 서열번호 50, 서열번호 62, 서열번호 74, 서열번호 86, 서열번호 98, 서열번호 110, 서열번호 122 |
| 3  | 서열번호 3, 서열번호 15, 서열번호 27, 서열번호 39, 서열번호 51, 서열번호 63, 서열번호 75, 서열번호 87, 서열번호 99, 서열번호 111           |
| 4  | 서열번호 4, 서열번호 16, 서열번호 28, 서열번호 40, 서열번호 52, 서열번호 64, 서열번호 76, 서열번호 88, 서열번호 100, 서열번호 112          |
| 5  | 서열번호 5, 서열번호 17, 서열번호 29, 서열번호 41, 서열번호 53, 서열번호 65, 서열번호 77, 서열번호 89, 서열번호 101, 서열번호 113          |
| 6  | 서열번호 6, 서열번호 18, 서열번호 30, 서열번호 42, 서열번호 54, 서열번호 66, 서열번호 78, 서열번호 90, 서열번호 102, 서열번호 114          |
| 7  | 서열번호 7, 서열번호 19, 서열번호 31, 서열번호 43, 서열번호 55, 서열번호 67, 서열번호 79, 서열번호 91, 서열번호 103, 서열번호 115          |
| 8  | 서열번호 8, 서열번호 20, 서열번호 32, 서열번호 44, 서열번호 56, 서열번호 68, 서열번호 80, 서열번호 92, 서열번호 104, 서열번호 116          |

|    |                                                                                            |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  | 서열번호 9, 서열번호 21, 서열번호 33, 서열번호 45, 서열번호 57, 서열번호 69, 서열번호 81, 서열번호 93, 서열번호 105, 서열번호 117  |
| 10 | 서열번호 10, 서열번호 22, 서열번호 34, 서열번호 46, 서열번호 58, 서열번호 70, 서열번호 82, 서열번호 94, 서열번호 106, 서열번호 118 |
| 11 | 서열번호 11, 서열번호 23, 서열번호 35, 서열번호 47, 서열번호 59, 서열번호 71, 서열번호 83, 서열번호 95, 서열번호 107, 서열번호 119 |
| 12 | 서열번호 12, 서열번호 24, 서열번호 36, 서열번호 48, 서열번호 60, 서열번호 72, 서열번호 84, 서열번호 96, 서열번호 108, 서열번호 120 |
| 13 | 서열번호 1 내지 서열번호 12                                                                          |
| 14 | 서열번호 13 내지 서열번호 24                                                                         |
| 15 | 서열번호 25 내지 서열번호 36                                                                         |
| 16 | 서열번호 37 내지 서열번호 48                                                                         |
| 17 | 서열번호 49 내지 서열번호 60                                                                         |
| 18 | 서열번호 61 내지 서열번호 72                                                                         |
| 19 | 서열번호 73 내지 서열번호 84                                                                         |
| 20 | 서열번호 85 내지 서열번호 96                                                                         |
| 21 | 서열번호 97 내지 서열번호 108                                                                        |
| 22 | 서열번호 109 내지 서열번호 120                                                                       |
| 23 | 서열번호 121 및 서열번호 122                                                                        |

[0121] 그런 다음, 항 CD3/CD28 항체와 IL-2 사이토카인이 포함된 배양액에서 배양하고 있는 백혈구에서 자기 활성화 세포 분류법으로 CD8 발현 T 세포를 분리하고 성숙된 수지상 세포와 함께 1:10 (수지상 세포: CD8 발현 T 세포)의 비율로 공동 배양하였다. 공동 배양 시 배양액에는 T 세포의 생존 및 면역 반응을 도와주는 기능을 하는 사이토카인인 IL-2 및 IL-7이 포함된 사이토카인 카테일을 섞어서 배양하였다. 18시간 후 이렇게 활성화된 T 세포의 IFN- $\gamma$ 의 분비 정도를 ELISPOT으로 측정하여 도 1 내지 4에 나타내었다. 단, 양성 대조군 펩타이드는 인플루엔자 바이러스가 발현하는 단백질 중 하나인 M1 단백질의 58번째부터 66번째 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드를 채용하였다.

[0122] 도 1 및 도 2에서 보는 바와 같이, N5(N5-1 및 N5-2; 동일인의 혈액을 이용하여 동일한 방법으로 두 번 반복 실험을 수행)의 경우 3번, 7번, 9번, 11번, 12번, 15번, 18번 또는 21번 군의 에피토프들이 형질전환된 수지상 세포에 의하여 T 세포의 IFN- $\gamma$ 의 발현이 증가되는 것을 확인하였다.

[0123] 도 3에서 보는 바와 같이, N9의 경우 1번, 2번, 3번, 7번, 8번, 10번, 15번, 16번, 19번 또는 20번 군의 에피토프들이 형질전환된 수지상 세포에 의하여 T 세포의 IFN- $\gamma$ 의 발현이 증가되는 것을 확인하였다.

[0124] 또한, 도 4에서 보는 바와 같이, N15의 경우 1번, 2번, 3번, 5번, 6번, 7번, 8번, 9번, 11번, 15번, 21번 또는 22번 군의 에피토프들이 형질전환된 수지상 세포에 의하여 T 세포의 IFN- $\gamma$ 의 발현이 증가되는 것을 확인하였다.

[0125] 이를 통하여 본 발명에서 상기 표 1 및 2에 기재된 에피토프 중에서 선정된 에피토프가 로딩된 수지상 세포에 의해 세포 독성 T 림프구(Cytotoxic T lymphocytes, CTLs)를 활성화시킬 수 있고, 이렇게 활성화된 T 세포는 새로운 항원인 에피토프를 인지할 수 있는 항원 특이성을 지님을 알 수 있었다.

### [0127] [실시예 3] 선별된 EBNA-1 에피토프가 로딩된 수지상 세포로 활성화된 T 세포의 ELISPOT 결과

[0128] 3명의 건강한 인간(N2, N15 또는 N19)의 혈액으로부터 추출한 PBMC를 이용하여, 상기 실시예 2와 동일한 방법을 통해 T 세포의 활성화 정도를 확인하여, 그 결과를 도 5 내지 8에 나타내었다. 다만, 수지상 세포로 분화된 단핵구에는 하기 표 4에 기재된 바와 같이 10개 또는 11개의 에피토프 펩타이드가 포함된 군을 형질전환하였다.

표 4

[0129]

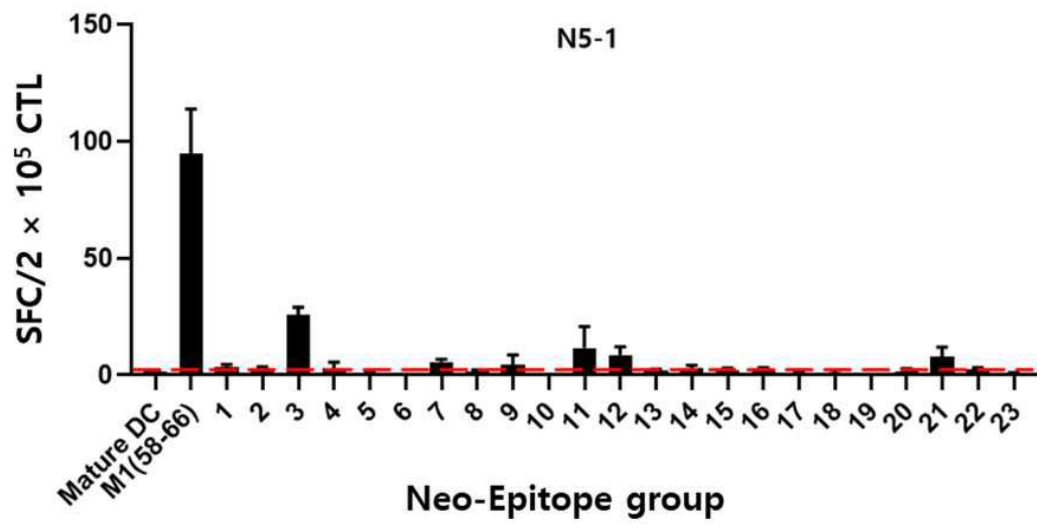
| 그룹 | 서열번호                                                                                     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1' | 서열번호 123, 서열번호 132, 서열번호 141, 서열번호 150, 서열번호 159, 서열번호 168, 서열번호 177, 서열번호 186, 서열번호 195 |
| 2' | 서열번호 124, 서열번호 133, 서열번호 142, 서열번호 151, 서열번호 160, 서열번호 169, 서열번호 178, 서열번호 187, 서열번호 196 |

|     |                                                                                          |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3'  | 서열번호 125, 서열번호 134, 서열번호 143, 서열번호 152, 서열번호 161, 서열번호 170, 서열번호 179, 서열번호 188, 서열번호 197 |
| 4'  | 서열번호 126, 서열번호 135, 서열번호 144, 서열번호 153, 서열번호 162, 서열번호 171, 서열번호 180, 서열번호 189, 서열번호 198 |
| 5'  | 서열번호 127, 서열번호 136, 서열번호 145, 서열번호 154, 서열번호 163, 서열번호 172, 서열번호 181, 서열번호 190, 서열번호 199 |
| 6'  | 서열번호 128, 서열번호 137, 서열번호 146, 서열번호 155, 서열번호 164, 서열번호 173, 서열번호 182, 서열번호 191, 서열번호 200 |
| 7'  | 서열번호 129, 서열번호 138, 서열번호 147, 서열번호 156, 서열번호 165, 서열번호 174, 서열번호 183, 서열번호 192           |
| 8'  | 서열번호 130, 서열번호 139, 서열번호 148, 서열번호 157, 서열번호 166, 서열번호 175, 서열번호 184, 서열번호 193           |
| 9'  | 서열번호 131, 서열번호 140, 서열번호 149, 서열번호 158, 서열번호 167, 서열번호 176, 서열번호 185, 서열번호 194           |
| 10' | 서열번호 123 내지 서열번호 131                                                                     |
| 11' | 서열번호 132 내지 서열번호 140                                                                     |
| 12' | 서열번호 141 내지 서열번호 149                                                                     |
| 13' | 서열번호 150 내지 서열번호 158                                                                     |
| 14' | 서열번호 159 내지 서열번호 167                                                                     |
| 15' | 서열번호 168 내지 서열번호 176                                                                     |
| 16' | 서열번호 177 내지 서열번호 185                                                                     |
| 17' | 서열번호 186 내지 서열번호 194                                                                     |
| 18' | 서열번호 195 내지 서열번호 200                                                                     |

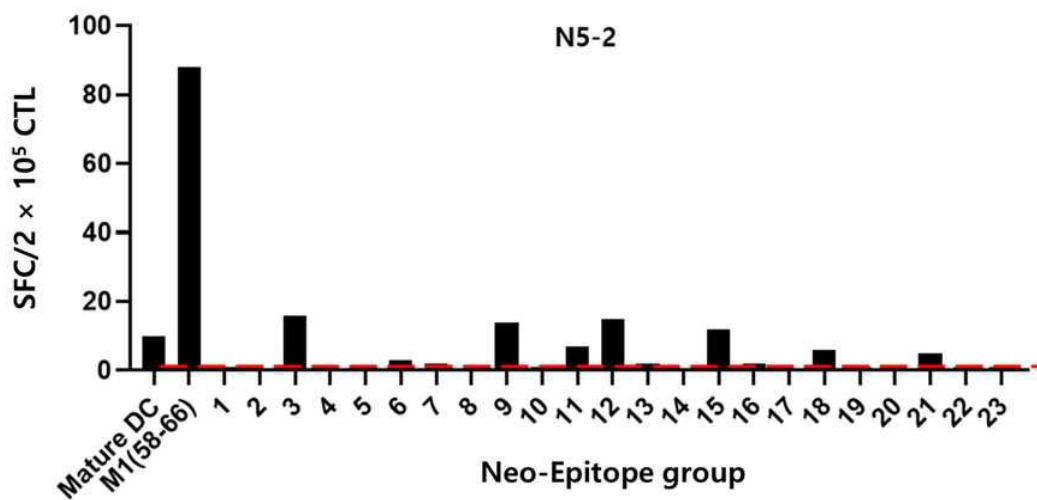
- [0130] 도 5에서 보는 바와 같이, N2의 경우 6'번, 7'번, 8'번 및 15'번 군의 에피토프들이 형질전환된 수지상 세포에 의하여 세포 독성 T 림프구가 활성화되는 것을 확인하였다.
- [0131] 또한, 도 6 및 도 7에서 보는 바와 같이, N15(N15-1 및 N15-2; 동일인의 혈액을 이용하여 동일한 방법으로 두 번 반복 실험을 수행)의 경우, 몇몇의 일부 군을 제외한 모든 군의 에피토프들이 형질전환된 수지상 세포에 의하여 세포 독성 T 림프구가 활성화되는 것을 확인하였다.
- [0132] 또한, 도 8에서 보는 바와 같이, N19의 경우, 3'번, 4'번, 5'번, 9'번, 12'번 및 15'번 군의 에피토프들이 형질전환된 수지상 세포에 의하여 세포 독성 T 림프구가 활성화되는 것을 확인하였다.
- [0134] 상기 실시예 2 및 3의 결과를 통해 본 발명에 따른 에피토프들은 세포 독성 T 림프구를 매우 효과적으로 활성화시킬 수 있음을 알 수 있다.
- [0135] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

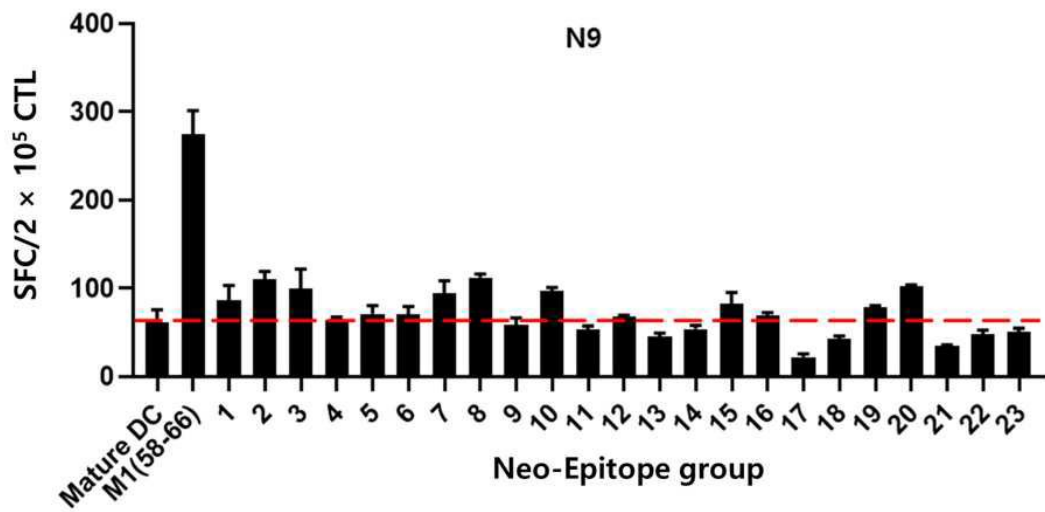
도면1



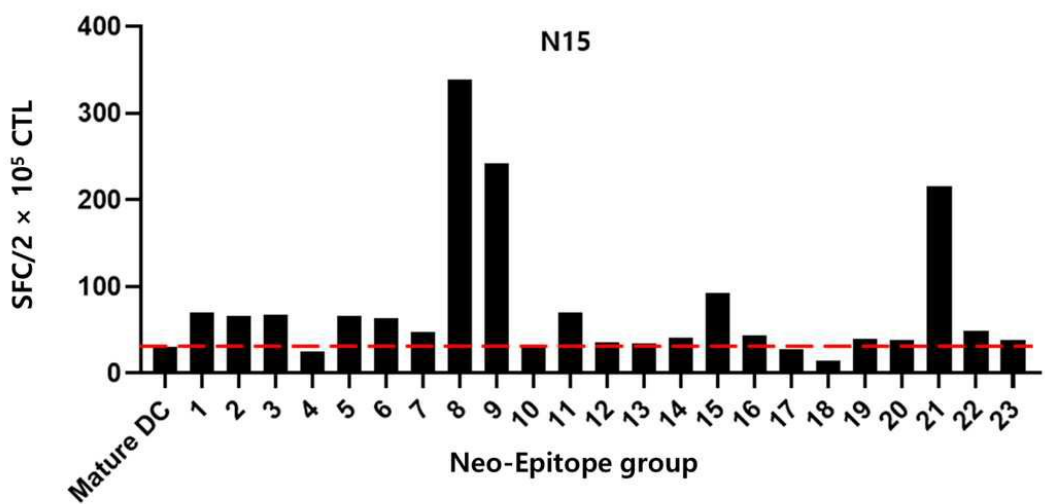
도면2



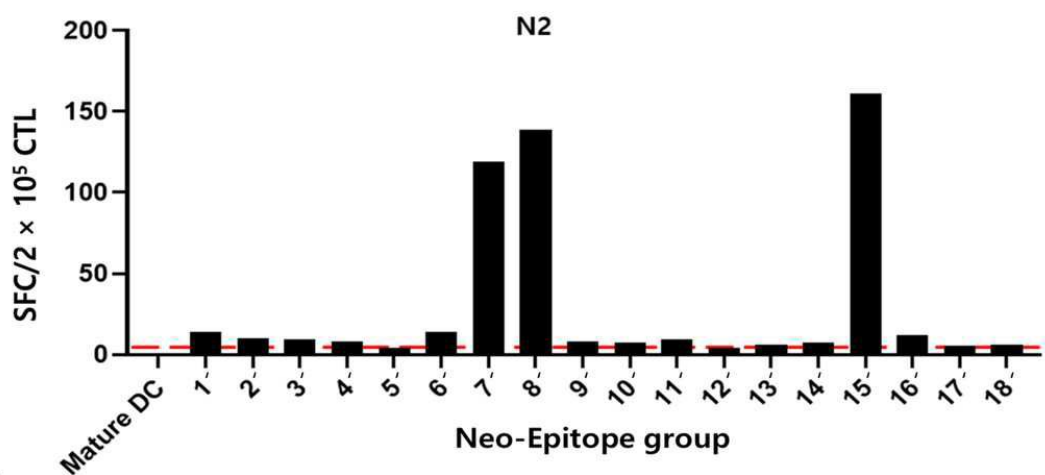
도면3



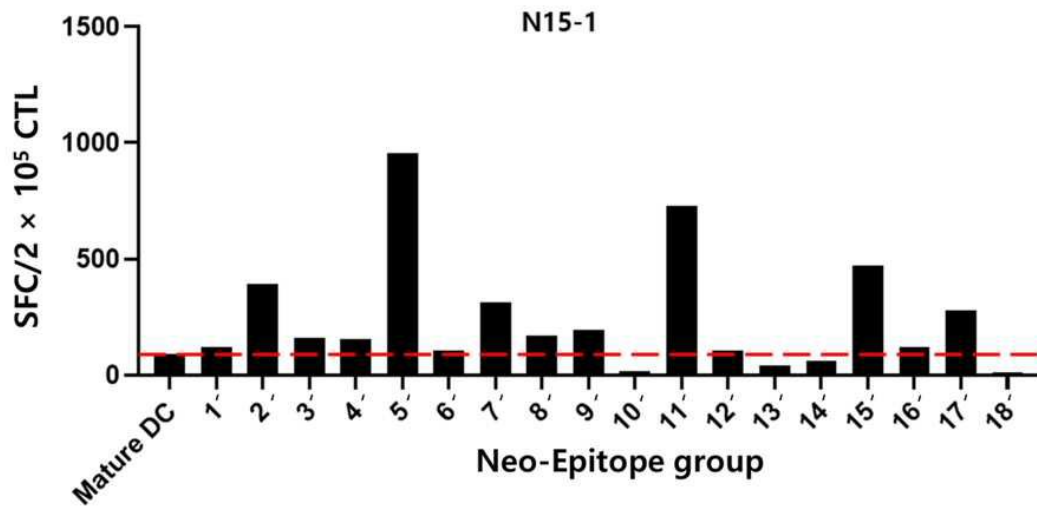
도면4



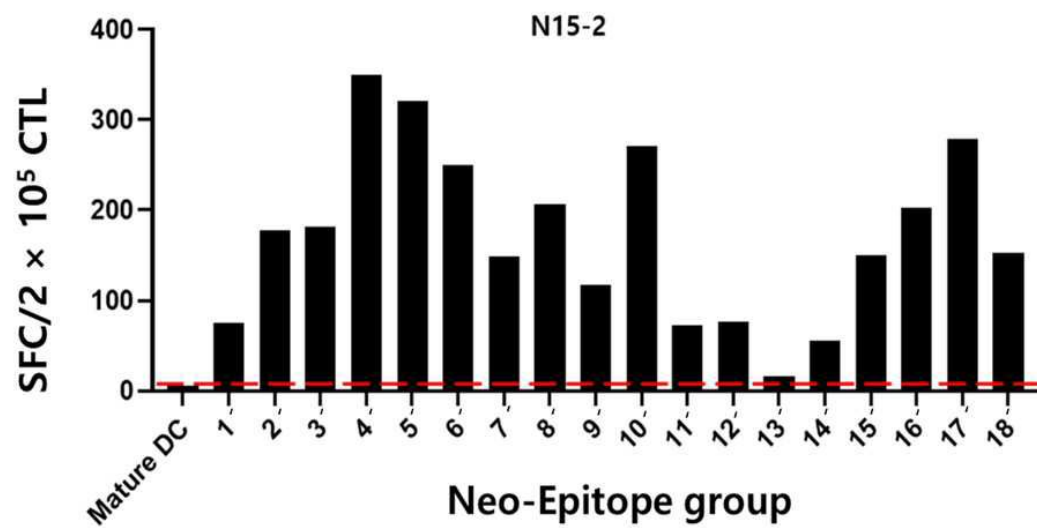
도면5



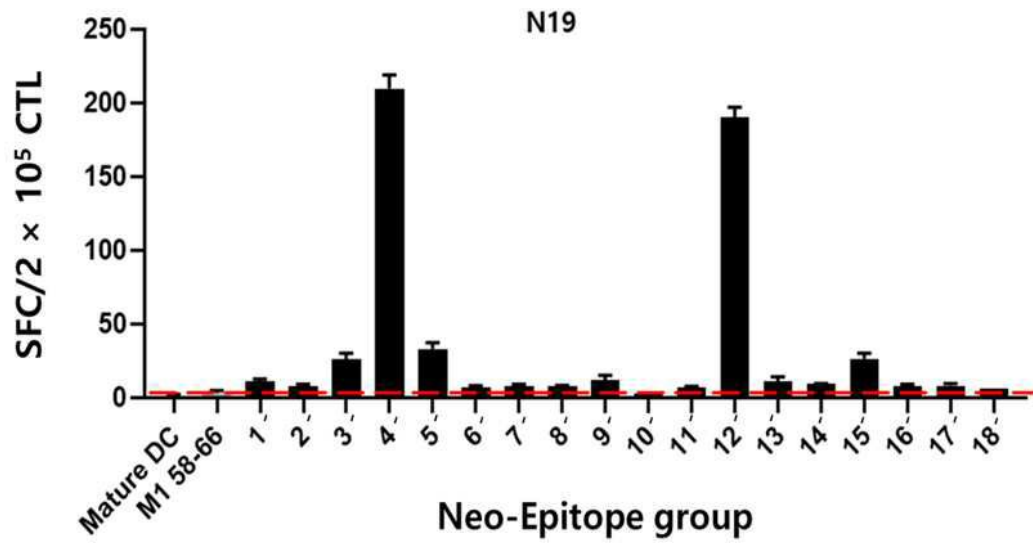
도면6



도면7



도면8



## 서열 목록

- <110> Good T Cells, Inc.
- <120> A Method for activating T cells to treat cancer
- <130> PDPB192050k01
- <150> KR 10-2019-0015108
- <151> 2019-02-08
- <160> 200
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> LMP2a epitope
- <400> 1
- Met Gly Ser Leu Glu Met Val Pro Met Gly Ala Gly Pro Pro Ser
- 1 5 10 15
- <210> 2
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> LMP2a epitope

<400> 2  
 Glu Met Val Pro Met Gly Ala Gly Pro Pro Ser Pro Gly Gly Asp  
 1 5 10 15  
 <210> 3  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 3  
 Met Gly Ala Gly Pro Pro Ser Pro Gly Gly Asp Pro Asp Gly Asp  
 1 5 10 15  
 <210> 4  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400>  
 > 4  
 Pro Pro Ser Pro Gly Gly Asp Pro Asp Gly Asp Asp Gly Gly Asn  
 1 5 10 15  
 <210> 5  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 5  
 Gly Gly Asp Pro Asp Gly Asp Asp Gly Gly Asn Asn Ser Gln Tyr  
 1 5 10 15  
 <210> 6  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 6

Asp Gly Asp Asp Gly Gly Asn Asn Ser Gln Tyr Pro Ser Ala Ser

1 5 10 15

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 7

Gly Gly Asn Asn Ser Gln Tyr Pro Ser Ala Ser Gly Ser Tyr Gly

1 5 10 15

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 8

Ser Gln Tyr Pro Ser Ala Ser Gly Ser Tyr Gly Asn Thr Pro Thr

1 5 10 15

<210> 9

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 9

Ser Ala Ser Gly Ser Tyr Gly Asn Thr Pro Thr Pro Pro Asn Asp

1 5 10 15

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 10

Ser Tyr Gly Asn Thr Pro Thr Pro Pro Asn Asp Glu Glu Arg Glu

1 5 10 15

<210> 11

<211> 15

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 11

Thr Pro Thr Pro Pro Asn Asp Glu Glu Arg Glu Ser Asn Glu Glu

1 5 10 15

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 12

Pro Asn Asp Glu Glu Arg Glu Ser Asn Glu Glu Pro Pro Pro Pro

1 5 10 15

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 13

Glu Arg Glu Ser Asn Glu Glu Pro Pro Pro Pro Tyr Glu Asp Leu

1 5 10 15

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 14

Asn Glu Glu Pro Pro Pro Pro Tyr Glu Asp Leu Asp Trp Gly Asn

1 5 10 15

<210> 15  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 15  
 Pro Pro Pro Tyr Glu Asp Leu Asp Trp Gly Asn Gly Asp Arg His  
 1 5 10 15

<210> 16  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 16  
 Glu Asp Leu Asp Trp Gly Asn Gly Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln  
 1 5 10 15

<210> 17  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 17  
 Trp Gly Asn Gly Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Asn

1 5 10 15  
 <210> 18  
 <211> 15

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 18  
 Asp Arg His Ser Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Asn Gln Asp Pro Ser  
 1 5 10 15

<210> 19

<211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 19  
 Asp Tyr Gln Pro Leu Gly Asn Gln Asp Pro Ser Leu Tyr Leu Gly  
 1 5 10 15

<210> 20  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 20  
 Leu Gly Asn Gln Asp Pro Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp  
 1 5 10 15

<210> 21  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 21  
 Asp Pro Ser Leu Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly  
 1 5 10 15

<210> 22  
 <211> 15  
 <  
 212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 22  
 Tyr Leu Gly Leu Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro Pro  
 1 5 10 15

<210> 23  
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 23

Gln His Asp Gly Asn Asp Gly Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro

1 5 10 15

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 24

Asn Asp Gly Leu Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser

1 5 10 15

<210> 25

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 25

Pro Pro Pro Pro Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile

1 5 10 15

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 26

Tyr Ser Pro Arg Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr Glu Glu Ala

1 5 10 15

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 27

Asp Asp Ser Ser Gln His Ile Tyr Glu Glu Ala Gly Arg Gly Ser

1 5 10 15

<210> 28

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 28

Gln His Ile Tyr Glu Glu Ala Gly Arg Gly Ser Met Asn Pro Val

1 5 10 15

<210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 29

Glu Glu Ala Gly Arg Gly Ser Met Asn Pro Val Cys Leu Pro Val

1 5 10 15

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 30

Arg Gly Ser Met Asn Pro Val Cys Leu Pro Val Ile Val Ala Pro

1 5 10 15

<210> 31

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 31

Asn Pro Val Cys Leu Pro Val Ile Val Ala Pro Tyr Leu Phe Trp

1 5 10 15

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 32

Leu Pro Val Ile Val Ala Pro Tyr Leu Phe Trp Leu Ala Ala Ile

1 5 10 15

<210> 33

<211> 15

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 33

Val Ala Pro Tyr Leu Phe Trp Leu Ala Ala Ile Ala Ala Ser Cys

1 5 10 15

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 34

Leu Phe Trp Leu Ala Ala Ile Ala Ala Ser Cys Phe Thr Ala Ser

1 5 10 15

<210> 35

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 35  
 Ala Ala Ile Ala Ala Ser Cys Phe Thr Ala Ser Val Ser Thr Val  
 1 5 10 15

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 36  
 Ala Ser Cys Phe Thr Ala Ser Val Ser Thr Val Val Thr Ala Thr  
 1 5 10 15

<210> 37

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 37  
 Thr Ala Ser Val Ser Thr Val Val Thr Ala Thr Gly Leu Ala Leu  
 1 5 10 15

<210> 38

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 38  
 Ser Thr Val Val Thr Ala Thr Gly Leu Ala Leu Ser Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

<210> 39

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 39

Thr Ala Thr Gly Leu Ala Leu Ser Leu Leu Leu Leu Ala Ala Val

1 5 10 15  
 <210> 40  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 40

Leu Ala Leu Ser Leu Leu Leu Leu Ala Ala Val Ala Ser Ser Tyr

1 5 10 15  
 <210> 41  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 41

Leu Leu Leu Leu Ala Ala Val Ala Ser Ser Tyr Ala Ala Ala Gln

1 5 10 15  
 <210> 42  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 42

Ala Ala Val Ala Ser Ser Tyr Ala Ala Ala Gln Arg Lys Leu Leu

1 5 10 15  
 <210> 43  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 43

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

1 5 10 15

<210> 44

<211> 15

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 44

Ala Ala Gln Arg Lys Leu Leu Thr Pro Val Thr Val Leu Thr Ala

1 5 10 15

<210> 45

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 45

Lys Leu Leu Thr Pro Val Thr Val Leu Thr Ala Val Val Thr Phe

1 5 10 15

<210> 46

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 46

Pro Val Thr Val Leu Thr Ala Val Val Thr Phe Phe Ala Ile Cys

1 5 10 15

<210> 47

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 47

Leu Thr Ala Val Val Thr Phe Phe Ala Ile Cys Leu Thr Trp Arg

1 5 10 15

<210> 48  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 48  
 Val Thr Phe Phe Ala Ile Cys Leu Thr Trp Arg Ile Glu Asp Pro  
 1 5 10 15

<210> 49  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 49  
 Ala Ile Cys Leu Thr Trp Arg Ile Glu Asp Pro Pro Phe Asn Ser  
 1 5 10 15

<210> 50  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 50  
 Thr Trp Arg Ile Glu Asp Pro Pro Phe Asn Ser Leu Leu Phe Ala

1 5 10 15

<210> 51  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 51  
 Glu Asp Pro Pro Phe Asn Ser Leu Leu Phe Ala Leu Leu Ala Ala  
 1 5 10 15

<210> 52

<211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 52  
 Phe Asn Ser Leu Leu Phe Ala Leu Leu Ala Ala Ala Gly Gly Leu  
 1 5 10 15

<210> 53  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 53  
 Leu Phe Ala Leu Leu Ala Ala Ala Gly Gly Leu Gln Gly Ile Tyr  
 1 5 10 15

<210> 54  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 54  
 Leu Ala Ala Ala Gly Gly Leu Gln Gly Ile Tyr Val Leu Val Met  
 1 5 10 15

<210> 55  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 55  
 Gly Gly Leu Gln Gly Ile Tyr Val Leu Val Met Leu Val Leu Leu  
 1 5 10 15

<210> 56  
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 56

Gly Ile Tyr Val Leu Val Met Leu Val Leu Leu Ile Leu Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 57

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 57

Leu Val Met Leu Val Leu Leu Ile Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Trp

1 5 10 15

<210> 58

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 58

Val Leu Leu Ile Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Trp Arg Arg Leu Thr

1 5 10 15

<210> 59

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 59

Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Trp Arg Arg Leu Thr Val Cys Gly Gly

1 5 10 15

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 60

Arg Arg Trp Arg Arg Leu Thr Val Cys Gly Gly Ile Met Phe Leu

1 5 10 15

<210> 61

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 61

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

1 5 10 15

<210> 62

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 62

Cys Gly Gly Ile Met Phe Leu Ala Cys Val Leu Val Leu Ile Val

1 5 10 15

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 63

Met Phe Leu Ala Cys Val Leu Val Leu Ile Val Asp Ala Val Leu

1 5 10 15

<210> 64

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 64

Cys Val Leu Val Leu Ile Val Asp Ala Val Leu Gln Leu Ser Pro

1 5 10 15

<210> 65

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 65

Leu Ile Val Asp Ala Val Leu Gln Leu Ser Pro Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

<210> 66

<211> 15

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 66

Ala Val Leu Gln Leu Ser Pro Leu Leu Gly Ala Val Thr Val Val

1 5 10 15

<210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 67

Leu Ser Pro Leu Leu Gly Ala Val Thr Val Val Ser Met Thr Leu

1 5 10 15

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 68  
 Leu Gly Ala Val Thr Val Val Ser Met Thr Leu Leu Leu Leu Ala  
 1 5 10 15  
 <210> 69  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 69  
 Thr Val Val Ser Met Thr Leu Leu Leu Leu Ala Phe Val Leu Trp  
 1 5 10 15  
 <210> 70  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 70  
 Met Thr Leu Leu Leu Leu Ala Phe Val Leu Trp Leu Ser Ser Pro  
 1 5 10 15  
 <210> 71  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 71  
 Leu Leu Ala Phe Val Leu Trp Leu Ser Ser Pro Gly Gly Leu Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 72  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 72

Val Leu Trp Leu Ser Ser Pro Gly Gly Leu Gly Thr Leu Gly Ala

1 5 10 15

<210> 73

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 73

Ser Ser Pro Gly Gly Leu Gly Thr Leu Gly Ala Ala Leu Leu Thr

1 5 10 15

<210> 74

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 74

Gly Leu Gly Thr Leu Gly Ala Ala Leu Leu Thr Leu Ala Ala Ala

1 5 10 15

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 75

Leu Gly Ala Ala Leu Leu Thr Leu Ala Ala Ala Leu Ala Leu Leu

1 5 10 15

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 76

Leu Leu Thr Leu Ala Ala Ala Leu Ala Leu Leu Ala Ser Leu Ile

1 5 10 15

<210> 77

<211> 15

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 77

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Leu Ala Ser Leu Ile Leu Gly Thr Leu

1 5 10 15

<210> 78

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 78

Ala Leu Leu Ala Ser Leu Ile Leu Gly Thr Leu Asn Leu Thr Thr

1 5 10 15

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 79

Ser Leu Ile Leu Gly Thr Leu Asn Leu Thr Thr Met Phe Leu Leu

1 5 10 15

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 80

Gly Thr Leu Asn Leu Thr Thr Met Phe Leu Leu Met Leu Leu Trp

1 5 10 15

<210> 81  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 81  
 Leu Thr Thr Met Phe Leu Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val  
 1 5 10 15

<210> 82  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 82  
 Phe Leu Leu Met Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys  
 1 5 10 15

<210> 83  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 83  
 Leu Leu Trp Thr Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser  
 1 5 10 15

<210> 84  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope

<400> 84  
 Leu Val Val Leu Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu  
 1 5 10 15

<210> 85

<211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 85  
 Leu Ile Cys Ser Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Thr Lys Ile Leu  
 1 5 10 15

<210> 86  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 86  
 Ser Cys Ser Ser Cys Pro Leu Thr Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu  
 1 5 10 15

<210> 87  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 87  
 Cys Pro Leu Thr Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala  
 1 5 10 15

<210> 88  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 88  
 Lys Ile Leu Leu Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu  
 1 5 10 15

<210> 89  
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 89

Ala Arg Leu Phe Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Ala Ser

1 5 10 15

<210> 90

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 90

Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Leu Ile Ala

1 5 10 15

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 91

Ala Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Leu Ile Ala Gly Gly Ser Ile

1 5 10 15

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 92

Leu Ala Ser Ala Leu Ile Ala Gly Gly Ser Ile Leu Gln Thr Asn

1 5 10 15

<210> 93

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 93

Leu Ile Ala Gly Gly Ser Ile Leu Gln Thr Asn Phe Lys Ser Leu

1 5 10 15

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 94

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

1 5 10 15

<210> 95

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 95

Gln Thr Asn Phe Lys Ser Leu Ser Ser Thr Glu Phe Ile Pro Asn

1 5 10 15

<210> 96

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 96

Lys Ser Leu Ser Ser Thr Glu Phe Ile Pro Asn Leu Phe Cys Met

1 5 10 15

<210> 97

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 97

Ser Thr Glu Phe Ile Pro Asn Leu Phe Cys Met Leu Leu Leu Ile

1 5 10 15

<210> 98

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 98

Ile Pro Asn Leu Phe Cys Met Leu Leu Leu Ile Val Ala Gly Ile

1 5 10 15

<210> 99

<211> 15

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 99

Phe Cys Met Leu Leu Leu Ile Val Ala Gly Ile Leu Phe Ile Leu

1 5 10 15

<210> 100

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 100

Leu Leu Ile Val Ala Gly Ile Leu Phe Ile Leu Ala Ile Leu Thr

1 5 10 15

<210> 101

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 101  
Ala Gly Ile Leu Phe Ile Leu Ala Ile Leu Thr Glu Trp Gly Ser  
1 5 10 15  
<210> 102  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> LMP2a epitope  
<400> 102  
Phe Ile Leu Ala Ile Leu Thr Glu Trp Gly Ser Gly Asn Arg Thr  
1 5 10 15  
<210> 103  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> LMP2a epitope  
<400> 103  
Ile Leu Thr Glu Trp Gly Ser Gly Asn Arg Thr Tyr Gly Pro Val  
1 5 10 15  
<210> 104  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> LMP2a epitope  
<400> 104  
Trp Gly Ser Gly Asn Arg Thr Tyr Gly Pro Val Phe Met Cys Leu  
1 5 10 15  
<210> 105  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> LMP2a epitope  
<400> 105

Asn Arg Thr Tyr Gly Pro Val Phe Met Cys Leu Gly Gly Leu Leu

1 5 10 15

<210> 106

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 106

Gly Pro Val Phe Met Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val Ala

1 5 10 15

<210> 107

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 107

Met Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val Ala Gly Ala Val Trp

1 5 10 15

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 108

Gly Leu Leu Thr Met Val Ala Gly Ala Val Trp Leu Thr Val Met

1 5 10 15

<210> 109

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 109

Met Val Ala Gly Ala Val Trp Leu Thr Val Met Thr Asn Thr Leu

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

<210> 110

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 110

Ala Val Trp Leu Thr Val Met Thr Asn Thr Leu Leu Ser Ala Trp

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

<210> 111

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 111

Thr Val Met Thr Asn Thr Leu Leu Ser Ala Trp Ile Leu Thr Ala

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

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 112

Asn Thr Leu Leu Ser Ala Trp Ile Leu Thr Ala Gly Phe Leu Ile

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

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 113

Ser Ala Trp Ile Leu Thr Ala Gly Phe Leu Ile Phe Leu Ile Gly

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

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 114

Leu Thr Ala Gly Phe Leu Ile Phe Leu Ile Gly Phe Ala Leu Phe

1 5 10 15

<210> 115

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 115

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

1 5 10 15

<210> 116

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 116

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

1 5 10 15

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 117

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

1 5 10 15

<210> 118

<211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 118  
 Val Ile Arg Cys Cys Arg Tyr Cys Cys Tyr Tyr Cys Leu Thr Leu  
 1 5 10 15

<210> 119  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 119  
 Cys Arg Tyr Cys Cys Tyr Tyr Cys Leu Thr Leu Glu Ser Glu Glu  
 1 5 10 15

<210> 120  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 120  
 Cys Tyr Tyr Cys Leu Thr Leu Glu Ser Glu Glu Arg Pro Pro Thr  
 1 5 10 15

<210> 121  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LMP2a epitope  
 <400> 121  
 Leu Thr Leu Glu Ser Glu Glu Arg Pro Pro Thr Pro Tyr Arg Asn  
 1 5 10 15

<210> 122  
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LMP2a epitope

<400> 122

Leu Glu Ser Glu Glu Arg Pro Pro Thr Pro Tyr Arg Asn Thr Val

1 5 10 15

<210> 123

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 123

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

1 5 10 15

<210> 124

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 124

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

1 5 10 15

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 125

Gly Arg Gly Arg Gly Gly Ser Gly Gly Arg Gly Arg Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 126

Gly Gly Ser Gly Gly Arg Gly Arg Gly Gly Ser Gly Gly Arg Gly

1 5 10 15

<210> 127

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 127

Gly Arg Gly Arg Gly Gly Ser Gly Gly Arg Gly Arg Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 128

Gly Gly Ser Gly Gly Arg Gly Arg Gly Gly Ser Gly Gly Arg Arg

1 5 10 15

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 129

Gly Arg Gly Arg Gly Gly Ser Gly Gly Arg Arg Gly Arg Gly Arg

1 5 10 15

<210> 130

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 130  
 Gly Gly Ser Gly Gly Arg Arg Gly Arg Gly Arg Glu Arg Ala Arg  
 1 5 10 15  
 <210> 131  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 131  
 Gly Arg Arg Gly Arg Gly Arg Glu Arg Ala Arg Gly Gly Ser Arg  
 1 5 10 15  
 <210> 132  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 132  
 Arg Gly Arg Glu Arg Ala Arg Gly Gly Ser Arg Glu Arg Ala Arg  
 1 5 10 15  
 <210> 133  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 133  
 Arg Ala Arg Gly Gly Ser Arg Glu Arg Ala Arg Gly Arg Gly Arg  
 1 5 10 15  
 <210> 134  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope

<400> 134  
 Gly Ser Arg Glu Arg Ala Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Glu  
 1 5 10 15

<210> 135

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 135

Arg Ala Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Glu Lys Arg Pro Arg  
 1 5 10 15

<210> 136

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 136

Arg Gly Arg Gly Arg Gly Glu Lys Arg Pro Arg Ser Pro Ser Ser  
 1 5 10 15

<210> 137

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 137

Arg Gly Glu Lys Arg Pro Arg Ser Pro Ser Ser Gln Ser Ser Ser  
 1 5 10 15

<210> 138

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 138

Arg Pro Arg Ser Pro Ser Ser Gln Ser Ser Ser Ser Gly Ser Pro

1 5 10 15

<210> 139

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 139

Pro Ser Ser Gln Ser Ser Ser Ser Gly Ser Pro Pro Arg Arg Pro

1 5 10 15

<210> 140

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 140

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

1 5 10 15

<210> 141

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 141

Gly Ser Pro Pro Arg Arg Pro Pro Pro Gly Arg Arg Pro Phe Phe

1 5 10 15

<210> 142

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 142

Arg Arg Pro Pro Pro Gly Arg Arg Pro Phe Phe His Pro Val Gly

1 5 10 15

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 143

Pro Gly Arg Arg Pro Phe Phe His Pro Val Gly Asp Ala Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 144

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 144

Pro Phe Phe His Pro Val Gly Asp Ala Asp Tyr Phe Glu Tyr Leu

1 5 10 15

<210> 145

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 145

Pro Val Gly Asp Ala Asp Tyr Phe Glu Tyr Leu Gln Glu Gly Gly

1 5 10 15

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 146

Ala Asp Tyr Phe Glu Tyr Leu Gln Glu Gly Gly Pro Asp Gly Glu

1 5 10 15

<210> 147

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 147

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

1 5 10 15

<210> 148

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 148

Glu Gly Gly Pro Asp Gly Glu Pro Asp Val Pro Pro Gly Ala Ile

1 5 10 15

<210> 149

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 149

Asp Gly Glu Pro Asp Val Pro Pro Gly Ala Ile Glu Gln Gly Pro

1 5 10 15

<210> 150

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 150

Asp Val Pro Pro Gly Ala Ile Glu Gln Gly Pro Thr Asp Asp Pro

1 5 10 15

<210> 151

<211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 151  
 Gly Ala Ile Glu Gln Gly Pro Thr Asp Asp Pro Gly Glu Gly Pro  
 1 5 10 15

<210> 152  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 152  
 Gln Gly Pro Thr Asp Asp Pro Gly Glu Gly Pro Ser Thr Gly Pro  
 1 5 10 15

<210> 153  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 153  
 Asp Asp Pro Gly Glu Gly Pro Ser Thr Gly Pro Arg Gly Gln Gly  
 1 5 10 15

<210> 154  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 154  
 Glu Gly Pro Ser Thr Gly Pro Arg Gly Gln Gly Asp Gly Gly Arg  
 1 5 10 15

<210> 155  
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 155

Thr Gly Pro Arg Gly Gln Gly Asp Gly Gly Arg Arg Lys Lys Gly

1 5 10 15

<210> 156

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 156

Gly Gln Gly Asp Gly Gly Arg Arg Lys Lys Gly Gly Trp Phe Gly

1 5 10 15

<210> 157

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 157

Gly Gly Arg Arg Lys Lys Gly Gly Trp Phe Gly Lys His Arg Gly

1 5 10 15

<210> 158

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 158

Lys Lys Gly Gly Trp Phe Gly Lys His Arg Gly Gln Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 159

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 159

Trp Phe Gly Lys His Arg Gly Gln Gly Gly Ser Asn Pro Lys Phe

1 5 10 15

<210> 160

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 160

His Arg Gly Gln Gly Gly Ser Asn Pro Lys Phe Glu Asn Ile Ala

1 5 10 15

<210> 161

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 161

Gly Gly Ser Asn Pro Lys Phe Glu Asn Ile Ala Glu Gly Leu Arg

1 5 10 15

<210> 162

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 162

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

1 5 10 15

<210> 163

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 163

Asn Ile Ala Glu Gly Leu Arg Val Leu Leu Ala Arg Ser His Val

1 5 10 15

<210> 164

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 164

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

1 5 10 15

<210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 165

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

1 5 10 15

<210> 166

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 166

Ser His Val Glu Arg Thr Thr Glu Glu Gly Asn Trp Val Ala Gly

1 5 10 15

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 167  
 Arg Thr Thr Glu Glu Gly Asn Trp Val Ala Gly Val Phe Val Tyr  
 1 5 10 15

<210> 168

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 168

Glu Gly Asn Trp Val Ala Gly Val Phe Val Tyr Gly Gly Ser Lys  
 1 5 10 15

<210> 169

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 169

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

<210> 170

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 170

Phe Val Tyr Gly Gly Ser Lys Thr Ser Leu Tyr Asn Leu Arg Arg  
 1 5 10 15

<210> 171

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 171

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

1 5 10 15

<210> 172

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 172

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

1 5 10 15

<210> 173

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 173

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

1 5 10 15

<210> 174

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 174

Ile Ala Leu Ala Val Pro Gln Cys Arg Ile Thr Pro Leu Ser Arg

1 5 10 15

<210> 175

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 175

Val Pro Gln Cys Arg Ile Thr Pro Leu Ser Arg Leu Pro Phe Gly

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

<210> 176

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 176

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

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

<210> 177

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 177

Leu Ser Arg Leu Pro Phe Gly Met Ala Pro Gly Pro Gly Pro Gln

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

<210> 178

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 178

Pro Phe Gly Met Ala Pro Gly Pro Gly Pro Gln Pro Gly Pro Leu

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

<210> 179

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 179

Ala Pro Gly Pro Gly Pro Gln Pro Gly Pro Leu Arg Glu Ser Ile

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

<210> 180

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 180

Gly Pro Gln Pro Gly Pro Leu Arg Glu Ser Ile Val Cys Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 181

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 181

Gly Pro Leu Arg Glu Ser Ile Val Cys Tyr Phe Met Val Phe Leu

1 5 10 15

<210> 182

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 182

Glu Ser Ile Val Cys Tyr Phe Met Val Phe Leu Gln Thr His Ile

1 5 10 15

<210> 183

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 183

Cys Tyr Phe Met Val Phe Leu Gln Thr His Ile Phe Ala Glu Val

1 5 10 15

<210> 184

<211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 184  
 Val Phe Leu Gln Thr His Ile Phe Ala Glu Val Leu Lys Asp Ala  
 1 5 10 15

<210> 185  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 185  
 Thr His Ile Phe Ala Glu Val Leu Lys Asp Ala Ile Lys Asp Leu  
 1 5 10 15

<210> 186  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 186  
 Ala Glu Val Leu Lys Asp Ala Ile Lys Asp Leu Val Met Thr Lys  
 1 5 10 15

<210> 187  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> EBNA-1 epitope  
 <400> 187  
 Lys Asp Ala Ile Lys Asp Leu Val Met Thr Lys Pro Ala Pro Thr  
 1 5 10 15

<210> 188  
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 188

Lys Asp Leu Val Met Thr Lys Pro Ala Pro Thr Cys Asn Ile Lys

1 5 10 15

<210> 189

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 189

Met Thr Lys Pro Ala Pro Thr Cys Asn Ile Lys Val Thr Val Cys

1 5 10 15

<210> 190

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 190

Ala Pro Thr Cys Asn Ile Lys Val Thr Val Cys Ser Phe Asp Asp

1 5 10 15

<210> 191

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 191

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

1 5 10 15

<210> 192

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 192

Thr Val Cys Ser Phe Asp Asp Gly Val Asp Leu Pro Pro Trp Phe

1 5 10 15

<210> 193

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 193

Phe Asp Asp Gly Val Asp Leu Pro Pro Trp Phe Pro Pro Met Val

1 5 10 15

<210> 194

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 194

Val Asp Leu Pro Pro Trp Phe Pro Pro Met Val Glu Gly Ala Ala

1 5 10 15

<210> 195

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 195

Pro Trp Phe Pro Pro Met Val Glu Gly Ala Ala Ala Glu Gly Asp

1 5 10 15

<210> 196

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 196

Pro Met Val Glu Gly Ala Ala Ala Glu Gly Asp Asp Gly Asp Asp

1 5 10 15

<210> 197

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 197

Gly Ala Ala Ala Glu Gly Asp Asp Gly Asp Asp Gly Asp Glu Gly

1 5 10 15

<210> 198

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 198

Glu Gly Asp Asp Gly Asp Asp Gly Asp Glu Gly Gly Asp Gly Asp

1 5 10 15

<210> 199

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 199

Gly Asp Asp Gly Asp Glu Gly Gly Asp Gly Asp Glu Gly Glu Glu

1 5 10 15

<210> 200

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EBNA-1 epitope

<400> 200

Gly Asp Glu Gly Gly Asp Gly Asp Glu Gly Glu Glu Gly Gln Glu

1

5

10

15