(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년08월14일
(11) 등록번호 10-2011026
(24) 등록일자 2019년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 9/48 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01) *C12N 9/64* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 9/485 (2013.01)
A61K 39/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7035855(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년11월14일
심사청구일자 2017년12월14일
(85) 번역문제출일자 2017년12월12일
(65) 공개번호 10-2017-0141811
(43) 공개일자 2017년12월26일
(62) 원출원 특허 10-2013-7014954
원출원일자(국제) 2011년11월14일
심사청구일자 2016년11월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/060592
(87) 국제공개번호 WO 2012/065164
국제공개일자 2012년05월18일
(30) 우선권주장
61/413,176 2010년11월12일 미국(US)
61/417,817 2010년11월29일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2007002149 A2
KR100731820 B1
KR100647847 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
더 트러스티스 오브 더 유니버시티 오브 펜실바니아
미국 19104 펜실바니아주 필라델피아 슈트 200 케스트너트스트리트 3160
이노비오 파마수티컬즈, 인크.
미국 19462 펜실베니아주 플리머스 미팅 스위트 110 저먼타운 파이크 660
(72) 발명자
위너, 데이빗, 비
미국 19066 펜실배니아 메리온 비컴 레인 717
옌, 지안
미국 19083 펜실배니아 헤이버타운 클래마 애비뉴 213
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인엠에이피에스

전체 청구항 수 : 총 12 항 심사관 : 김정태

(54) 발명의 명칭 **공통 전립선 항원, 이것을 암호화하는 핵산 분자, 그리고 이것을 포함하는 백신 및 용도**

(57) 요 약

본 명세서에서 PSA, PSMA, STEAP 및 PSCA 항원을 포함하는 표적화된 종에서 관용을 파괴할 수 있는 전립선 항원의 공통 아미노산 서열이 제공된다. 또한 전립선 항원 PSA, PSMA, STEAP 및 PSCA의 하나 이상의 공통 아미노산 서열뿐만 아니라 유전자 작제물/벡터 및 해당 서열을 발현시키는 백신이 제공된다. 또한 본 명세서에서 제공되는 백신, 단백질 및/또는 핵산 서열 중 하나 이상을 투여함으로써 전립선암 세포에 대해 자가면역 반응을 발생시키는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 39/0011 (2018.08)
C07K 14/4748 (2013.01)
C12N 9/6424 (2013.01)
C12Y 116/01 (2013.01)
C12Y 304/17021 (2013.01)
C12Y 304/21077 (2013.01)
A61K 2039/53 (2013.01)
(72) 발명자
페라로, 버나뎃
미국 19123 펜실베니아 필라델피아 #409 엔. 핸콕 스트리트 1010
사르데사이, 니란잔, 와이
미국 19422 펜실베니아 블루 벨 맬러드 서클 480
라마나탄, 마투라, 피
미국 19003 펜실베니아 아드모어 채텀 로드 47

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 암호화하는 암호 서열을 포함하는 핵산 분자:

a) 서열번호 6; 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존되고, 서열번호 6에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존되고, 서열번호 6의 적어도 735 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는, 서열번호 6의 면역원성 단편; 및

b) 서열번호 8; 서열번호 8의 아미노산 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750, 및 751은 보존되고, 서열번호 8에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 8의 아미노산 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750, 및 751은 보존되고, 서열번호 8의 적어도 751 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는, 서열번호 8의 면역원성 단편.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호 6 및 서열번호 8 을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 암호화하는 것인, 핵산 분자.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 암호 서열은 하기를 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나 이상인 것인, 핵산 분자:

a) 서열번호 5의 뉴클레오타이드 1 내지 2250, 또는 서열번호 5의 뉴클레오타이드 1 내지 2250에 대해 98% 상동성인 암호 서열; 및

b) 서열번호 7의 뉴클레오타이드 1 내지 2301, 또는 서열번호 7의 뉴클레오타이드 1 내지 2301에 대해 98% 상동성인 암호 서열.

청구항 5

제4항에 있어서, 하기를 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나 이상을 추가 포함하는, 핵산 분자:

c) 서열번호 1, 또는 서열번호 1에 98% 상동성인 암호 서열; 및

d) 서열번호 3, 또는 서열번호 3에 98% 상동성인 암호 서열.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 서열번호 5의 뉴클레오타이드 1 내지 2250; 및 서열번호 7의 뉴클레오타이드 1 내지 2301 을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 핵산 분자.

청구항 7

제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 핵산 분자는 플라스미드인 것인, 핵산 분자.

청구항 8

제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 핵산 분자는 발현 벡터이고, 상기 암호 서열은 조절 구성요소에 대해 작동가능하게 연결된 것인, 핵산 분자.

청구항 9

제1항 또는 제4항의 핵산 분자를 포함하는, 전립선암으로 진단된 개체를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 10

하기를 포함하는 군으로부터 선택된 단백질을 포함하는 조성물:

a) 서열번호 6; 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존되고, 서열번호 6에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존되고, 서열번호 6의 적어도 735 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는, 서열번호 6의 면역원성 단편; 및

b) 서열번호 8; 서열번호 8의 아미노산 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750, 및 751은 보존되고, 서열번호 8에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 8의 아미노산 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750, 및 751은 보존되고, 서열번호 8의 적어도 751 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는, 서열번호 8의 면역원성 단편.

청구항 11

삭제

청구항 12

제10항에 있어서, 서열번호 6 및 서열번호 8을 포함하는 군으로부터 선택된 아미노산을 포함하는, 조성물.

청구항 13

제10항의 조성물을 포함하는, 전립선암으로 진단된 개체를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 14

제9항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 부형제를 더 포함하는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 공통(consensus) 전립선 단백질 및 이것의 단편을 암호화하는 핵산 서열; 개선된 전립선암 백신, 전립선암 세포에 대해 면역 반응을 유도하기 위한 개선된 방법, 전립선암에 대해 개체를 예방적으로 및/또는 치료적으로 면역화하기 위한 개선된 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 전립선암은 중요한 치료적 면역 표적이다. 면역 치료적 접근의 발생은 복합적이며, 즉, 면역원은 바람직하게 CTL 반응을 유도하는 강한 면역반응을 유도할 수 있도록 발생될 필요가 있다.

[0003] 동물 및 인간 질병에 대해 백신접종을 위한 핵산 서열의 직접 투여가 연구되었고, 요망되는 항원의 필요한 발현을 수득하기 위한 핵산 전달의 효과적이고 효율적인 수단에 많은 노력이 초점을 두며, 면역원성 반응 및 궁극적으로는 이 기술의 성공을 얻는다.

[0004] DNA 백신은 약독화한(attenuated) 생 바이러스 및 재조합 단백질-기반 백신과 같은 더 많은 전통적인 백신접종 방법 이상의 다수의 개념적 이점을 가진다. DNA 백신은 안전하고, 안정하며, 용이하게 생성되고, 플라스미드 통합의 증거를 거의 나타내지 않는 임상전 시험에 의해 인간에서 잘 용인된다[Martin, T., et al., Plasmid DNA malaria vaccine: the potential for genomic integration after intramuscular injection. Hum Gene Ther, 1999. 10(5): p. 759-68; Nichols, W.W., et al., Potential DNA vaccine integration into host cell genome. Ann N Y Acad Sci, 1995. 772: p. 30-9]. 추가로, 백신의 효능이 벡터에 대해 사전-존재하는 항체 역

가에 의해 영향받지 않는다는 사실 때문에, DNA 백신은 반복 투여에 적절하다[Chattergoon, M., J. Boyer, and D.B. Weiner, Genetic immunization: a new era in vaccines and immune therapeutics. FASEB J, 1997. 11(10): p. 753-63]. 그러나, DNA 백신의 임상적 채택을 위한 한 가지 주된 장애는 더 큰 동물로 이동될 때 플랫폼(platform)의 면역원성 감소였다[Liu, M.A. and J.B. Ulmer, Human clinical trials of plasmid DNA vaccines. Adv Genet, 2005. 55: p. 25-40]. DNA 백신 면역원의 유전자조작에서 코돈 최적화, RNA 최적화 및 면역글로뷸린 리더 서열의 첨가와 같은 최근의 기술적 진보는 DNA 백신의 발현 및 면역원성을 개선시켰다[Andre, S., et al., Increased immune response elicited by DNA vaccination with a synthetic gp120 sequence with optimized codon usage. J Virol, 1998. 72(2): p. 1497-503; Deml, L., et al., Multiple effects of codon usage optimization on expression and immunogenicity of DNA candidate vaccines encoding the human immunodeficiency virus type 1 Gag protein. J Virol, 2001. 75(22): p. 10991-1001; Laddy, D.J., et al., Immunogenicity of novel consensus-based DNA vaccines against avian influenza. Vaccine, 2007. 25(16): p. 2984-9; Frelin, L., et al., Codon optimization and mRNA amplification effectively enhances the immunogenicity of the hepatitis C virus nonstructural 3/4A gene. Gene Ther, 2004. 11(6): p. 522-33].

[0005] 플라스미드 전달 시스템에서 전기천공법과 같은 기법을 포함하는 최근의 기술적 진보는 DNA 백신의 발현 및 면역원성을 개선시켰다[Hirao, L.A., et al., Intradermal/subcutaneous immunization by electroporation improves plasmid vaccine delivery and potency in pigs and rhesus macaques. Vaccine, 2008. 26(3): p. 440-8; Luckay, A., et al., Effect of plasmid DNA vaccine design and in vivo electroporation on the resulting vaccine-specific immune responses in rhesus macaques. J Virol, 2007. 81(10): p. 5257-69; Ahlen, G., et al., In vivo electroporation enhances the immunogenicity of hepatitis C virus nonstructural 3/4A DNA by increased local DNA uptake, protein expression, inflammation, and infiltration of CD3+ T cells. J Immunol, 2007. 179(7): p. 4741-53].

[0006] 추가로, 연구는 공통 면역원의 사용이 천연 항원 단독과 비교하여 세포 면역 반응의 폭을 증가시킬 수 있다는 것을 시사한다[Yan, J., et al., Enhanced cellular immune responses elicited by an engineered HIV-1 subtype B consensus-based envelope DNA vaccine. Mol Ther, 2007. 15(2): p. 411-21; Rolland, M., et al., Reconstruction and function of ancestral center-of-tree human immunodeficiency virus type 1 proteins. J Virol, 2007. 81(16): p. 8507-14]. 그러나, 암 항원에 대한 면역 관용을 파괴하는 것 및 자가면역을 만드는 것은 암 백신에 대한 주된 장애물인 것으로 인식된다.

[0007] 전립선암 항원을 암호화하는 핵산 작제물(construct) 및 전립선암 항원에 대해 면역 반응을 유도하고, 이렇게 하여 면역관용(immune tolerance)을 파괴하는데 유용한 조성물에 대한 필요가 여전히 남아있다. 경제적이고 효과적인 전립선암에 대한 효과적인 예방적 및 치료적 백신에 대한 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 양태는 a) 서열번호 2; 서열번호 2에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존됨; 또는 서열번호 2의 적어도 256 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 2의 면역원성 단편, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존됨; b) 서열번호 4; 서열번호 4에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275는 보존됨; 또는 서열번호 4의 적어도 274 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 4의 면역원성 단편, 단, 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275는 보존됨; c) 서열번호 6; 서열번호 6에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존됨; 또는 서열번호 6의 적어도 735 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 6의 면역원성 단편, 단, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존됨; d) 서열번호 8; 서열번호 8에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 8의 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750은 보존됨; 또는 서열번호 8의 적어도 751 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 8의 면역원성 단편, 단, 서열번호 8의 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750은

보존됨; e) 서열번호 10; 서열번호 10에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 10의 적어도 333 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 10의 면역원성 단편; f) 서열번호 12; 서열번호 12에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 12의 적어도 349 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 12의 면역원성 단편; g) 서열번호 14; 서열번호 14에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 14의 적어도 129 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 14의 면역원성 단편; 또는 h) 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 연결된 단일 펩타이드; 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 98% 상동성인 아미노산 서열에 연결된 단일 펩타이드를 갖는 펩타이드; 또는 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131의 면역원성 단편에 연결된 단일 펩타이드를 갖는 단백질, 서열번호 14의 적어도 110 아미노산 잔기를 포함하며, 신호 펩타이드에 연결된 단편을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질을 암호화하는 암호 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 단백질 a), b), c) 또는 d)를 암호화하는 것으로부터 선택된다.

[0009] 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 핵산 분자를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 전립선암으로 진단된 개체의 치료 방법을 포함한다.

[0010] 다른 양태에서, a) 서열번호 2; 서열번호 2에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존됨; 또는 서열번호 2의 적어도 261 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 2의 면역원성 단편, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존됨 b) 서열번호 4; 서열번호 4에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275는 보존됨; 또는 서열번호 4의 적어도 274 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 4의 면역원성 단편, 단, 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275는 보존됨; c) 서열번호 6; 서열번호 6에 대해 98% 상동성인 단백질, 단 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존됨; 또는 서열번호 6의 적어도 735 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 6의 면역원성 단편, 단, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존됨; d) 서열번호 8; 서열번호 8에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 8의 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750은 보존됨; 또는 서열번호 8의 적어도 751 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 8의 면역원성 단편, 단, 서열번호 8의 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750은 보존됨; e) 서열번호 10; 서열번호 10에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 10의 적어도 333 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 10의 면역원성 단편; f) 서열번호 12; 서열번호 12에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 12의 적어도 349 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 12의 면역원성 단편; g) 서열번호 14; 서열번호 14에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 14의 적어도 129 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 14의 면역원성 단편; 또는 h) 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 연결된 단일 펩타이드; 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 98% 상동성인 아미노산 서열에 연결된 단일 펩타이드를 갖는 펩타이드; 또는 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131의 면역원성 단편에 연결된 단일 펩타이드를 갖는 단백질, 서열번호 14의 적어도 110 아미노산 잔기를 포함하며, 신호 펩타이드에 연결된 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질이 제공된다. 일부 실시형태에서, 단백질은 단백질 a), b), c) 또는 d)를 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0011] 본 발명의 일부 양태는 본 명세서에 기재된 단백질을 상기 개체에게 전달하는 단계를 포함하는 전립선암으로 진단된 개체의 치료방법을 포함한다.

[0012] 본 발명의 다른 양태는 본 명세서에 제공된 핵산 분자 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 PSA 및 PSMA 항원의 발현을 확인하기 위하여 수행된 시험관내 번역으로부터의 결과를 도시한 도면;

도 2A는 세포의 면역원성 데이터를 도시한 도면. PSA 항원의 세포 면역원성은 인터페론-감마 ELISpot에 의해 결정되었다;

도 2B는 세포의 면역원성 데이터를 도시한 도면. PSA 항원의 세포 면역원성은 인터페론-감마 ELISpot에 의해 결

정되었다;

도 3A 내지 도 3C는 PSA-특이적(좌측 패널), PSMA-특이적(중간 패널) 및 전체 백신-특이적(우측 패널) 사이토카인 생성: % IFNγ 생성 CD4+ T 세포(도 3A); % IL-2 생성 CD4+ T 세포(도 3B); 및 % TNFα 생성 CD4+ T 세포(도 3C)를 나타내는 그래프를 표시함으로써 유세포 분석에 의해 특성규명된(characterized) CD4+ T 세포 반응을 도시한 도면;

도 4A 내지 도 4C는 PSA-특이적(좌측 패널), PSMA-특이적(중간 패널) 및 전체 백신-특이적(우측 패널) 사이토카인 생성: % IFNγ 생성 CD8+ T 세포(도 4A); % IL-2 생성 CD8+ T 세포(도 4B); 및 % TNFa 생성 CD8+ T 세포(도 4C)를 나타내는 그래프를 표시함으로써 유세포 분석에 의해 특성규명된 CD8+ T 세포 반응을 도시한 도면;

도 5A 내지 도 5B는 최종 면역화 1주일 후 PSA-특이적 항체에 대한 ELISA 데이터를 도시한 도면. (도 5A) PSA IgG 종말점 역가. (도 5B) 대표적인 IgG 역가 곡선.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 공통 서열 전립선 단백질 및 그것을 암호화하는 분리된 핵산 분자, 및 특히 전립선 항원 전립선 특이적 항원(prostate specific antigen, PSA), 전립선 특이적 막 항원(prostate specific membrane antigen, PSMA), 전립선 항원의 6-막관통 내피 항원(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate antigen, STEAP) 및 전립선 특이적 줄기 세포 항원(prostate specific stem cell antigen, PSCA)이 본 명세서에 제공된다.

[0015] 본 명세서에 기재된 전립선암 항원은 백신이 표적화하는 종을 포함하는 다수의 종에 걸쳐 상동성 항원의 풀(pool)로부터 유래된 공통 서열이다. 공통을 형성하기 위하여 항원 서열로부터 정렬된 선택종은 계통도(phylogenic tree), 예를 들어 호모 사피엔스(H.sapiens(인간)), 마카카 뮬라타(M.mulatta(붉은털 원숭이)) 및 마카카 파스시쿨라리스(M.fascicularis(사이노몰구스 원숭이)) 상의 종의 인접을 기반으로 선택될 것이다. 공통 항원은 천연 전립선 항원과 동일하지 않지만, 적어도 85%, 및 바람직하게는 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 공유한다. 이들 기재된 공통 암 항원은 표적화된 종(또는 자가면역을 야기)에서 관용을 파괴할 수 있고, 전립선암 항원에 대해 효과적인 면역 반응을 만들어낸다. 공동 암 항원 기반 DNA을 만들기 위한 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0016] 본 발명의 양태는 a) 서열번호 2; 서열번호 2에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존됨; 또는 서열번호 2의 적어도 256 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 2의 면역원성 단편, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존됨; b) 서열번호 4; 서열번호 4에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275는 보존됨; 또는 서열번호 4의 적어도 274 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 4의 면역원성 단편, 단, 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275는 보존됨; c) 서열번호 6; 서열번호 6에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존됨; 또는 서열번호 6의 적어도 735 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 6의 면역원성 단편, 단, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존됨; d) 서열번호 8; 서열번호 8에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 8의 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750은 보존됨; 또는 서열번호 8의 적어도 751 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 8의 면역원성 단편, 단, 서열번호 8의 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750은 보존됨; e) 서열번호 10; 서열번호 10에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 10의 적어도 333 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 10의 면역원성 단편; f) 서열번호 12; 서열번호 12에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 12의 적어도 349 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 12의 면역원성 단편; g) 서열번호 14; 서열번호 14에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 14의 적어도 129 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 14의 면역원성 단편; 서열번호 14의 적어도 129 아미노산 잔기를 포함하는 서열번호 14의 면역원성 단편; 또는 h) 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 연결된 단일 펩타이드; 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 98% 상동성인 아미노산 서열에 연결된 단일 펩타이드를 갖는 펩타이드; 또는 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131의 면역원성 단편에 연결된 단일 펩타이드를 갖는 단백질, 서열번호 14의 적어도 110 아미노산 잔기를 포함하며, 신호 펩타이드에 연결된 단편을 포함하는 군으로부터

선택되는 하나 이상의 단백질을 암호화하는 암호 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함한다. PSA에 대한 2개의 공통 단백질 서열이 개시된다: PSA 공통 항원 서열 1(서열번호 2) 및 PSA 공통 항원 서열 2(서열번호 4). PSMA에 대한 2개의 공통 단백질 서열이 개시된다: PSMA 공통 항원 서열 1(서열번호 6) 및 PSMA 공통 항원 서열 2(서열번호 8). STEAP(또한 본 명세서에서 STEAP1으로서 지칭됨)에 대한 2개의 공통 단백질 서열이 개시된다: STEAP 공통 항원 서열 1(서열번호 10) 및 STEAP 공통 항원 서열 2(서열번호 12). PSCA에 대한 하나의 공통 단백질 서열이 개시된다: PSCA 공통 항원 서열(서열번호 14). 서열번호 14는 IgE 신호 펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, PSCA 공통 항원은 서열번호 14의 IgE 신호 이외의 신호 서열에 연결된 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 상기 단백질 a), b), c) 또는 d)를 암호화하는 것으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 핵산 분자는 단백질 a) 또는 b)를 암호화하는 것으로부터 선택된 적어도 하나, 및 단백질 c) 또는 d)를 암호화하는 것으로부터 선택된 적어도 하나를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 암호화하는 것이다.

[0017] 핵산 분자는 추가로 서열번호 2; 서열번호 4; 서열번호 6; 서열번호 8; 서열번호 10; 서열번호 12; 또는 서열번호 14; 및 바람직하게는, 서열번호 2; 서열번호 4; 서열번호 6; 또는 서열번호 8을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 암호화하는 분자일 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 서열번호 2 또는 서열번호 4로부터 선택된 적어도 하나, 및 서열번호 6 또는 서열번호 8로부터 선택된 적어도 하나를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 암호화하는 것일 수 있다.

[0018] 다른 양태에서, a) 서열번호 2; 서열번호 2에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존됨; 또는 서열번호 2의 적어도 256 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 2의 면역원성 단편, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존됨; b) 서열번호 4; 서열번호 4에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275는 보존됨; 또는 서열번호 4의 적어도 274 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 4의 면역원성 단편, 단, 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275는 보존됨; c) 서열번호 6; 서열번호 6에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존됨; 또는 서열번호 6의 적어도 735 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 6의 면역원성 단편, 단, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존됨; d) 서열번호 8; 서열번호 8에 대해 98% 상동성인 단백질, 단, 서열번호 8의 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750은 보존됨; 또는 서열번호 8의 적어도 751 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 8의 면역원성 단편, 단, 서열번호 8의 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750은 보존됨; e) 서열번호 10; 서열번호 10에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 10의 적어도 333 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 10의 면역원성 단편; f) 서열번호 12; 서열번호 12에 대해 98% 상동성인 단백질; 또는 서열번호 12의 적어도 349 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 12의 면역원성 단편; g) 서열번호 14; 서열번호 14에 대해 98% 상동성인 단백질 또는 서열번호 14의 적어도 129 아미노산 잔기에 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 14의 면역원성 단편; 또는 h) 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 연결된 단일 펩타이드; 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 98% 상동성인 아미노산 서열에 연결된 단일 펩타이드를 갖는 펩타이드; 또는 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131의 면역원성 단편에 연결된 단일 펩타이드를 갖는 단백질, 서열번호 14의 적어도 110 아미노산 잔기를 포함하며, 신호 펩타이드에 연결된 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질이 제공된다. 일부 실시형태에서, 단백질은 단백질 a), b), c) 또는 d)를 포함하는 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 단백질은 단백질 a) 또는 b)로부터 선택된 적어도 하나 및 단백질 c) 또는 d)로부터 선택된 적어도 하나를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 암호화하는 것이다.

[0019] 단백질은 추가로 서열번호 2; 서열번호 4; 서열번호 6; 서열번호 8; 서열번호 10; 서열번호 12; 또는 서열번호 14; 및 바람직하게는, 서열번호 2; 서열번호 4; 서열번호 6; 또는 서열번호 8을 포함하는 군으로부터 선택된 단백질일 수 있다. 일부 실시형태에서, 단백질은 서열번호 2 또는 서열번호 4로부터 선택된 적어도 하나, 및 서열번호 6 또는 서열번호 8로부터 선택된 적어도 하나를 포함하는 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[0020] 핵산 암호 서열은 발현을 개선시키고, 최적화하도록 만들어졌다. 이들 핵산 분자에 사용된 코돈은 분자내 혼성

화에 기인하여 환원된 2차 구조 형성을 갖는 RNA를 만들도록 선택되었다. PSA 공통 항원 서열 1(서열번호 1) 및 PSA 공통 항원 서열 2(서열번호 3)를 암호화하는 핵산 서열이 개시된다. 마찬가지로, PSMA 공통 항원 서열 1(서열번호 5 또는 서열번호 5의 뉴클레오타이드 1 내지 2250) 및 PSMA 공통 항원 서열 2(서열번호 7 또는 서열번호 7의 뉴클레오타이드 1-2301)뿐만 아니라 STEAP 공통 항원 서열 1(서열번호 9), STEAP 공통 항원 서열 2(서열번호 11) 및 PSCA 공통 항원 서열(서열번호 13)에 대한 핵산 암호 서열이 제공된다. 또한 서열번호 1에 대해 98% 상동성이며, PSA 공통 항원 서열 1(서열번호 2) 또는 서열번호 2에 대해 98%까지 상동성인 단백질, 바람직하게는, 예를 들어 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248를 암호화하는 핵산 서열, 및 서열번호 3에 대해 98% 상동성이며, PSA 공통 항원 서열 2(서열번호 4) 또는 서열번호 4에 대해 98%까지 상동성인 단백질, 바람직하게는, 예를 들어 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275를 암호화하는 핵산 서열이 제공된다. 마찬가지로, 서열번호 5의 뉴클레오타이드 2250에 대해 98% 상동성이며, PSMA 공통 항원 서열 1(서열번호 6) 또는 서열번호 6에 대해 98%까지 상동성인 단백질, 바람직하게는, 예를 들어 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734를 암호화하는 핵산 서열, 또는 서열번호 7의 뉴클레오타이드 2301에 대해 98% 상동성이며, PSMA 공통 항원 서열 1(서열번호 8) 또는 서열번호 8에 대해 98%까지 상동성인 단백질, 바람직하게는, 예를 들어 서열번호 8의 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750을 암호화하는 핵산 서열뿐만 아니라 서열번호 9에 대해 98% 상동성이고, STEAP 공통 항원 서열 1(서열번호 10) 또는 서열번호 10에 대해 98%까지 상동성인 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드, 서열번호 11에 대해 98% 상동성이고, STEAP 공통 항원 서열 2(서열번호 12) 또는 서열번호 12에 대해 98%까지 상동성인 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드, 및 서열번호 13에 대해 98%까지 상동성이고, PSCA 공통 항원 서열(서열번호 14) 또는 서열번호 14에 대해 98%까지 상동성인 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 IgE 신호 펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화한다(예를 들어 서열번호 4를 암호화하는 서열번호 3; 서열번호 8을 암호화하는 서열번호 7의 뉴클레오타이드 1 내지 2301; 서열번호 12를 암호화하는 서열번호 11, 및 서열번호 14를 암호화하는 서열번호 13).

[0021] 본 명세서에 제공된 분리된 핵산 분자의 암호 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함하는 조성물은 동물에게 투여될 때 전립선 단백질에 대해 면역반응을 유도하는데 유용할 수 있다. 이들 핵산 서열 중 하나 이상을 함유하는 조성물은 전립선암에 대해 예방적으로 또는 치료적으로 면역화하기 위한 백신 또는 백신 성분으로서 사용될 수 있다. 마찬가지로, 공통 단백질을 포함하는 조성물은 동물에게 투여될 때 전립선 단백질에 대해 면역 반응을 유도하는데 유용할 수 있다. 본 명세서에 제공된 분리된 핵산 분자의 암호 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함하는 조성물의 조합은 전립선 단백질에 대해 면역반응을 유도하는데 유용할 수 있고, 총괄하여 전립선암에 대해 예방적으로 또는 치료적으로 면역화하기 위한 백신 또는 백신 성분으로서 사용될 수 있다. 마찬가지로, 공통 단백질을 포함하는 조성물은 동물에게 투여될 때 전립선 단백질에 대해 면역반응을 유도하는데 유용할 수 있다. 이들 공통 단백질 중 하나 이상을 함유하는 조성물은 전립선암에 대해 예방적으로 또는 치료적으로 면역화하기 위한 백신 또는 백신 성분으로서 사용될 수 있다.

[0022] 본 명세서에 제공된 핵산 서열을 포함하는 백신이 제공된다. 일부 실시형태에서, 공통 PSA 항원 1, 공통 PSA 항원 2, 공통 PSMA 항원 1, 공통 PSMA 항원 2, 공통 STEAP 항원 1, 공통 STEAP 항원 2, 및 공통 PSCA로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 공통 전립선 항원을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 백신이 제공된다. 하나 이상의 전립선 항원을 암호화하는 핵산 서열을 사용하는 면역 반응의 유도 방법은 공통 PSA 항원 1, 공통 PSA 항원 2, 공통 PSMA 항원 1, 공통 PSMA 항원 2, 공통 STEAP 항원 1, 공통 STEAP 항원 2 및 공통 PSCA으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0023] 공통 PSA 항원 1, 공통 PSA 항원 2, 공통 PSMA 항원 1, 공통 PSMA 항원 2, 공통 STEAP 항원 1, 공통 STEAP 항원 2 및 공통 PSCA 중 하나 이상을 포함하는 백신이 제공된다. 공통 PSA 항원 1, 공통 PSA 항원 2, 공통 PSMA 항원 1, 공통 PSMA 항원 2, 공통 STEAP 항원 1, 공통 STEAP 항원 2, 및 공통 PSCA 중 하나 이상을 사용하는 면역 반응 유도 방법이 또한 제공된다.

[0024] 전립선암에 대해 개체의 보호 방법 또는 전립선암을 지니는 것으로 확인된 개체의 치료방법이 제공된다. 해당 방법은 상기 개체에게 본 명세서에 제공된 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산 분자의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 방법에서, 핵산 분자의 전달은 표적화된 조직 또는 핵산 분자를 수용하는 조직의 전기천공법에 의해 가능하게 된다. 핵산 서열은 개체의 세포 내에서 발현되며, 면역반응은 핵산 서열에 의해 암호화된 전립선 단백질에 대해 유도된다.

[0025] 1. 정의.

[0026] 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 명세서 및 첨부되는 특허청구범위에서 사용되는 단수 형태는 달리 명확하게 지시되지 않는다면 복수의 대상을 포함한다.

[0027] 본 명세서에서 수치 범위의 인용에 대해, 각각의 사이에 있는 숫자는 동일한 정도의 정밀도를 가지고 명확하게 고려된다. 예를 들어, 6 내지 9의 범위에 대해, 6 및 9에 추가로 숫자 7 및 8이 고려되며, 6.0 내지 7.0의 범위에 대해, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6,9 및 7.0의 숫자가 명확하게 고려된다.

[0028] a. 애주번트(adjuvant)

[0029] 본 명세서에서 사용되는 "애주번트"는 본 명세서에 기재된 DNA 플라스미드 백신에 첨가되어 DNA 플라스미드 및 본 명세서에서 이후에 기재되는 암호화 핵산 서열에 의해 암호화된 항원의 면역원성을 향상시키는 임의의 분자를 의미한다.

[0030] b. 항체

[0031] 본 명세서에서 사용되는 "항체"는 클래스 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE의 항체, 또는 단편, 이들의 단편 또는 유도체, 예를 들어 Fab, F(ab')2, Fd, 및 단일 사슬 항체, 다이아바디, 이중특이성 항체, 2작용성 항체 및 이들의 유도체를 의미한다. 항체는 원하는 에피토프 또는 그것으로부터 유래된 서열에 충분한 결합 특이성을 나타내는 포유류의 혈청 샘플로부터 분리된 항체, 다클론성 항체, 친화도 정제 항체 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0032] c. 암호 서열

[0033] 본 명세서에서 사용되는 "암호 서열" 또는 "암호화 핵산"은 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산(RNA 또는 DNA 분자)을 의미한다. 암호 서열은 핵산이 투여되는 개체 또는 포유류의 세포 내에서 발현을 지시할 수 있는 프로모터 및 폴리아데닐화 신호를 포함하는 조절 구성요소에 작동가능하게 연결된 개시 및 종결 신호를 추가로 포함할 수 있다.

[0034] d. 보체

[0035] 본 명세서에서 사용되는 "보체" 또는 "상보성"은 핵산 분자의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체 사이의 왓슨-크릭(Watson-Crick)(예를 들어, A-T/U 및 C-G) 또는 후그스틴(Hoogsteen) 염기쌍을 의미할 수 있는 핵산을 의미한다.

[0036] e. 공통 또는 공통 서열

[0037] 본 명세서에서 사용되는 "공통" 또는 "공통 서열"은 특정 전립선 항원의 다수의 서브타입 정렬의 분석에 기반한 폴리펩타이드 서열을 의미한다. 공통 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 핵산 서열이 제조될 수 있다. 이러한 단백질을 암호화하는 공통 서열 및/또는 핵산 분자를 포함하는 단백질을 포함하는 백신은 특정 전립선 항원에 대해 광범위한 면역을 유도하기 위하여 사용될 수 있다.

[0038] f. 전기천공법

[0039] 본 명세서에서 상호호환적으로 사용되는 "전기천공법", "전기-침투" 또는 "전기-역학적 향상"(EP)은 생체막 내 미시적 경로(기공)을 유도하기 위한 막관통 전기장 펄스의 사용을 의미하며; 이들의 존재는 플라스미드, 올리고뉴클레오타이드, siRNA, 약물, 이온 및 물이 세포막의 한 측면으로부터 나머지로 통과되도록 한다.

[0040] g. 단편

[0041] 핵산 서열에 대해 본 명세서에서 사용되는 "단편"은 핵산 서열 또는 이들의 일부를 의미하는데, 이는 포유류 내 면역반응을 유발할 수 있는 폴리펩타이드를 암호화하되, 폴리펩타이드는 전장 전립선 항원과 교차 반응된다. 단편은 공통 아미노산 서열 및 이러한 서열을 포함하는 작제물을 암호화하는 다양한 뉴클레오타이드 서열 중 적어도 하나로부터 선택되는 DNA 단편일 수 있다. DNA 단편은 IgE 또는 IgG 서열과 같은 면역글로불린 리더에 대한 암호 서열을 포함할 수 있다. DNA 단편은 이하에 제시하는 단백질 단편을 암호화할 수 있다.

[0042] 폴리펩타이드 서열에 대한 "단편"은 포유류에서 면역반응을 유발할 수 있는 폴리펩타이드를 의미하는데, 이는 예를 들어 PSA, PSMA, STEAP 및 PSCA를 포함하는 전립선 항원과 교차 반응된다.

[0043] 인간 PSA 서열은 약 261 아미노산이다. PSA 공통 항원 1의 단편은 서열번호 2의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%, 및 바람직하게는 98% 또는 99%를 포함할 수 있고, 단, 해당 단편은 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248 중 하나 이상을 포함한다. PSA 공통 항원 1의 단편은 서열번호 2의 255, 256, 257, 258, 259 또는 260 아미노산을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 256 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. PSA 공통 항원 2의 단편은 서열번호 4의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%, 및 바람직하게는 98% 또는 99%를 포함할 수 있으며, 단, 해당 단편은 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275 중 하나 이상을 포함한다. PSA 공통 항원 2의 모든 이러한 단편은 또한 아미노산 1 내지 17을 선택적으로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, PSA 공통 항원 2의 단편은 아미노산 1 내지 17 및 아미노산 18로부터 아미노산 278의 아미노산 중 하나 이상을 선택적으로 포함할 수 있고, PSA 공통 항원 2의 단편은 또한 서열번호 4의 255, 256, 257, 258, 259 또는 260 아미노산을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 274 이상의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0044] 인간 PSMA 서열은 약 749 내지 750의 아미노산이다. PSMA 공통 항원 1의 단편은 서열번호 6의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%, 및 바람직하게는 98% 또는 99%를 포함할 수 있으며, 단, 단편은 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734 중 하나 이상을 포함한다. PSMA 공통 항원 1의 단편은 서열번호 6의 745, 746, 747, 748 또는 749 아미노산을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 735 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. PSMA 공통 항원 2의 단편은 서열번호 8의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%, 및 바람직하게는 98% 또는 99%를 포함할 수 있으며, 단, 단편은 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750 중 하나 이상을 포함한다. PSA 공통 항원 2의 모든 이러한 단편은 또한 아미노산 1 내지 16을 선택적으로 제외할 수 있다. 일부 실시형태에서, PSA 공통 항원 2의 단편은 선택적으로 아미노산 1 내지 16, 아미노산 17 내지 아미노산 766의 아미노산 중 하나 이상을 포함할 수 있고, PSMA 공통 항원 2의 단편은 또한 서열번호 8의 760, 761, 762, 763, 764 또는 765 아미노산을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 751 이상의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0045] 인간 STEAP 서열은 약 339 아미노산이다. 공통 STEAP 서열은 IgE 또는 IgG와 같은 면역글로뷸린 리더에 대한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 공통 STEAP 항원 2는 위치 1에서 메티오닌 대신 18개의 아미노산 리더 서열을 함유한다. PSMA 공통 항원 2의 단편은 리더 서열 및 서열번호 12의 아미노산 18 내지 356의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%, 및 바람직하게는 98% 또는 99%를 포함할 수 있다. PSMA 공통 항원 1의 단편은 서열번호 12의 아미노산 1 내지 350, 1 내지 351, 1 내지 352, 1 내지 353, 1 내지 354 또는 1 내지 355를 포함할 수 있다.

[0046] 인간 PSCA 서열은 약 114개 아미노산이다. 공통 STEAP 서열은 IgE 또는 IgG와 같은 면역글로뷸린 리더에 대해 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 공통 PSCA 항원은 위치 1에서 메티오닌 대신에 18개의 아미노산 리더 서열을 함유한다. PSCA 공통 항원의 단편은 리더 서열 및 서열번호 14의 아미노산 18 내지 131의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 및 바람직하게는 98% 또는 99%을 포함할 수 있다. PSMA 공통 항원 1의 단편은 서열번호 14의 아미노산 1 내지 125, 1 내지 126, 1 내지 127, 1 내지 128, 1 내지 129 또는 1 내지 130을 포함할 수 있다.

[0047] **h. 유전자 작제물**

[0048] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유전자 작제물"은 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 DNA 또는 RNA 분자를 지칭한다. 암호 서열은 핵산분자가 투여되는 개체의 세포 내 발현을 지시할 수 있는 프로모터 및 폴리아데닐화 신호를 포함하는 조절 구성요소에 작동가능하게 연결된 개시 및 종결신호를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "발현가능한 형태"는 개체의 세포 내에 존재할 때, 암호 서열이 발현되도록 단백질을 암호화하는 암호 서열에 작동가능하게 연결된 필요한 조절 구성요소를 함유하는 유전자 작제물을 지칭한다.

[0049] **i. 상동성**

[0050] 다중 서열 정렬 및 계통도의 상동성은 DNA 또는 단백질에 대한 일반적 목적의 다중 서열 정렬 프로그램인 ClustalW를 사용하여 만들어졌다.

[0051] **j. 동일성**

[0052] 2이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 내용에서 본 명세서에 사용된 "동일한" 또는 "동일성"은 서열이 구체화된 영역에 걸쳐 동일한 잔기의 구체화된 백분율을 가진다는 것을 의미한다. 백분율은 두 서열을 최적으로 정렬하고, 구체화된 영역에 걸쳐 두 서열을 비교하며, 동일한 잔기가 두 서열에서 생기는 위치의 수를 결정하여 매

치된 위치의 수를 수득하고, 매치된 위치의 수를 구체화된 영역 내 전체 위치 수로 나누며, 결과에 100을 곱하여 서열 동일성%를 수득함으로써 계산될 수 있다. 두 서열이 상이한 길이이거나 정렬이 하나 이상의 엇갈린(staggered) 말단을 생성하며, 비교의 구체화된 영역이 단지 단일 서열을 포함하는 경우에, 단일 서열의 잔기는 분모 내에 포함되지만, 계산의 분자는 아니다. DNA와 RNA를 비교할 때, 티미딘(T) 및 유라실(U)은 동일한 것으로 고려될 수 있다. 동일성은 조작적으로 또는 BLAST 또는 BLAST 2.0과 같은 컴퓨터 서열 알고리즘을 사용함으로써 수행될 수 있다.

[0053] **k. 면역 반응**

[0054] 본 명세서에서 사용되는 "면역 반응"은 전립선 공통 항원과 같은 항원의 도입에 반응하는 숙주의 면역계, 예를 들어 포유류의 면역계의 활성화를 의미한다. 면역 반응은 세포 또는 체액성 반응, 또는 둘 다의 형태로 있을 수 있다.

[0055] **l. 핵산**

[0056] 본 명세서에서 사용되는 "핵산" 또는 "올리고뉴클레오타이드" 또는 "폴리뉴클레오타이드"는 함계 공유적으로 연결된 적어도 2개의 뉴클레오타이드를 의미한다. 표준 가닥의 묘사는 또한 상보적 가닥의 서열을 정한다. 따라서, 핵산은 또한 묘사된 단일 가닥의 상보적 가닥을 포함한다. 핵산의 다수 변이체는 주어진 핵산과 동일한 목적을 위해 사용될 수 있다. 따라서, 핵산은 또한 실질적으로 동일한 핵산 및 이것의 보체를 포함한다. 단일 가닥은 엄격 혼성화 조건 하에 표적 서열을 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다. 따라서, 핵산은 또한 엄격 혼성화 조건 하에 혼성화되는 프로브를 포함한다.

[0057] 핵산은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있거나, 또는 이중 가닥 및 단일 가닥 서열의 일부를 함유할 수 있다. 핵산은 DNA, 게놈과 cDNA, RNA 또는 혼성체일 수 있으며, 핵산은 데옥시리보- 및 리보-뉴클레오타이드 및 유라실, 아데닌, 티민, 사이토신, 구아닌, 이노신, 잔틴 하이포잔틴, 아이소사이토신 및 아이소구아닌을 포함하는 염기의 조합을 함유할 수 있다. 핵산은 화학적 합성 방법 또는 재조합 방법에 의해 얻어질 수 있다.

[0058] **m. 작동가능하게 연결된**

[0059] 본 명세서에서 사용되는 "작동가능하게 연결된"은 유전자의 발현이 그것과 공간적으로 연결된 프로모터의 제어 하에 있다는 것을 의미한다. 프로모터는 그것의 제어 하에 유전자의 5'(상류) 또는 3'(하류)에 위치될 수 있다. 프로모터와 유전자 사이의 거리는 프로모터와 유전자 사이의 거리와 대략 동일할 수 있으며, 이는 프로모터로부터 유래된 유전자에서 제어한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 이 거리의 변화는 프로모터 기능의 손실 없이 수용될 수 있다.

[0060] **n. 프로모터**

[0061] 본 명세서에서 사용되는 "프로모터"는 세포 내 핵산의 발현을 부여하고, 활성화하거나 또는 향상시킬 수 있는 합성의 또는 자연적으로-유래된 분자를 의미한다. 프로모터는 발현을 추가로 향상시키는/시키거나 공간적 발현 및/또는 이것의 공간적 발현을 변경시키기 위하여 하나 이상의 특이적 전사 조절 서열을 포함할 수 있다. 프로모터는 또한 원위 인핸서(enhancer) 또는 리프레서(repressor) 구성요소를 포함할 수 있는데, 이는 전사의 시작 부위로부터 수 천개의 염기쌍만큼 많이 위치될 수 있다. 프로모터는 바이러스, 박테리아, 진균, 식물, 곤충 및 동물을 포함하는 공급원으로부터 유래될 수 있다. 프로모터는 발현이 일어나는 세포, 조직 또는 기관에 대해 또는 발현이 일어나는 발생 단계에 대해, 또는 생리적 스트레스, 병원체, 금속 이온 또는 유도체와 같은 외부 자극에 반응하여 구성적으로 또는 차별적으로 유전자 성분의 발현을 조절할 수 있다. 프로모터의 대표적인 예는 박테리오파지 T7 프로모터, 박테리오파지 T3 프로모터, SP6 프로모터, lac 오퍼레이터-프로모터, tac 프로모터, SV40 후기 프로모터, SV40 조기 프로모터, RSV-LTR 프로모터, CMV IE 프로모터, SV40 조기 프로모터 또는 SV40 후기 프로모터 및 CMV IE 프로모터를 포함한다.

[0062] **o. 엄격한 혼성화 조건**

[0063] 본 명세서에서 사용되는 "엄격한 혼성화 조건"은 핵산의 복합체 혼합물에서와 같이 제1 핵산 서열(예를 들어, 프로브)이 제2 핵산 서열(예를 들어 표적)에 혼성화되는 조건을 의미한다. 엄격한 조건은 서열-의존적이며, 상이한 환경에서는 다를 것이다. 엄격한 조건은 정해진 이온 강도 pH에서 구체적 서열에 대해 열 융점(Tm)보다 낮은 약 5 내지 10℃가 되도록 선택될 수 있다. Tm은 표적에 대해 상보적인 프로브의 50%가 평형상태에서 표적 서열에 혼성화되는 온도(정해진 이온강도, pH 및 핵산 농도 하에)일 수 있다(표적 서열이 과량으로 존재한다면, Tm에서 프로브의 50%는 평형상태에서 점유된다). 엄격한 조건은 염 농도가 pH 7.0 내지 8.3에서 약 1.0 M 미만

나트륨 이온, 예컨대 약 0.01 내지 1.0 M 나트륨 이온 농도(또는 다른 염)이며, 온도는 짧은 프로브(예를 들어, 약 10 내지 50개 뉴클레오타이드)에 대해 적어도 약 30℃이고, 긴 프로브(예를 들어, 약 50개 초과의 뉴클레오타이드)에 대해 적어도 약 60℃인 것일 수 있다. 엄격한 조건은 또한 포름아마이드와 같은 불안정제의 첨가에 의해 달성될 수 있다. 선택적 또는 특이적 혼성화를 위해, 포지티브 신호는 적어도 2 내지 10배의 배경 혼성화일 수 있다. 대표적인 엄격한 혼성화 조건은 다음을 포함한다: 50% 포름아마이드, 5×SSC 및 1% SDS, 42℃에서 인큐베이션, 또는 5×SSC, 1% SDS, 65℃에서 인큐베이션, 65℃에서 0.2×SSC, 및 0.1% SDS로 세척.

[0064] **p. 실질적으로 상보성**

[0065] 본 명세서에서 사용되는 "실질적으로 상보성"은 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 180, 270, 360, 450, 540, 630, 720, 810, 900, 990, 1080, 1170, 1260, 1350, 1440, 1530, 1620, 1710, 1800, 1890, 1980, 2070 또는 그 이상의 뉴클레오타이드 또는 아미노산의 영역에 걸쳐 제1 서열이 제2 서열의 보체와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하거나, 또는 두 서열이 엄격한 혼성화 조건 하에 혼성화되는 것을 의미한다.

[0066] **q. 실질적으로 동일한**

[0067] 본 명세서에서 사용되는 "실질적으로 동일한"은 제1 서열이 제2 서열의 보체에 실질적으로 상보성이라면, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 180, 270, 360, 450, 540, 630, 720, 810, 900, 990, 1080, 1170, 1260, 1350, 1440, 1530, 1620, 1710, 1800, 1890, 1980, 2070 이상의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 영역에 걸쳐, 또는 핵산에 대해 제1 서열과 제2 서열이 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다는 것을 의미한다.

[0068] **r. 서브타입 또는 혈청형**

[0069] 본 명세서에서 사용되는 "서브타입" 또는 "혈청형"은 상호 호환적이며, 전립선암 항원에 대해 전립선암 항원의 유전적 변이체를 의미하므로, 하나의 서브타입(또는 변이체)는 상이한 서브타입을 제외한 면역계에 의해 인식된다.

[0070] **s. 변이체**

[0071] 핵산에 대해 본 명세서에서 사용되는 "변이체"는 (i) 기준 뉴클레오타이드 서열의 일부 또는 단편; (ii) 기준 뉴클레오타이드 서열 또는 이것의 일부의 보체; (iii) 기준 핵산 또는 이것의 보체와 실질적으로 동일한 핵산; 또는 (iv) 기준 핵산, 이것의 보체 또는 이것과 실질적으로 동일한 서열에 대해 엄격한 조건하에 혼성화되는 핵산을 의미한다.

[0072] 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 대해 "변이체"는 아미노산의 삽입, 결실 또는 보존적 치환에 의해 아미노산 서열과 상이하지만, 적어도 하나의 생물학적 활성을 보유한다. 변이체는 또한 적어도 하나의 생물학적 활성을 보유하는 아미노산 서열을 갖는 기준 단백질과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 단백질을 의미한다. 아미노산의 보존적 치환, 즉 아미노산을 유사한 특성(예를 들어, 친수성, 정도 및 전하 영역의 분포)의 상이한 아미노산으로 대체하는 것은 전형적으로 부수적 변화를 수반하는 것으로 당업계에서 인식된다. 이들 부수적 변화는, 당업계에 이해되는 바와 같이 아미노산의 수치료 지수(hydropathic index)를 부분적으로 고려함으로써 확인될 수 있다. 문헌[Kyte et al., J. Mol. Biol. 157:105-132(1982)]. 아미노산의 수치료 지수는 그것의 소수성 및 전하의 고려에 기반한다. 당업계에서 유사한 수치료 지수의 아미노산은 치환될 수 있으며, 여전히 단백질 기능을 보유할 수 있다는 것은 공지되어 있다. 한 양태에서, ±2의 수치료 지수를 갖는 아미노산은 치환된다. 아미노산의 친수성은 또한 생물학적 기능을 보유하는 단백질을 야기하는 치환을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 펩타이드에 대해 아미노산의 친수성의 고려는 해당 펩타이드의 가장 큰 국소 평균 친수성의 계산을 가능하게 하는데, 이는 항원성 및 면역원성과 상관관계가 있는 것으로 보고된 유용한 측정이다. 전문이 본 명세서에 참조로서 포함된 미국 특허 제4,554,101호. 유사한 친수성 값을 갖는 아미노산의 치환은, 당업계에 이해되는 바와 같이 생물학적 활성, 예를 들어 면역원성을 보유하는 펩타이드를 야기할 수 있다. 치환은 서로 ±2 이내의 친수성 값을 갖는 아미노산에 의해 수행될 수 있다. 아미노산의 소수성 지수와 친수성 지수는 둘 다 아미노산의 특정 곁사슬에 의해 영향을 받는다. 관찰과 일치되게, 생물학적 작용과 양립가능한 아미노산 치환은 소수성, 친수성, 전하, 크기 및 다른 특성에 의해 나타나는 것과 같은 아미노산의 상대적 유사성 및 특히 해당 아미노산의 곁사슬에 의존하는 것으로 이해된다.

[0073] t. 벡터

[0074] 본 명세서에서 사용되는 "벡터"는 복제원점을 함유하는 핵산 서열을 의미한다. 벡터는 벡터, 박테리오파지, 박테리아 인공 염색체 또는 효모 인공 염색체일 수 있다. 벡터는 DNA 또는 RNA 벡터일 수 있다. 벡터는 자기-복제 염색체외 벡터일 수 있고, 바람직하게는, DNA 플라스미드이다.

[0075] 2. 공통 전립선 항원

[0076] 본 명세서에서 전립선 항원에 대해 포유류에서 면역 반응을 유발할 수 있는 공통 항원이 제공된다. 공통 항원은 전립선암 세포에 대한 면역원이 유도될 수 있기 때문에 공통 항원을 특히 효과적으로 만드는 에피토프를 포함할 수 있다. 공통 전립선 항원은 전장 번역 생성물, 이것의 변이체, 이것의 단편 또는 이것의 조합을 포함할 수 있다.

[0077] 7가지 상이한 공통 전립선 항원이 설계되었다. 공통 전립선 항원 중 두 가지는 공통 PSA 항원 1(서열번호 2) 및 공통 PSA 항원 2(서열번호 4)이다. 공통 전립선 항원 중 두 가지는 공통 PSMA 항원 1(서열번호 6) 및 공통 PSMA 항원 2(서열번호 8)이다. 공통 전립선 항원 중 두 가지는 공통 STEAP 항원 1(서열번호 10) 및 공통 STEAP 항원 2(서열번호 12)이다. 공통 전립선 항원 중 하나는 공통 PSCA 항원(서열번호 14)이다. 단백질은 전립선 항원에 대해 상동성인 서열, 전립성 항원의 단편 및 전립선 항원에 대해 상동성인 서열을 갖는 단백질을 포함할 수 있다.

[0078] 공통 PSA 항원 1(서열번호 2)은 인간 PSA 서열에 대해 약 91% 상동성이며, 마카카 파스시쿨라리스(*M. fascicuaris*) PSA에 대해 약 95% 상동성이고, 마카카 뮬라타 PSA에 대해 약 96% 상동성이다. 공통 PSA 항원 1은 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248에서 인간 PSA 서열과 상이하다.

[0079] 공통 PSA 항원 2(서열번호 4)는 인간 PSA 서열에 대해 약 90 내지 91% 상동성이며, 마카카 파스시쿨라리스 PSA에 대해 약 95% 상동성이고, 마카카 뮬라타 PSA에 대해 95% 상동성이다. 공통 PSA 항원 2는 그것의 N 말단에서 리더 서열을 포함한다. 공통 PSA 항원 2는 또한 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275에서 인간 PSA 서열과 상이하다.

[0080] 공통 PSMA 항원 1(서열번호 6)은 인간 PSMA 서열에 대해 약 96% 상동성이고, 마카카 뮬라타 PSMA에 대해 94% 상동성이다. 공통 PSMA 항원 1은 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734에서 인간 PSMA 서열과 상이하다.

[0081] 공통 PSMA 항원 2(서열번호 8)은 인간 PSA 서열에 대해 약 96% 상동성이며, 마카카 뮬라타 PSA에 대해 94% 상동성이다. 공통 PSMA 항원 2는 그것의 N 말단에서 리더 서열을 포함한다. 공통 PSMA 항원 2는 또한 서열번호 8의 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750에서 인간 PSA 서열과 상이하다.

[0082] 공통 STEAP 항원 1(서열번호 10)은 일부 인간 STEAP 서열에 대해 약 94% 상동성이며, 다른 인간 STEAP 서열에 대해 약 99% 상동성이다. 공통 STEAP 항원 1(서열번호 10)은 또한 마카카 뮬라타 PSMA에 대해 약 94% 상동성이다.

[0083] 공통 STEAP 항원 2(서열번호 12)는 일부 인간 STEAP 서열에 대해 약 88% 상동성이며, 다른 인간 STEAP 서열에 대해 약 94% 상동성이다. 공통 STEAP 항원 2(서열번호 12)는 또한 마카카 뮬라타 PSMA에 대해 약 94% 상동성이다. 공통 STEAP 항원 2는 그것의 N 말단에서 리더 서열을 포함한다.

[0084] 공통 PSCA 항원(서열번호 14)은 인간 PSCA에 대해 약 87% 상동성이다. 공통 PSCA 항원(서열번호 14)은 그것의 N 말단에서 리더 서열의 포함에 의해 인간 PSCA와 상이하다.

[0085] 단백질은 PSA 공통 항원 서열 1(서열번호 2), PSA 공통 항원 서열 2(서열번호 4), PSMA 공통 항원 서열 1(서열번호 6), PSMA 공통 항원 서열 2(서열번호 8), STEAP 공통 항원 서열 1(서열번호 10), STEAP 공통 항원 서열 2(서열번호 12) 또는 PSCA 공통 항원 서열(서열번호 14)에 대해 98% 상동성인 서열을 가질 수 있다.

[0086] 단백질은 PSA 공통 항원 서열 1(서열번호 2), PSA 공통 항원 서열 2(서열번호 4), PSMA 공통 항원 서열 1(서열번호 6), PSMA 공통 항원 서열 2(서열번호 8), STEAP 공통 항원 서열 1(서열번호 10), STEAP 공통 항원 서열 2(서열번호 12) 또는 PSCA 공통 항원 서열(서열번호 14)에 대해 99% 상동성인 서열을 가질 수 있다.

[0087] 상기 주목한 바와 같이, 일부 실시형태는 N 말단에서 리더 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 리더 서열은

서열번호 16인 IgE 리더 서열이다. 본 명세서에 제공된 단백질 서열의 일부 실시형태에서, 서열번호 16은 그것으로부터 제거된다. 마찬가지로, 본 명세서에 제공된 단백질 서열의 일부 실시형태에서, 서열번호 15(이는 서열번호 16을 암호화함)는 그것으로부터 제거된다.

[0088] 따라서, 일부 실시형태는 특허청구범위에서 제시되는 N 말단의 메티오닌 대신에 서열번호 2, 서열번호 6 또는 서열번호 10에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질에 관한 것이다(신호 펩타이드의 암호 서열은 전형적으로 N 말단의 메티오닌을 암호화하는 시작 코돈을 포함한다). 일부 실시형태는 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질에 관한 것이다. 일부 실시형태는 서열번호 2에 대해 98% 상동성인 단백질에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질에 관한 것이며, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248는 보존된다. 일부 실시형태는 서열번호 6에 대해 98% 상동성인 단백질에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질에 관한 것이며, 단, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존된다. 일부 실시형태는 서열번호 10에 대해 98% 상동성인 단백질에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질에 관한 것이다. 각 예에서, 신호 펩타이드가 N 말단에서 연결된 경우, 이는 특허청구범위에서 제시되는 N 말단의 메티오닌 대신 연결된다(신호 펩타이드의 암호 서열은 전형적으로 N 말단 메티오닌을 암호화하는 시작 코돈을 포함한다). 일부 실시형태는 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 대해 98% 상동성인 단백질에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질에 관한 것이다. 일부 실시형태는 서열번호 2의 적어도 256 아미노산 잔기에 대응하는 아미노산을 포함하는 서열번호 2의 면역원성 단편에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질에 관한 것이며, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존된다. 일부 실시형태는 서열번호 6의 적어도 735 아미노산 잔기에 대응하는 아미노산을 포함하는 서열번호 6의 면역원성 단편에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질에 관한 것이며, 단, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존된다. 일부 실시형태는 서열번호 10의 적어도 333 아미노산 잔기에 대응하는 아미노산을 포함하는 서열번호 10의 면역원성 단편에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질에 관한 것이다. 일부 실시형태는 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131의 면역원성 단편에 연결된 신호 펩타이드를 갖는 단백질에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질에 관한 것이며, 해당 단편은 서열번호 14의 적어도 110 아미노산 잔기를 포함한다.

[0089] **3. 유전자 서열, 작제물 및 플라스미드**

[0090] 공통 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자는 인간에서 안정성 및 발현을 최적화하도록 만들어졌다. 특히 분자내 상호작용 및 2차 구조 형성을 최소화하는 노력에 기반할 뿐만 아니라 개선된 발현을 야기하는 코돈을 사용하여 코돈 선택을 결정하였다. 백신은 인간에서 안정성 및 발현을 최적화하기 위해 만들어진 서열을 이런 군으로부터 선택된 면역원성 단백질의 공통 형태 중 하나 이상을 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함할 수 있다. 최적화된 공통 암호화 핵산 서열의 5' 말단에서 IgE 리더에 대해 암호 서열을 포함하는 핵산 서열이 만들어지며, 이는 공통 아미노산 서열의 N 말단에서 IgE 리더 서열을 갖는 단백질을 암호화한다. 일부 실시형태에서, IgE 리더를 암호화하는 핵산 서열은 서열번호 15이다.

[0091] PSA 공통 항원 서열 1(단백질 서열 서열번호 2; 핵산 서열 서열번호 1), PSA 공통 항원 서열 2(단백질 서열 서열번호 4; 핵산 서열 서열번호 3), PSMA 공통 항원 서열 1(단백질 서열 서열번호 6; 서열번호 5의 뉴클레오타이드 1 내지 2250을 갖는 핵산 서열), PSMA 공통 항원 서열 2(단백질 서열 서열번호 8; 서열번호 7의 뉴클레오타이드 1 내지 2301을 갖는 핵산 서열), STEAP 공통 항원 서열 1(단백질 서열 서열번호 10; 핵산 서열 서열번호 9), STEAP 공통 항원 서열 2(단백질 서열 서열번호 12; 핵산 서열 서열번호 11) 또는 PSCA 공통 항원 서열(단백질 서열 서열번호 14; 핵산 서열 서열번호 13)을 암호화하는 핵산 서열이 제공된다. PSMA 공통 항원 서열 1을 암호화하는 핵산 서열 서열번호 5는 뉴클레오타이드를 암호화하는 PSMA에 추가로, 서열번호 6에 나타내지 않은 HA 태그(서열번호 32)를 암호화하는 정지 코돈 바로 앞에 추가적인 9개 코돈(27개 뉴클레오타이드)을 포함한다. HA 태그는 특히 단백질의 검출을 위해 유용한 인플루엔자 에피토프에 대응하는 펩타이드 서열이다. 서열번호 5는 서열번호 6 + 서열번호 6의 C 말단에 대해 그것의 N 말단에 연결된 추가적인 9개의 아미노산 서열 서열번호 32를 암호화한다. 일부 실시형태에서, PSMA-1 공통 항원은 서열번호 5에 의해 암호화되며, 서열번호 32의 N 말단에 대해 그것의 C 말단에서 연결된 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, PSMA-1 공통 항원은 서열번호 5의 뉴클레오타이드 1 내지 2250에 의해 암호화되며, 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 포함한다. 서열번호 5의 뉴클레오타이드 1 내지 2250을 갖는 암호 서열은 그것의 3' 말단에서 하나 이상의 정지 코돈을 가진다. PSMA 공통 항원 서열 2를 암호화하는 핵산 서열 서열번호 7은 PSMA에 연결된 IgE 신호를 암호화하는 뉴클레오타이드에 추가로, 단백질 + 서열번호 8에서 나타내지 않은 HA 태그(서열번

호 32)를 암호화하는 정지 코돈 바로 앞에 추가적인 9개 코돈(27개 뉴클레오타이드)을 포함한다. 서열번호 7은 서열번호 8 + 서열번호 8의 C 말단에 대해 그것의 N 말단에서 연결된 서열번호 32의 추가적인 9개의 아미노산 서열을 암호화한다. 일부 실시형태에서, PSMA-2 공통 항원은 서열번호 7에 의해 암호화되며, 서열번호 32의 N 말단에 대해 그것의 C 말단에서 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, PSMA-2 공통 항원은 서열번호 7의 뉴클레오타이드 1 내지 2301에 의해 암호화되며, 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 포함한다. 서열번호 7의 뉴클레오타이드 1 내지 2301을 갖는 암호 서열은 그것의 3' 말단에서 하나 이상의 정지 코돈을 가진다.

[0092] 분리된 핵산 분자는 PSA 공통 항원 서열 1(서열번호 2), PSA 공통 항원 서열 2(서열번호 4), PSMA 공통 항원 서열 1(서열번호 6), PSMA 공통 항원 서열 2(서열번호 8), STEAP 공통 항원 서열 1(서열번호 10), STEAP 공통 항원 서열 2(서열번호 12) 또는 PSCA 공통 항원 서열(서열번호 14)에 대해 98% 상동성인 서열을 갖는 단백질을 암호화할 수 있되, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존되며, 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275은 보존되고, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734은 보존되며, 서열번호 8의 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750은 보존된다.

[0093] 분리된 핵산 분자는 PSA 공통 항원 서열 1(서열번호 2), PSA 공통 항원 서열 2(서열번호 4), PSMA 공통 항원 서열 1(서열번호 6), PSMA 공통 항원 서열 2(서열번호 8), STEAP 공통 항원 서열 1(서열번호 10), STEAP 공통 항원 서열 2(서열번호 12) 또는 PSCA 공통 항원 서열(서열번호 14)에 대해 99% 상동성인 서열을 갖는 단백질을 암호화할 수 있되, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존되며, 서열번호 4의 아미노산 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 및 275는 보존되고, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존되며, 서열번호 8의 아미노산 20, 30, 31, 48, 63, 74, 95, 127, 173, 239, 336, 366, 491, 515, 564, 585, 629, 640, 669, 676, 679, 749 및 750은 보존된다.

[0094] 분리된 핵산 분자는 PSA 공통 항원 서열 1(서열번호 1), PSA 공통 항원 서열 2(서열번호 3), PSMA 공통 항원 서열 1(서열번호 5 또는 바람직하게는 서열번호 5의 뉴클레오타이드 1 내지 2250), PSMA 공통 항원 서열 2(서열번호 7 또는 바람직하게는 서열번호 7의 뉴클레오타이드 1 내지 2301), STEAP 공통 항원 서열 1(서열번호 9), STEAP 공통 항원 서열 2(서열번호 11) 또는 PSCA 공통 항원 서열(서열번호 13)을 암호화하는 서열에 98% 상동성인 서열을 갖는 단백질을 암호화할 수 있다.

[0095] 분리된 핵산 분자는 PSA 공통 항원 서열 1(서열번호 1), PSA 공통 항원 서열 2(서열번호 3), PSMA 공통 항원 서열 1(서열번호 5 또는 바람직하게는 서열번호 5의 뉴클레오타이드 1 내지 2250), PSMA 공통 항원 서열 2(서열번호 7 또는 바람직하게는 서열번호 7의 뉴클레오타이드 1 내지 2301), STEAP 공통 항원 서열 1(서열번호 9), STEAP 공통 항원 서열 2(서열번호 11) 또는 PSCA 공통 항원 서열(서열번호 13)을 암호화하는 서열에 99% 상동성인 서열을 갖는 단백질을 암호화할 수 있다.

[0096] 분리된 핵산 분자는 N 말단에서 리더 서열을 포함하는 단백질을 암호화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 서열번호 16인 IgE 리더 서열을 암호화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 분리된 핵산 분자는 특허청구범위에서 제시된 N 말단의 메티오닌 대신에 서열번호 2, 서열번호 6 또는 서열번호 10에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화할 수 있다(신호 펩타이드의 암호 서열은 전형적으로 N 말단 메티오닌을 암호화하는 시작 코돈을 포함한다). 일부 실시형태에서, 분리된 핵산 분자는 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 분리된 핵산 분자는 서열번호 2에 대해 98% 상동성인 단백질에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화할 수 있으며, 단, 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존된다. 일부 실시형태에서, 분리된 핵산 분자는 서열번호 6에 98% 상동성인 단백질에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화할 수 있으며, 단, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존된다. 일부 실시형태에서, 분리된 핵산 분자는 서열번호 10에 98% 상동성인 단백질에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화할 수 있다. 신호 펩타이드에 대한 암호 서열이 제공되는 예에서, 신호 펩타이드는 나타낸 서열에서 제시된 N 말단의 메티오닌 대신에 펩타이드 서열에 연결된다(신호 펩타이드의 암호 서열은 전형적으로 N 말단의 메티오닌을 암호화하는 시작 코돈을 포함한다). 일부 실시형태에서, 분리된 핵산 분자는 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131에 98% 상동성인 단백

질에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 분리된 핵산 분자는 서열번호 2의 적어도 256개 아미노산 잔기에서 대응되는 아미노산을 포함하는 서열번호 2의 면역원성 단편에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화할 수 있으며, 단 서열번호 2의 아미노산 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 및 248은 보존된다. 일부 실시형태에서, 분리된 핵산 분자는 서열번호 6의 적어도 735 아미노산 잔기에 대응하는 아미노산을 포함하는 서열번호 6의 면역원성 단편에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화할 수 있으며, 단, 서열번호 6의 아미노산 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 및 734는 보존된다. 일부 실시형태에서, 분리된 핵산 분자는 서열번호 10의 적어도 333 아미노산 잔기에 대응하는 아미노산을 포함하는 서열번호 10의 면역원성 단편에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 분리된 핵산 분자는 서열번호 14의 아미노산 19 내지 131의 면역원성 단편에 연결된 신호 펩타이드를 갖는 단백질에 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 단백질을 암호화할 수 있되, 해당 단편은 서열번호 14의 적어도 110 아미노산 잔기를 포함한다.

[0097] 공통 단백질 서열, 공통 단백질 서열에 대해 상동성인 서열, 공통 단백질 서열 및 공통 단백질 서열의 단편에 대해 상동성인 서열의 단편을 포함하는 본 명세서에 개시된 공통 전립선 항원을 암호화하는 핵산 서열을 포함할 수 있는 유전자 작제물이 본 명세서에 제공된다. 유전자 작제물은 작용하는 염색체밖 분자로서 세포내에 존재할 수 있다. 유전자 작제물은 동원체(centromere), 텔로머(telomer) 또는 플라스미드 또는 코스미드를 포함하는 선형 미니염색체일 수 있다.

[0098] 유전자 작제물은 또한 재조합 아데노바이러스, 재조합 아데노바이러스 관련 바이러스 및 재조합 백시니아를 포함하는 재조합 바이러스 벡터 게놈의 부분일 수 있다. 유전자 작제물은 세포 내에서 살아있는 약독된 생 미생물 유기체 또는 재조합 미생물 벡터 내 유전자 물질의 부분일 수 있다.

[0099] 유전자 작제물은 핵산의 암호 서열의 유전자 발현을 위한 조절 구성요소를 포함할 수 있다. 조절 구성요소는 프로모터, 인핸서 개시 코돈, 정지 코돈 또는 폴리아데닐화 신호일 수 있다.

[0100] 핵산 서열은 벡터일 수 있는 유전자 작제물을 구성할 수 있다. 벡터는 포유류 내 면역 반응을 유발하는데 효과적인 양으로 포유류의 세포에서 항원을 발현시킬 수 있다. 벡터는 재조합체일 수 있다. 벡터는 항원을 암호하하는 이종성 핵산을 포함할 수 있다. 벡터는 플라스미드일 수 있다. 벡터는 항원을 암호화하는 핵산으로 세포를 형질감염(transfect)시키는데 유용할 수 있으며, 이때 형질감염된 숙주 세포는 항원의 발현이 일어나는 조건 하에 배양되고 유지된다.

[0101] 일부 실시형태에서, 단일 공통 전립선 항원에 대한 암호 서열은 단일 벡터 상에서 제공된다. 일부 실시형태에서, 다수의 공통 전립선 항원에 대한 암호 서열은 단일 벡터 상에서 제공된다. 일부 실시형태에서, 다수의 벡터, 즉 벡터마다 하나의 항원 또는 벡터마다 다수의 항원 상에서 다수의 공통 전립선 항원에 대해 암호 서열을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0102] 일부 실시형태에서, 2 이상의 상이한 공통 전립선 항원에 대한 암호 서열은 단일 벡터 상에서 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 암호 서열은 별개의 프로모터 제어 발현을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 암호 서열은 암호 서열을 분리시키는 IRES 서열에 의한 단일 프로모터 제어 발현을 가질 수 있다. IRES 서열의 존재는 전사 생성물의 별개의 번역을 초래한다. 일부 실시형태에서, 암호 서열은 항원의 암호 서열을 분리시키는 단백질분해 절단 펩타이드 서열을 암호화하는 암호 서열에 의한 단일 프로모터 제어 발현을 가질 수 있다. 그 다음에 프로테아제 절단 부위를 인식하는 프로테아제에 의해 처리된 단일 번역 생성물은 단일 번역 생성물이 생성되어 별개의 단백질 분자를 만든다. 사용된 프로테아제 절단 부위는 전형적으로 발현이 일어나는 세포 내에 내인성으로 존재하는 프로테아제에 의해 전형적으로 인식된다. 일부 실시형태에서, 프로테아제에 대한 별개의 암호 서열은 폴리단백질 번역 생성물을 처리하는데 필요한 프로테아제의 생성을 제공하기 위해 포함될 수 있다. 일부 실시형태에서, 벡터는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 모두 7개의 공통 전립선 항원을 포함한다.

[0103] 본 명세서에 제시된 각각의 및 모든 예에서, 암호 서열은 안정성 및 높은 수준의 발현을 위해 최적화될 수 있다. 일부 예에서, 코돈은 분자내 결합에 기인하여 형성된 것과 같은 RNA의 2차 구조를 감소시키기 위해 선택된다.

[0104] 벡터는 항원을 암호화하는 이종성 핵산을 포함할 수 있고, 개시 코돈을 추가로 포함할 수 있는데, 이는 항원 암호 서열 및 정지 코돈의 상류에 있을 수 있고, 항원 암호 서열의 하류에 있을 수 있다. 개시 및 종결 코돈은 항원 암호 서열을 지니는 프레임 내에 있을 수 있다. 또한 벡터는 항원 암호 서열에 작동가능하게 연결된 프로모

터를 포함할 수 있다. 항원 암호 서열에 작동가능하게 연결된 프로모터는 시미안 바이러스 40(simian virus 40, SV40)로부터의 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스(mouse mammary tumor virus, MMTV) 프로모터, 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 프로모터, 예컨대 소 면역결핍 바이러스(bovine immunodeficiency virus, BIV) 긴 말단 반복(long terminal repeat, LTR) 프로모터, 몰로니 바이러스(Moloney virus) 프로모터, 조류 백혈병 바이러스(avian leukosis virus, ALV) 프로모터, 사이토메갈로바이러스(cytomegalovirus, CMV) 프로모터, 예컨대 CMV 급속초기 프로모터, 엡스타인 바르 바이러스(Epstein Barr virus, EBV) 프로모터 또는 라우스 육종 바이러스(Rous sarcoma virus, RSV) 프로모터일 수 있다. 프로모터는 인간 액틴, 인간 미오신, 인간 헤모글로빈, 인간 근육 크레아틴 또는 인간 메탈로티오네인(metalothionein)과 같은 인간 유전자로부터의 프로모터일 수 있다. 프로모터는 또한 천연 또는 합성의 조직 특이적 프로모터, 예컨대 근육 또는 피부 특이적 프로모터일 수 있다. 이러한 프로모터의 예는 미국 특허 공개 제20040175727호에 기재되며, 이것의 내용은 본 명세서에 전문이 포함된다.

[0105] 또한 벡터는 폴리아데닐화 신호를 포함할 수 있는데, 이는 공통 전립선 항원 암호 서열의 하류일 수 있다. 폴리아데닐화 신호는 SV40 폴리아데닐화 신호, LTR 폴리아데닐화 신호, 소 성장 호르몬(bovine growth hormone, bGH) 폴리아데닐화 신호, 인간 성장 호르몬(human growth hormone, hGH) 폴리아데닐화 신호 또는 인간 β-글로빈 폴리아데닐화 신호일 수 있다. SV40 폴리아데닐화 신호는 pCEP4 벡터(캘리포니아주 샌디에고에 소재한 Invitrogen)로부터의 폴리아데닐화 신호일 수 있다.

[0106] 벡터는 또한 공통 전립선 항원 암호 서열 상류의 인핸서를 포함할 수 있다. 인핸서는 DNA 발현에 필요할 수 있다. 인핸서는 인간 액틴, 인간 미오신, 인간 헤모글로빈, 인간 근육 크레아틴 또는 바이러스 인핸서, 예컨대 CMV, HA, RSV 또는 EBV로부터 유래된 것일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드 기능은 미국 특허 제5,593,972호, 제5,962,428호 및 WO94/016737호에 기재되며, 각각의 내용은 본 명세서에 전문이 참조로서 포함된다.

[0107] 벡터는 또한 염색체 밖에서 벡터를 유지하고, 세포 내 벡터의 다중 복제물을 생성하기 위하여 포유류 복제원점을 포함할 수 있다. 벡터는 Invitrogen(캘리포니아주 샌디에고에 소재)제의 pVAX1, pCEP4 또는 pREP4 일 수 있는데, 이는 엡스타인 바르 바이러스 복제원점 및 핵 항원 EBNA-1 암호 영역을 포함할 수 있고, 통합 없이 고복제(high copy) 에피솜 복제를 생성할 수 있다. 벡터의 백본은 pAV0242일 수 있다. 벡터는 복제 결함 아데노바이러스 5형(adenovirus type 5, Ad5) 벡터일 수 있다.

[0108] 벡터는 또한 조절 서열을 포함할 수 있는데, 이는 벡터가 투여되는 포유류 또는 인간 세포 내의 유전자 발현에 적절할 수 있다. 공통 전립선 항원 암호 서열은 코돈을 포함할 수 있는데, 이는 숙주 세포 내 암호 서열의 더 효율적인 전사를 허용할 수 있다.

[0109] 벡터는 pSE420(캘리포니아주 샌디에고에 소재한 Invitrogen)일 수 있는데, 이는 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*(이콜라이(*E. coli*)) 내 단백질 생성을 위해 사용될 수 있다. 벡터는 또한 pYES2(캘리포니아주 샌디에고에 소재한 Invitrogen)일 수 있는데, 이는 효모의 사카로마이세스 세레비시애(Saccharomyces cerevisiae) 내 단백질 생성을 위해 사용될 수 있다. 벡터는 또한 MAXBAC(상표명) 완전 바큘로바이러스 발현 시스템(캘리포니아주 샌디에고에 소재한 Invitrogen)을 가질 수 있는데, 이는 곤충 세포 내 단백질 생성을 위해 사용될 수 있다. 벡터는 또한 pcDNA I 또는 pcDNA3(캘리포니아주 샌디에고에 소재한 Invitrogen)일 수 있는데, 이는 중국 햄스터 난소(Chinese hamster ovary, CHO) 세포와 같은 포유류 세포 내 단백질 생성을 위해 사용될 수 있다. 벡터는 일상적인 기법 및 전문이 참조로서 포함된 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning and Laboratory Manual, Second Ed., Cold Spring Harbor (1989)]을 포함하여 용이하게 입수가능한 출발 물질에 의해 단백질을 생성하는 발현 벡터 또는 시스템일 수 있다.

[0110] 백신은 본 명세서에 제시된 전립선 항원 중 하나 이상을 포함할 수 있으며/있거나 백신은 이 군으로부터 선택된 공통 전립선 항원 중 하나 이상을 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함할 수 있다. 백신은 천연 서열을 포함하는 본 명세서에 개시된 공통 서열 이외의 서열을 갖는 다른 면역원성 전립선 단백질과 조합되어 본 명세서에 제시된 공통 전립선 항원 중 하나 이상을 포함할 수 있으며/있거나 백신은 본 명세서에 개시된 공통 서열 이외의 서열을 갖는 다른 전립선 항원을 암호화하는 핵산 분자와 조합되어 이 그룹으로부터 선택된 공통 전립선 항원 중 하나 이상을 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함할 수 있다.

[0111] 과학적 이론에 의해 구속되지 않고, 전립선암 세포에 대해 광범위하게 면역반응(체액성, 세포성 또는 둘 다)을 유발하는데 사용될 수 있는 백터는 공통, PSA 항원 1, 공통, PSA 항원 2, 공통, PSMA 항원 1, 공통, PSMA 항원 2, 공통 STEAP 항원 1, 공통 STEAP 항원 2 및 공통 PSCA 항원 1으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 암호화하는 다음의 핵산 서열 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 암호 서열은 또한 상동성 서열, 단편

및 단편의 상동성 서열을 포함하는 본 명세서에 제공된 것을 포함할 수 있다.

[0112] 일부 실시형태는 총괄적으로 하나 이상의 암호 서열 또는 본 명세서에 기재된 조합을 포함하는 하나 이상의 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 전립선암 세포에 대해 면역반응을 생성하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태는 총괄적으로 하나 이상의 암호 서열 또는 본 명세서에 기재된 조합을 포함하는 하나 이상의 조성물을 포함하는 전립선암에 대해 개체를 예방적으로 백신접종하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태는 총괄적으로 하나 이상의 암호 서열 또는 본 명세서에 기재된 조합을 포함하는 하나 이상의 조성물을 포함하는 전립선암을 갖는 개체를 치료적으로 백신접종하는 방법을 제공한다.

[0113] **4. 약제학적 조성물**

[0114] 본 명세서에서 약 1 나노그램 내지 약 10mg의 DNA를 포함하는 본 발명에 따른 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 1) 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100 나노그램, 또는 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95,100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895. 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 또는 1000 마이크로그램, 또는 적어도 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10mg 이상; 및 2) 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100 나노그램까지, 또는 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95,100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895. 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, or 1000 마이크로그램까지, 또는 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10mg까지 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 약 5 나노그램 내지 약 10mg의 DNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 약 25 나노그램 내지 약 5 mg의 DNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50 나노그램 내지 약 1mg의 DNA를 함유한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.1 내지 약 500 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1 내지 약 350 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5 내지 약 250 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10 내지 약 200 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 15 내지 약 150 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 20 내지 약 100 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 25 내지 약 75 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 30 내지 약 50 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 35 내지 약 40 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100 내지 약 200 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10 마이크로그램 내지 약 100 마이크로그램의 DNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 20 마이크로그램 내지 약 80 마이크로그램의 DNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 25 마이크로그램 내지 약 60 마이크로그램의 DNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 30 나노그램 내지 약 50 마이크로그램의 DNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 35 나노그램 내지 약 45 마이크로그램의 DNA를 포함한다. 일부 바람직한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.1 내지 약 500 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 바람직한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1 내지 약 350 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 바람직한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 25 내지 약 250 마이크로그램의 DNA를 함유한다. 일부 바람직한 실시형태

에서, 약제학적 조성물은 약 100 내지 약 200 마이크로그램 DNA를 함유한다.

[0115] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 사용되는 투여 방식에 따라 조제된다. 약제학적 조성물이 주사가능한 약제학적 조성물인 경우에, 그것들은 멸균의, 무발열원 및 무미립자이다. 등장성 조제물이 바람직하게 사용된다. 일반적으로 등장성을 위한 첨가제는 염화나트륨, 덱스트로스, 만니톨, 솔비톨 및 락토스를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 인산염 완충 식염수와 같은 등장성 용액이 바람직하다. 안정제는 젤라틴 및 알부민을 포함한다. 일부 실시형태에서, 혈관수축제는 조제물에 첨가된다.

[0116] 바람직하게는, 약제학적 조성물은 백신이며, 더 바람직하게는 DNA 백신이다.

[0117] 백신은 DNA 백신일 수 있다. DNA 백신은 공통 전립선 항원 중 하나 이상에 대해 핵산 암호 서열을 포함하는 다수의 동일 또는 상이한 플라스미드를 포함할 수 있다. DNA 백신은 공통 전립선 항원 중 하나 이상을 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함할 수 있다. DNA 백신이 하나 이상의 공통 전립선 항원을 포함할 때, 모든 이러한 서열은 단일 플라스미드 상에 존재할 수 있거나, 또는 각각의 이러한 서열은 상이한 플라스미드 상에 존재할 수 있다.

[0118] 일부 실시형태에서, 백신은 공통 전립선 항원의 하나 이상과 조합되어 공통 전립선 항원 중 하나 이상을 암호화하는 핵산 서열을 포함할 수 있다.

[0119] DNA 백신은 미국 특허 제5,593,972호, 제5,739,118호, 제5,817,637호, 제5,830,876호, 제5,962,428호, 제5,981,505호, 제5,580,859호, 제5,703,055호 및 제5,676,594호에 개시되며, 이들은 본 명세서에 전문이 참조로서 포함된다. DNA 백신은 염색체 내로 통합되는 것을 억제하는 구성요소 또는 시약을 추가로 포함할 수 있다. 백신은 전립선 항원의 RNA일 수 있다. RNA 백신은 세포 내로 도입될 수 있다.

[0120] 백신은 상기 기재된 유전자 작제물 또는 항원을 포함하는 재조합 백신일 수 있다. 백신은 또한 하나 이상의 단백질 서브유닛 또는 하나 이상의 공통 전립선 항원을 포함하는 하나 이상의 약독 바이러스 입자의 형태로 하나 이상의 공통 전립선 항원을 포함할 수 있다. 약독 백신은 약독화된 생 백신, 사멸 백신 및 재조합 벡터를 사용하여 하나 이상의 공통 전립선 항원을 암호화하는 외래 유전자를 전달하는 벡신뿐만 아니라 서브유닛 및 글라이코단백질 백신일 수 있다. 약독화된 생 백신의 예로, 전립선 항원을 전달하기 위한 재조합 벡터를 사용하는 것, 서브유닛 백신 및 글라이코단백질 백신이 미국 특허 제4,510,245호; 제4,797,368호; 제4,722,848호; 제4,790,987호; 제4,920,209호; 제5,017,487호; 제5,077,044호; 제5,110,587호; 제5,112,749호; 제5,174,993호; 제5,223,424; 제5,225,336호; 제5,240,703; 제5,242,829; 제5,294,441호; 제5,294,548호; 제5,310,668호; 제5,387,744호; 제5,389,368; 제5,424,065; 제5,451,499; 제5,453,364; 제5,462,734; 제5,470,734호; 제5,474,935호; 제5,482,713호; 제5,591,439호; 제5,643,579호; 제5,650,309호; 제5,698,202호; 제5,955,088호; 제6,034,298호; 제6,042,836호; 제6,156,319호 및 제6,589,529호에 기재되며, 이들은 각각 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0121] 제공된 백신은 치료적 또는 예방적 면역 반응을 포함하는 면역 반응을 유도하기 위하여 사용될 수 있다. 공통 전립선 항원과 관련된 항체 및/또는 킬러 T 세포가 만들어질 수 있다. 이러한 항체 및 세포는 분리될 수 있다.

[0122] 백신은 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는 비히클, 애주번트, 담체 또는 희석제로서 기능성 분자일 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는 형질감염 촉진제(facilitating agent)일 수 있는데, 이는 표면 활성제, 예컨대 면역-자극 복합체(immune-stimulating complexes, ISCOMS), 프로인트 불완전 애주번트, 모노포스포릴 지질 A를 포함하는 LPS 유사체, 뮤라밀 펩타이드, 퀴논 유사체, 스쿠알렌 및 스쿠알렌과 같은 비히클, 히알루론산, 지질, 리포좀, 칼슘 이온, 바이러스 단백질, 다중음이온, 다중양이온 또는 나노입자 또는 촉진제를 포함할 수 있다.

[0123] 형질감염 촉진제는 다중음이온, 폴리-L-글루타메이트(poly-L-glutamate, LGS)를 포함하는 다중양이온 또는 지질이다. 형질감염 촉진제는 폴리-L-글루타메이트이며, 더 바람직하게는 폴리-L-글루타메이트는 6 ㎎/㎖ 미만의 농도에서 백신 내에 존재한다. 형질감염 촉진제는 또한 표면 활성제, 예컨대 면역-자극 복합체(ISCOMS), 프로인트 불완전 애주번트, 모노포스포릴 지질 A를 포함하는 LPS 유사체, 뮤라밀 펩타이드, 퀴논 유사체, 스쿠알렌 및 스쿠알렌과 같은 비히클을 포함할 수 있고, 유전자 작제물과 함께 히알루론산이 또한 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, DNA 벡터 백신은 또한 형질감염 촉진제, 예컨대 지질, DNA-리포좀 혼합물(예를 들어 WO9324640 참조)로서 레시틴 리포좀 또는 당업계에 공지된 다른 리포좀을 포함하는 리포좀, 칼슘 이온, 바이러스 단백질, 다중음이온, 다중양이온 또는 나노입자, 또는 다른 공지된 형질감염 촉진제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 형질감염 촉진제는 다중음이온, 폴리-L-글루타메이트(LGS)를 포함하는 다중양이온 또는 지질이다. 백신 내 형질감

염제의 농도는 4 mg/mℓ 미만, 2 mg/mℓ 미만, 1 mg/mℓ 미만, 0.750 mg/mℓ 미만, 0.500 mg/mℓ 미만, 0.250 mg/mℓ 미만, 0.100 mg/mℓ 미만, 0.050 mg/mℓ 미만 또는 0.010 mg/mℓ 미만이다.

[0124] 약제학적으로 허용가능한 부형제는 애주번트일 수 있다. 애주번트는 대안의 플라스미드에서 발현되거나 또는 백신 내 상기 플라스미드와 조합되어 단백질로서 전달되는 다른 유전자일 수 있다. 애주번트는 α-인터페론(IFN-α), β-인터페론(IFN-β), γ-인터페론, 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), TNFα, TNFβ, GM-CSF, 표피 성장 인자(epidermal growth factor, EGF), 피부 T 세포-유인 케모카인(cutaneous T cell-attracting chemokine, CTACK), 상피 흉선-발현 케모카인(epithelial thymus-expressed chemokine, TECK), 점막-결합 상피 케모카인(mucosae-associated epithelial chemokine, MEC), IL-12, IL-15, MHC, CD80, CD86로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는데, 결실된 신호 서열을 갖는 IL-15를 포함하며, 선택적으로 IgE로부터의 신호 펩타이드를 포함한다. 애주번트는 IL-12, IL-15, IL-28, CTACK, TECK, 혈소판 유래 성장인자(platelet derived growth factor, PDGF), TNFα, TNFβ, GM-CSF, 표피 성장 인자 (EGF), IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0125] 유용한 애주번트일 수 있는 다른 유전자는 다음을 암호화하는 것을 포함한다: MCP-1, MIP-1a, MIP-1p, IL-8, RANTES, L-셀렉틴, P-셀렉틴, E-셀렉틴, CD34, GlyCAM-1, MadCAM-1, LFA-1, VLA-1, Mac-1, p150.95, PECAM, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, CD2, LFA-3, M-CSF, G-CSF, IL-4, IL-18의 돌연변이체 형태, CD40, CD40L, 혈관 성장 인자, 섬유아세포 성장 인자, IL-7, 신경 성장 인자, 혈관 내피 성장 인자, Fas, TNF 수용체, Flt, Apo-1, p55, WSL-1, DR3, TRAMP, Apo-3, AIR, LARD, NGRF, DR4, DR5, KILLER, TRAIL-R2, TRICK2, DR6, 카스파제 ICE, Fos, c-jun, Sp-1, Ap-1, Ap-2, p38, p65Rel, MyD88, IRAK, TRAF6, IkB, 불활성 NIK, SAP K, SAP-1, JNK, 인터페론 반응 유전자, NFkB, Bax, TRAIL, TRAILrec, TRAILrecDRC5, TRAIL-R3, TRAIL-R4, RANK, RANK LIGAND, Ox40, Ox40 LIGAND, NKG2D, MICA, MICB, NKG2A, NKG2B, NKG2C, NKG2E, NKG2F, TAP1, TAP2 및 이것의 기능성 단편.

[0126] 백신은 전문이 참조로서 포함된 1994년 4월 1일 출원된 미국 출원번호 제021,579호에 기재된 것과 같은 유전자 백신 촉진제를 추가로 포함할 수 있다.

[0127] **5. 전달 방법**

[0128] 전립선 항원 세포에 대해 면역 반응이 유도될 수 있는 특정 효과적인 면역원을 만드는 에피토프를 포함하는 약제학적 조제물, 바람직하게는 백신을 전달하고, 유전자 작제물 및 공통 전립선 항원을 제공하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 백신 또는 백신접종의 전달 방법은 치료적 및/또는 예방적 면역 반응을 유도하기 위해 제공될 수 있다. 백신은 포유류 면역계의 활성을 조절하고, 면역 반응을 향상시키기 위하여 개체에게 전달될 수 있다.

[0129] 포유류에 백신의 전달 시, 그 결과로 포유류 세포 내에 백신의 전달 시, 형질감염된 세포는 대응하는 전립선 공통 단백질을 발현시키고 분비할 것이다. 이들 분비된 단백질 또는 합성 항원은 면역계에 의해 인식될 것인데, 이는 항원에 대해 만들어진 항체 및 특이적으로 항원에 대한 T-세포 반응을 포함할 수 있는 면역 반응을 시작할 것이다. 일부 예에서, 본 명세서에 논의된 백신으로 백신접종된 포유류는 프라이밍된 면역계를 가질 것이다. 백신은 개체의 면역계 활성을 조절하고, 이에 의해 면역 반응을 향상시키기 위하여 개체에게 전달될 수 있다.

[0130] 백신은 DNA 백신의 형태로 전달될 수 있으며, DNA 백신의 전달 방법은 미국 특허 제4,945,050호 및 제5,036,006호에 기재되고, 이는 둘 다 전문이 참조로서 포함된다.

[0131] 백신은 포유류 내 면역 반응을 유발하기 위하여 포유류에게 투여될 수 있다. 포유류는 인간, 비-인간 영장류, 소, 돼지, 양, 염소, 영양, 들소, 물소, 소, 사슴, 고슴도치, 코끼리, 라마, 알파카, 마우스, 래트 또는 닭, 및 바람직하게는 인간, 소, 돼지 또는 닭일 수 있다.

[0132] **a. 조합 치료**

[0133] 약제학적 조성물, 바람직하게는 백신은 하나 이상의 다른 전립선 단백질 또는 유전자와 조합되어 투여될 수 있다. 백신은 애주번트를 암호화하는 단백질 또는 유전자와 조합되어 투여될 수 있는데, 이는 α-인터페론(IFN-α), β-인터페론(IFN-β), γ-인터페론, IL-12, IL-15, IL-28, CTACK, TECK, 혈소판 유래 성장인자(PDGF), TNFα, TNFβ, GM-CSF, 표피 성장 인자 (EGF), IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, MCP-1, MIP-1a, MIP-1p, IL-8, RANTES, L-셀렉틴, P-셀렉틴, E-셀렉틴, CD34, GlyCAM-1, MadCAM-1, LFA-1, VLA-1, Mac-1, p150.95, PECAM, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, CD2, LFA-3, M-CSF, G-CSF, IL-4, IL-18의 돌연변이체 형태, CD40, CD40L, 혈관 성장 인자, 섬유아세포 성장 인자, IL-7, 신경 성장 인자, 혈관 내피 성장 인자, Fas, TNF 수용체, Flt, Apo-1, p55, WSL-1, DR3, TRAMP, Apo-3, AIR, LARD, NGRF, DR4, DR5, KILLER,

TRAIL-R2, TRICK2, DR6, 카스파제 ICE, Fos, c-jun, Sp-1, Ap-1, Ap-2, p38, p65Rel, MyD88, IRAK, TRAF6, IkB, 불활성 NIK, SAP K, SAP-1, JNK, 인터페론 반응 유전자, NFkB, Bax, TRAIL, TRAILrec, TRAILrecDRC5, TRAIL-R3, TRAIL-R4, RANK, RANK LIGAND, Ox40, Ox40 LIGAND, NKG2D, MICA, MICB, NKG2A, NKG2B, NKG2C, NKG2E, NKG2F, TAP1 또는 TAP2 또는 이들의 기능성 단편을 포함할 수 있다.

[0134] **b. 투여 경로**

[0135] 백신은 경구로, 비경구로, 설하로, 경피로, 직장으로, 경점막으로, 국소로, 흡입을 통해, 구강 투여를 통해, 흉막내로, 정맥내, 동맥내, 복강내, 피하, 근육내, 비강내, 척추강내 및 관절내 또는 이들의 조합을 포함하는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 수의과 용도를 위해, 조성물은 정상 수의과 실행에 따라 적합하게 허용가능한 조제물로서 투여될 수 있다. 수의사는 특정 동물에 대해 가장 적절한 투약 섭생 및 투여 경로를 용이하게 결정할 수 있다. 백신은 전통적인 주사기, 무바늘 주사 장치, "입자총방법(microprojectile bombardment gone gun)" 또는 전기천공법("EP")과 같은 다른 물리적 방법, "수력학적 방법" 또는 초음파에 의해 투여될 수 있다.

[0136] 백신의 벡터는 전기천공법, 리포좀 매개되고, 나노입자 촉진된 재조합 벡터, 예컨대 재조합 아데노바이러스, 재조합 아데노바이러스 관련 바이러스 및 재조합 백시니아와 함께 또는 없이 DNA 주사(또한 DNA 백신접종으로서 지칭됨)를 포함하는 몇몇 잘 공지된 기법에 의해 포유류에게 전달될 수 있다. 전립선 항원은 DNA 주사를 통해 및 생체내 전기천공법에 따라 전달될 수 있다.

[0137] **c. 전기천공법**

[0138] 백신의 플라스미드의 전기천공법을 통한 백신 투여는 세포막 내에 가역적 기공이 형성되도록 하기에 효과적인 에너지 펄스로 포유류의 원하는 조직을 전달하도록 구성될 수 있는 전기천공 장치를 사용하여 수행될 수 있고, 일부 실시형태에서, 에너지 펄스는 사용자에 의한 프리셋(preset) 전류 입력과 유사한 일정한 전류이다.

[0139] 일부 실시형태에서, 전기천공법이 이용되는 경우, 전기천공 장치는 전기천공 부품 및 전극 어셈블리 또는 핸들 어셈블리를 포함할 수 있다. 전기천공 부품은 제어기, 전류 파형 발생기, 임피던스 테스터, 파형 로거(waveform logger), 입력 구성요소, 상태 보고 구성요소, 통신 포트, 메모리 부품, 전원 및 전원 스위치를 포함하는 전기천공 장치의 다양한 구성요소 중 하나 이상을 포함하거나 받아 들일 수 있다. 전기천공법은 플라스미드에 의한 세포의 형질감염을 용이하게 하기 위하여 생체내 전기천공법 장치, 예를 들어 CELLECTRA(등록상표) EP 시스템(펜실베니아주 블루벨에 소재한 Inovio Pharmaceuticals, Inc.) 또는 엘겐 전기천공기(Elgen electroporator)(펜실베니아주 블루벨에 소재한 Inovio Pharmaceuticals, Inc.)를 사용하여 수행될 수 있다.

[0140] 전기천공 부품은 전기천공법 장치의 한 구성요소로서 작용할 수 있고, 다른 구성요소는 전기천공 부품과 통신하는 별개의 구성요소(또는 부품)이다. 전기천공 부품은 천기천공 장치의 하나 이상의 구성요소로서 작용할 수 있는데, 이는 천기천공법 부품과 별개인 전기 천공 장치의 또 다른 구성요소와 통신할 수 있다. 전기기계적 또는 기계적 장치의 부분으로서 존재하는 전기천공 장치의 구성요소는 구성요소가 하나의 장치로서 또는 다른 것과 서로 통신하는 별개의 구성요소로서 작용할 수 있는 것으로 제한되지 않을 수도 있다. 전기천공 부품은 원하는 조직에서 일정한 전류를 생성하고, 피드백 메커니즘을 포함하는 에너지 펄스를 전달할 수 있다. 전극 어셈블리는 공간적 배열에서 다수의 전극을 갖는 전극 어레이를 포함할 수 있되, 전극 어셈블리는 전기천공 부품으로부터 에너지 펄스를 수신하고, 이것을 전극을 통해 원하는 조직에 전달한다. 다수의 전극 중 적어도 하나는 에너지 펄스의 전달 동안 중성이며, 원하는 조직에서 임피던스를 측정하며, 전기천공 부품에 임피던스를 전달한다. 피드백 메커니즘은 측정된 임피던스를 수신할 수 있고, 전기천공 부품에 의해 전달된 에너지 펄스를 조정하여 일정한 전류를 유지할 수 있다.

[0141] 다수의 전극은 분산된(decentralized) 패턴으로 에너지 펄스를 전달할 수 있다. 다수의 전극은 프로그래밍된 서열 하에 전극의 제어를 통해 분산된 패턴으로 에너지 펄스를 전달할 수 있고, 프로그래밍된 서열은 사용자에 의해 전기천공 부품에 입력된다. 프로그래밍된 서열은 서열 내에서 전달된 다수의 펄스를 포함할 수 있되, 다수의 펄수 중 각각의 펄스는 임피던스를 측정하는 하나의 중성 전극과 함께 적어도 2개의 활성 전극에 의해 전달되고, 다수의 펄스 중 후속하는 펄스는 임피던스를 측정하는 하나의 중성 전극과 함께 적어도 2개의 활성 전극 중 상이한 하나에 의해 전달된다.

[0142] 피드백 메커니즘은 하드웨어 또는 소프트웨어에 의해 수행될 수 있다. 피드백 메커니즘은 유사체 폐쇄-루프 회로에 의해 수행될 수 있다. 피드백은 50 μs, 20 μs, 10 μs 또는 1 μs마다 일어날 수 있지만, 바람직하게는 실시간 피드백 또는 즉각적이다(즉, 반응시간 결정을 위해 이용가능한 기법에 의해 결정되는 바와 같이 실질적으로 즉각적이다). 중성 전극은 원하는 조직 내 임피던스를 측정할 수 있고, 피드백 메커니즘에 임피던스를 전

달하며, 피드백 메커니즘은 임피던스에 반응하고, 프리셋 전류와 유사한 값에서 일정한 전류를 유지하도록 에너지 펄스를 조정한다. 피드백 메커니즘은 에너지 펄스의 전달 동안 지속적으로 및 즉각적으로 일정한 전류를 유지할 수 있다.

[0143] 본 발명의 DNA 백신 전달을 용이하게 할 수 있는 전기천공 장치 및 전기천공 방법의 예는 Draghia-Akli 등에 의한 미국 특허 제7,245,963호, Smith 등에 의해 제출된 미국 특허 공개 제2005/0052630호에 기재된 것을 포함하며, 이것의 내용은 본 명세서에 그것의 전문이 참조로서 포함된다. DNA 백신의 전달을 용이하게 할 수 있는 다른 전기천공 장치 및 전기천공 방법은 2007년 10월 17일 출원된 공동계류 중이고 공유된 미국 특허 출원 제11/874072호에서 제공되는 것을 포함하며, 이는 2006년 10월 17일 출원된 미국가특허 출원 제60/852,149호 및 2007년 10월 10일 출원된 제60/978,982호에 대해 35 USC 119(e)하에 우선권을 주장하고, 이들 모두는 본 명세서에 전문이 포함된다.

[0144] Draghia-Akli 등에 의한 미국 특허 제7,245,963호는 신체 또는 식물 내 선택된 조직의 세포 내로 생체분자의 도입을 용이하게 하기 위한 모듈 전극 시스템 및 그것의 용도를 기재한다. 모듈 전극 시스템은 다수의 바늘 전극; 피하주사기 바늘; 프로그램가능한 일정한-전류의 펄스 제어기로부터 다수의 바늘 전극까지 전도성 연결을 제공하는 전기적 커넥터; 및 전원을 포함할 수 있다. 오퍼레이터는 지지 구조 상에 장착된 다수의 바늘 전극을 붙잡을 수 있고, 신체 또는 식물 내 선택된 조직 내로 그것들을 단단하게 삽입할 수 있다. 그 다음에 생체분자는 선택된 조직 내로 피하주사기 바늘을 통해 전달된다. 프로그램가능한 일정한-전류 펄스 제어기는 활성화되며, 일정한-전류 전기적 펄스는 다수의 바늘 전극에 적용된다. 적용된 일정한-전류 전기적 펄스는 다수의 전극 사이의 세포 내로 생체분자의 도입을 용이하게 한다. 미국 특허 제7,245,963호의 전체 내용은 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0145] Smith 등에 의해 제출된 미국 특허 제2005/0052630호는 신체 또는 식물 내 선택 조직의 세포 내로 생체분자의 도입을 효과적으로 용이하게 하기 위하여 사용될 수 있는 전기천공 장치를 기재한다. 전기천공 장치는 그것의 작동이 소프트웨어 또는 펌웨어에 의해 구체화되는 전기-역학적 장치(electro-kinetic device, "EKD device")를 포함한다. EKD 장치는 사용자 제어 및 펄스 변수의 입력에 기반한 어레이 내 전극 사이의 일련의 프로그램가능한 일정한-전류 펄스를 생성하며, 전류 파형 데이터를 저장하고 획득하게 한다. 전기천공 장치는 또한 바늘 전극의 어레이, 주사 바늘을 위한 중앙 주사 채널 및 착탈식 가이드 디스크를 갖는 대체가능한 전극 디스크를 포함한다. 미국 특허 공개 제2005/0052630호의 전문은 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0146] 미국 특허 제7,245,963호 및 미국 특허 공개 제2005/0052630호에 기재된 전극 어레이 및 방법은 근육과 같은 조직뿐만 아니라 다른 조직 또는 기관 내로 깊은 침투에 적합할 수 있다. 전극에 의해 앞서 서술한 부문에서, 전극 어레이의 구성 때문에, 주사 바늘(선택의 생체분자를 전달하기 위함)은 또한 표적 기관 내로 완전하게 삽입되고, 주사는 표적 조직에 수직으로 투여된다. 미국 특허 제7,245,963호 및 미국 특허 공개 제2005/005263호에 기재된 전극은 바람직하게는 20 ㎜ 길이 및 21 게이지이다.

[0147] 추가적으로, 전기천공 장치 및 이것의 용도를 포함하는 일부 실시형태에서, 다음의 특허에 기재된 것인 전기천공 장치가 고려된다: 1993년 12월 28일 발행된 미국 특허 제5,273,525호, 2000년 8월 29일 발행된 미국 특허 제6,110,161호, 2001년 7월 17일 발행된 제6,261,281호, 및 2005년 10월 25일 발행된 제6,958,060호, 및 2005년 9월 6일 발행된 미국 특허 제6,939,862호. 더 나아가, 해당 내용을 다루는 특허는 2004년 2월 24일 발행된 미국 특허 제6,697,669호(이는 다양한 장치 중 어떤 것을 사용하는 DNA의 전달에 관한 것임)에서 제공되며, 2008년 2월 5일 발행된 DNA의 주사 방법에 대해 묘사한 미국 특허 제7,328,064호가 본 명세서에서 고려된다. 상기-특허는 그것의 전문이 참조로서 포함된다. 본 명세서에 기재된 암 항원과 함께 사용되는 전기천공 장치의 다른 실시형태는 Elgen EP 장치이다(펜실베니아주 블루벨에 소재한 Inovio Pharmaceuticals, Inc.).

[0148] **d. 백신 제조방법**

[0149] 본 명세서에서 논의된 DNA 백신을 포함하는 DNA 플라스미드의 제조 방법이 본 명세서에 제공된다. 포유류 발현 플라스미드 내로 최종 서브클로닝 단계 후 DNA 플라스미드는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 대규모 발현 탱크 내 세포 배양물을 접종할 수 있다.

[0150] 본 발명의 EP 장치와 함께 사용을 위한 DNA 플라스미드는 공지된 장치 및 기법의 조합을 사용하여 조제되거나 또는 제조될 수 있지만, 바람직하게는 그것들은 허가된, 공동 계류 중인 2007년 5월 23일 출원된 미국 가특허출원 제60/939,792호에서 기재된 최적화된 플라스미드 제조 기법을 사용하여 제조된다. 일부 예에서, 이들 연구에 사용된 DNA 플라스미드는 10 ㎎/㎖ 이상의 농도로 조제될 수 있다. 제조 기법은 또한 허가된, 공동 계류 중인

2007년 7월 3일 발행된 미국 특허 7,238,522호에 기재된 것을 포함하여 미국 제60/939792호에 기재된 것에 추가로 당업자에게 보통 공지된 다양한 장치 및 프로토콜을 포함하거나 또는 받아들인다. 상기 언급된 출원 및 특허인 미국 제60/939,792호 및 미국 특허 제7,238,522호는 각각 본 명세서에 그것의 전문이 참조로서 포함된다.

[0151] **실시예**

[0152] 본 발명은 다음의 실시예에서 추가로 도시된다. 이들 실시예는 본 발명의 바람직한 실시형태를 나타내지만, 단지 예시의 방법에 의해 제공된다는 것이 이해되어야 한다. 상기 논의 및 이들 실시예로부터, 당업자는 본 발명의 필수적인 특징을 확인할 수 있으며, 이것의 정신 및 범주로부터 벗어나지 않고, 본 발명의 다양한 변화 및 변형을 다양한 어구 및 조건에 대해 적합하게 만들 수 있다. 따라서, 본 명세서에 나타내고 기재된 것에 추가로 본 발명의 다양한 변형은 앞서 언급한 기재로부터 당업자에게 명백하게 될 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부되는 특허청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

[0153] **실시예 1**

[0154] PSA 및 PSMA에 대한 공통 면역원을 문헌[Laddy, D.J., Yan, J., Corbitt, N., Kobasa, D., Kobinger, G.P., Weiner, D.B. (2007). Immunogenicity of novel consensus-based DNA vaccine against avian influenza. Vaccine. 25,2984-2989, and Laddy, D.J., Yan, J., Kutzler, M., Kobasa, D., Kobinger, G.P., Khan, A.S., Greenhouse, J., Sardesai, N.Y., Draghia-Akli, R., Weiner, D.B. (2008). Heterosubtypic Protection against Pathogenic Human and Avian Influenza Viruses via In Vivo Electroporation of Synthetic Consensus DNA Antigens. PLoS ONE. 3,e2517]에서 이미 기재된 바와 같은 GenBank 데이터베이스에서 입수가능한 전장 인간 및 마카크(macaque) 서열로부터 설계하였다.

[0155] 공통 항원 서열을 GeneScript(뉴저지주 피츠카타웨이에 소재)에 의해 합성하였다. HA 태그를 항원 서열의 C-말단에 포함시켰다. 인간에서 mRNA 안정성 및 코돈 사용빈도(codon usage)에 대해 항원 서열을 최적화하였다. 최종 서열을 pVAX1 벡터(캘리포니아주 칼스베드에 소재한 Invitrogen)의 BamHI 및 XhoI 부위 내에 클로닝시켰다.

[0156] 공통 PSA 항원 1(서열번호 2)을 만들었다. 261개 아미노산을 포함하는 이 서열을 표 1에서 제시한 PSA 서열의 각각과 비교하였다. 사용한 PSA 서열은 2개의 인간 서열, 마카카 파스시쿨라리스 유래 서열 및 마카카 뮬라타 유래 서열을 포함한다. 표 1은 공통 PSA 항원 1(서열번호 2)과 비교하여 사용한 각 서열에 대해 서열번호 및 등록 번호를 포함한다.

표 1

[0157]

서열번호	종 및 단백질	등록번호	아미노산의 수	서열번호 2에 대한 상동성 %
17	*호모 사피엔스* PSA iso1	NP001639.1	261	91
18	*호모 사피엔스* PSA	gbAAA60193.1	262	91
19	*마카카 파스시쿨라리스* KLK3	Q6DT45.1	261	95
20	*마카카 뮬라타* PSA	NP001036241.1 p	261	96

[0158] 호모 사피엔스(서열번호 17 및 서열번호 18), 마카카 뮬라타(서열번호 20) 및 마카카 파스시쿨라리스(서열번호 19) PSA 서열의 다중 서열 정렬을 공통 PSA 항원 1(서열번호 2)에 의해 만들었다. KLK3(칼리크레인 3)은 PSA를 암호화하는 유전자이며, PSA와 함께 가명이다. PSA 항원 1은 호모 사피엔스에 대해 91% 상동성이고, 마카카 뮬라타에 대해 96% 상동성이며, 마카카 파스시쿨라리스 전장 PSA 단백질 서열에 대해 95% 상동성이다.

[0159] **실시예 2**

[0160] 공통 PSA 항원 2(서열번호 4)를 만들었다. IgE 리더 서열을 포함하는 279개 아미노산을 포함하는 이 서열을 표 2에 제시하는 PSA 서열의 각각과 비교하였다. 사용한 PSA 서열은 2개의 인간 서열, 마카카 파스시쿨라리스 유래 서열 및 마카카 뮬라타 유래 서열을 포함한다. 표 2는 공통 PSA 항원 2(서열번호 4)와 비교하여 사용한 각 서열에 대해 서열번호 및 등록 번호를 포함한다.

표 2

[0161]

서열번호	종 및 단백질	등록 번호	아미노산의 수	서열번호 4에 대한 상동성%
17	*호모 사피엔스* PSA iso1	NP001639.1	261	91

18	*호모 사피엔스* PSA	gbAAA60193.1	262	90
19	*마카카 파스시쿨라리스* KLK3	Q6DT45.1	261	95
21	마카카 뮬라타 PSA	AAZ82258.1	244	95

[0162] 호모 사피엔스(서열번호 17 및 서열번호 18), 마카카 뮬라타(서열번호 21) 및 마카카 파스시쿨라리스(서열번호 19) PSA 서열의 다중 서열 정렬을 공통 PSA 항원 1(서열번호 4)에 의해 만들었다. KLK3(칼리크레인 3)은 PSA를 암호화하는 유전자이며, PSA와 함께 가명이다. PSA 항원 1은 호모 사피엔스에 대해 90 내지 91% 상동성이고, 마카카 파스시쿨라리스 전장 PSA 단백질 서열에 대해 95% 상동성이며, 마카카 파스시쿨라리스 부분적 PSA 단백질 서열에 대해 95% 상동성이다.

[0163] **실시예 3**

[0164] 공통 PSMA 항원 1(서열번호 6)을 만들었다. 750개 아미노산을 포함하는 이 서열을 표 3에서 제시하는 PSMA 서열의 각각과 비교하였다. 사용한 PSMA 서열은 2개의 인간 서열, 마카카 뮬라타 유래 서열을 포함한다. 표 3은 공통 PSMA 항원 1(서열번호 6)과 비교하여 사용한 각 서열에 대해 서열번호 및 등록 번호를 포함한다.

표 3

[0165]

서열번호	종 및 단백질	등록 번호	아미노산의 수	서열번호 6에 대한 상동성%
22	*호모 사피엔스* PSMA GCPII_iso1	NP_004467.1	750	96
23	*호모 사피엔스* PSMA	AAC83972.1	749	96
24	*마카카 뮬라타* GCPII iso1	XP_001096141.2	735	94

[0166] 호모 사피엔스, 마카카 뮬라타 PSMA 서열의 다중 서열 정렬을 공통 PSMA 항원 1에 의해 만들었다. PSMA 항원 1 공통 서열(서열번호 6)은 호모 사피엔스 PSMA(서열번호 22 및 서열번호 23)에 대해 96% 상동성이고, 마카카 뮬라타 전장 PSMA 단백질 서열(서열번호 24)에 대해 94% 상동성이다.

[0167] **실시예 4**

[0168] 공통 PSMA 항원 2(서열번호 8)를 만들었다. IgE 리더 서열을 포함하는 766개 아미노산을 포함하는 이 서열을 표 4에서 제시하는 PSMA 서열의 각각과 비교하였다. 사용한 PSMA 서열은 2개의 인간 서열, 마카카 뮬라타 유래 서열을 포함한다. 표 4는 공통 PSMA 항원 2(서열번호 8)와 비교하여 사용한 각 서열에 대해 서열번호 및 등록 번호를 포함한다.

표 4

[0169]

서열번호	종 및 단백질	등록 번호	아미노산의 수	서열번호 8에 대한 상동성%
22	*호모 사피엔스* PSMA GCPII_iso1	NP_004467.1	750	96
23	*호모 사피엔스* PSMA	AAC83972.1	749	96
24	*마카카 뮬라타* GCPII iso1	XP_001096141.2	735	94
25	*마카카 뮬라타* GCPII iso2	XP_002799784.1	704	94

[0170] 호모 사피엔스(서열번호 22 및 서열번호 23), 마카카 뮬라타 PSMA 서열(서열번호 24 및 서열번호 25)의 다중 서열 정렬을 PSMA 항원 2에 의해 만들었다. PSMA 항원 2 공통 서열(서열번호 8)은 호모 사피엔스 PSMA 단백질 서열에 대해 96% 상동성이고, 마카카 뮬라타 PSMA 단백질 서열에 대해 94% 상동성이다.

[0171] **실시예 5**

[0172] 공통 STEAP 항원 1(서열번호 10)을 만들었다. 339개 아미노산을 포함하는 이 서열을 표 5에서 제시하는 STEAP 서열의 각각과 비교하였다. 사용한 STEAP 서열은 2개의 전장 인간 서열, 마카카 뮬라타 유래 전장 서열 및 2개의 더 짧은 인간 서열을 포함한다. 표 5는 공통 STEAP 항원 1(서열번호 10)과 비교하여 사용한 각 서열에 대해 서열번호 및 등록 번호를 포함한다.

표 5

[0173]

서열번호	종 및 단백질	등록 번호	아미노산의 수	서열번호 10에 대한 상동성%
26	*호모 사피엔스* STEAP1	NP_036581.1	339	99
27	*호모 사피엔스* STEAP1	Gb_EAL24167.1	339	99
28	*마카카 뮬라타* STEAP1	XP_001103605.1	339	98
29	*호모 사피엔스* STEAP1 CRA b	EAW93751.1	259	94
30	*호모 사피엔스* STEAP1 아이소폼	EAW93749.1	258	94

[0174] 호모 사피엔스 및 마카카 뮬라타 STEAP 서열의 다중 서열 정렬을 STEAP 항원 1에 의해 만들었다. STEAP 항원 1 공통 서열(서열번호 10)은 인간 전장 아이소폼(isoform)(서열번호 26 및 서열번호 27)에 대해 99% 상동성, 더 짧은 호모 사피엔스 아이소폼(서열번호 29 및 서열번호 30)에 대해 94% 상동성 및 마카카 뮬라타 전장 STEAP1 단백질 서열(서열번호 28)에 대해 94% 상동성이다.

[0175] **실시예 6**

[0176] 공통 STEAP 항원 2(서열번호 12)를 만들었다. 356개 아미노산을 포함하는 이 서열을 표 6에서 제시하는 STEAP 서열의 각각과 비교하였다. 사용한 STEAP 서열은 2개의 전장 인간 서열, 마카카 뮬라타 유래 전장 서열 및 2개의 더 짧은 인간 서열을 포함한다. 표 6은 공통 STEAP 항원 2(서열번호 12)와 비교하여 사용한 각 서열에 대해 서열번호 및 등록 번호를 포함한다.

표 6

[0177]

서열번호	종 및 단백질	등록 번호	아미노산의 수	서열번호 12에 대한 상동성%
26	*호모 사피엔스* STEAP1	NP_036581.1	339	94
27	*호모 사피엔스* STEAP1	Gb_EAL24167.1	339	94
28	*마카카 뮬라타* STEAP1	XP_001103605.1	339	94
29	*호모 사피엔스* STEAP1 CRA b	EAW93751.1	259	88
30	*호모 사피엔스* STEAP1 아이소폼	EAW93749.1	258	88

[0178] 호모 사피엔스 및 마카카 뮬라타 STEAP1 서열의 다중 서열 정렬을 공통 STEAP1 항원 2에 의해 만들었다. STEAP1 항원 2 공통 서열(서열번호 12)은 인간 전장 아이소폼(서열번호 26 및 서열번호 27)에 대해 94% 상동성, 더 짧은 호모 사피엔스 아이소폼(서열번호 29 및 서열번호 30)에 대해 88% 상동성 및 마카카 뮬라타 전장 STEAP1 단백질 서열(서열번호 28)에 대해 94% 상동성이다.

[0179] **실시예 7**

[0180] 공통 PSCA 항원(서열번호 14)을 만들었다. 131개 아미노산을 포함하며, IgE 리더 서열을 포함하는 이 서열을 표 7에서 제시하는 PSCA 서열과 비교하였다. 사용한 PSCA 서열은 전장 인간 서열이었다. 표 7은 공통 PSCA 항원(서열번호 14)과 비교하여 사용한 서열에 대해 서열번호 및 등록 번호를 포함한다.

표 7

[0181]

서열번호	종 및 단백질	등록 번호	아미노산의 수	서열번호 14에 대한 상동성%
31	*호모 사피엔스* PSCA	NP_005663.2	114	87

[0182] 호모 사피엔스 PSCA 서열(서열번호 31)의 다중 서열 정렬을 공통 PSCA 항원(서열번호 14)에 의해 만들었다. PSCA 항원 공통 서열은 전장 호모 사피엔스 PSCA에 대해 87% 상동성이다.

[0183] **실시예 8**

[0184] PSA 및 PSMA 항원의 발현을 확인하기 위해 시험관내 번역을 수행하였다. TNT(등록상표) 속성 결합 전사/번역 시스템(Quick Coupled Transcription/Translation System) 및 35S-메티오닌(Promega)을 사용하였다. pVAX 벡터

단독(음성 대조군) 또는 PSA 또는 PSMA 항원 삽입물 및 35S-메티오닌을 갖는 pVAX 백본을 제조업자의 설명서에 따라서 반응 혼합물에 첨가하였다. 30℃에서 2시간 동안 반응을 수행하였다. 표지한 단백질을 4℃에서 방사선면역 침강 분석(radioimmunoprecipitation assay, RIPA) 완충제 중에서 밤새 교반에 의해 항-HA 친화도 겔(미국 미조리주 세인트루이스에 소재한 Sigma)과 함께 면역침강시켰다. 면역침강시킨 단백질을 후속하여 고정시키고 건조시킨 SDS-PAGE 겔 상에서 전기영동시켰다. 35S-표지된 단백질의 발현을 자기방사법(autoradiography)에 의해 검출하였다. 결과를 도 1에 나타낸다.

[0185] **실시예 9**

[0186] PSA 및 PSMA 항원의 세포 면역원성을 인터페론-감마 ELISpot에 의해 결정하였다.

[0187] 암컷 4 내지 6-주령 BALB/c 마우스를 Jackson Laboratories(메인주 바 하버에 소재)로부터 구입하였다. 모든 동물을 유니버시티 오브 펜실베니아(University of Pennsylvania)에서 온도-제어된, 명-주기 시설에 수용하였다. 국립보건원(National Institutes of Health) 및 유니버시티 오브 펜실베니아 동물실험 윤리위원회(University of Pennsylvania Institutional Care and Use Committee)의 가이드라인에 따라 동물 관리를 수행하였다.

[0188] 세포 면역원성 연구를 위해, 각 항원의 10 또는 20 ㎍을 근육내 주사 다음에 CELLECTRA(등록상표) 적응 정전류 장치(펜실베니아주 블루벨에 소재한 Inovio Pharmaceuticals, Inc.)를 사용하는 전기천공법에 의해 Balb/c 마우스의 전경골근(tibialis anterior)에 전달하였다. 마우스(그룹 당 n=5)는 제0주 및 제2주에 2회 면역화를 수용하였다. 2개의 0.1 Amp 정전류 구형파(square-wave) 펄스를 26-게이지 고체 스테인레스 스틸 전극으로 이루어진 삼각형 3-전극 어레이를 통해 전달하였다. 각 펄스는 펄스 간 1초 지연에 의해 길이로 52 밀리 초였다. 마우스는 2주 떨어져서 투여한 전체 2회 면역화를 수용하였다. 세포 및 체액성 면역 반응의 분석에 대한 제2 면역화 1주 후에 마우스를 인도적으로 희생시켰다.

[0189] 최종 면역화 1주 후(제5주)에 세포 및 반응을 평가하였다. ELISpot 분석을 사용하여 IFNγ의 항원-특이적 분비를 결정하였다. 마우스 IFNγ 포획 항체(미네소타주 미네아폴리스에 소재한 R&D Systems)를 사용하여 4℃에서 밤새 넓적-바닥 이모빌론(Immobilon)-P 플레이트(매사추세츠주 빌러리카에 소재한 Millipore)를 코팅하였다. 비장세포를 무균상태로 분리시켰고, R10 배지(10% 소태아 혈청, 1% 항생제-항진균제 및 0.1% 2-머캅토에탄올로 보충한 로즈웰 파크 메모리얼 인스티튜트 배지 1640(Rosewell Park Memorial Institute medium 1640))내에서 재현탁시켰다. 면역화시킨 마우스로부터의 2×10^5개 비장세포를 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였고, R10(음성 대조군), 콘카나발린 A(양성 대조군)(미조리주 세인트 루이스에 소재한 Sigma) 또는 항원-특이적 펩타이드 풀의 존재에서 37℃, 5% CO2에서 밤새 자극하였다. 다음 날, 마우스 IFNγ 검출 항체(미네소타주 미네아폴리스에 소재한 R&D Systems)를 4℃에서 밤새 인큐베이션시킨 플레이트에 첨가하였다. 다음 날, 스트렙타비딘-ALP(스웨덴에 소재한 MabTech)를 2시간 동안 플레이트에 첨가하였고, 항원-특이적 스팟을 BCIP/NPT 기질(스웨덴에 소재한 MabTech)로 시각화하였다. PSA 및 PSMA 펩타이드는 공통 면역원의 전체 길이를 확장시키며, HA 태그 또는 리더 서열을 포함하지 않고, 11개의 아미노산만큼 중복되는 15-량체 펩타이드이었고, GenScript(뉴저지주 피츠카타웨이에 소재)에 의해 합성하였다. 각 펩타이드에 대해 1.0 ㎍/㎖의 최종 농도에서 PSA 및 PSMA 펩타이드를 사용하였다. IFNγ ELISpot을 사용하여 마지막 면역화 1주일 후에 항원-특이적 세포 반응을 평가하였다. PSA에 대해, IFNγ 반응은 10 ㎍(772.2 +/- 138. 2 SFU) 및 20 ㎍(771.1 +/- 155.2 SFU) 백신 용량에 대하여 유사하였다(도 2A). 대조적으로, 10 ㎍의 백신(1047.2 +/- 160.7 SFU)과 비교하여 20 마이크로그램의 백신(1585.0 +/- 194.0 SFU)에 의한 PSMA-특이적 FNγ 반응에서 용량-의존적 증가가 있었다(도 2B). 나이브 마우스에서 PSA 또는 PSMA 반응에 대해 최소 배경을 관찰하였다.

[0190] **실시예 10**

[0191] *IFNγ, IL-2 및 TNFα의 백신-유도된 CD4+ 및 CD8+ T 세포 생성*

[0192] PSA 및 PSMA 백신의 공동 전달을 위해 유세포 분석에 의해 세포의 면역원성을 추가로 특성규명하였다. IFNγ, IL-2 및 TNFα의 항원-특이적 CD4+ 및 CD8+ T 세포 생성을 전체 백신-특이적 반응 및 전체 백신-특이적 반응의 PSA 및 PSMA 성분에 대해 결정하였다(n=5).

[0193] 또한 세포내 사이토카인 염색 및 제조업자의 설명서에 따라 CytoFix/CytoPerm 키트(캘리포니아주 샌디에고에 소재한 BD Biosciences)를 사용하는 유세포 분석에 의해 세포의 면역 반응을 결정하였다. 면역화시킨 마우스로부터 채취한 비장세포를 PBS로 세척한 다음, 107개 세포/㎖의 최종 농도로 R10 배지 내에서 재현탁시켰다. 세포를 100㎕의 부피로 96-웰 둥근 바닥 플라스크 내에 씨딩하였고, 추가 100㎕의 R10 배지(음성 대조군), 항원-특이적 펩타이드 풀을 함유하는 배지 또는 포볼 미리스테이트 아세테이트(phorbol myristate acetate, PMA, 10 ng/㎖)

및 이노마이신(250 ng/㎖; 양성 대조군)(미조리주 세인트 루이스에 소재한 Sigma)을 함유하는 배지를 첨가하였으며, 플레이트를 37℃, 5% CO2에서 6시간 동안 인큐베이션시켰다. 모든 자극 배지는 골지플러그(GolgiPlug) 및 골지스탑(GolgiStop)(캘리포니아주 샌디에고에 소재한 BD Biosciences)의 각각 1 ㎍/㎕를 함유하였다. 인큐베이션 기간의 마지막에 플레이트를 스핀 다운(spun down)시켰고, PBS로 2회 세척하였다. 그 다음에 세포를 4℃에서 30분 동안 생존도(LIVE/DEAD Violet Viability Dye, 캘리포니아주 칼스베드에 소재한 Invitrogen)에 대해 보라색 염료로 염색하였다. PBS로 상기와 같이 세척한 후, 세포를 4℃에서 항-CD4 PerCPCy5.5 및 항-CD8 APC로 30분 동안 외부에서 염색한 후, 고정 및 침강시켰다. 항-CD3 PE-Cy5, 항-IL-2 PE, 항-IFNγ AlexaFluor-700 및 항-TNFα FITC(캘리포니아주 샌디에고에 소재한 BD Biosciences)를 첨가하였고, 4℃에서 30분 동안 다시 인큐베이션시켰다. 세포에 PBS로 최종 세척을 제공하였고, 1% PFA 중에서 고정시켰다.

[0194] PSA 및 PSMA 백신의 공동전달은 IFNγ, IL-2 및 TNFα의 강한 CD4+ 분비를 유도하였다. PSA-특이적(0.21%) 및 PSMA-특이적(0.24%) IFNγ 생성 CD4+ T 세포의 백분율은 전체 백신-특이적 CD4+ T 세포 IFNγ 반응(0.44%)에 대해 동일하게 기여하였다(도 3A). IL-2(1.08%)를 생성하는 PSMA-특이적 CD4+ T 세포는 백신-특이적 IL-2(1.40%)를 생성하는 CD4+ T 세포의 전체 백분율의 대다수를 포함하였다(도 3B). PSA(0.31%) 및 PSMA(0.29%) 유도된 TNFα의 CD4+ T 세포 생성 백분율은 전체 백신-특이적 반응(0.60%)에 동일하게 기여하였다(도 3C). 전반적으로, 대다수의 백신-특이적 CD4+ T 세포 IL-2 생성을 유도하는 PSMA를 제외하고, CD4+ T 세포 반응은 PSA와 PSMA 사이에 잘 균형을 이루었다.

[0195] 백신은 IFNγ 및 IL-2의 강한 항원-특이적 CD8+ T 세포 생성 및 보다 적게 TNFα를 유도하였다. PSA(0.70%)와 PSMA(0.67%)는 둘 다 강한 CD8+ T 세포 IFNγ 생성을 유도하였다. 사실, IFNγ의 백신-특이적 CD8+ T 세포 분비는 전체 CD8+ T 세포 집단의 1.37%를 포함하였다(도 4A). 또한 백신은 강한 CD8+ T 세포 IL-2 반응(1.54%)을 유도하였다. CD4+ T 세포 IL-2 반응과 유사하게, IL-2를 분비하는 PSMA-특이적(1.06%) CD8+ T 세포의 백분율은 PSA-특이적(0.47%)보다 대략 2-배였다(도 4B). TNFα(0.11%)의 백신-특이적 CD8+ T 세포 생성의 전체 백분율은 백신의 PSA 성분에 반응한다(도 4C). 요약하면, 높은 백분율의 IFNγ 및 IL-2의 백신-특이적 CD8+ T 세포 생성이 있었다. CD4+ T 세포 반응과 유사하게, IFNγ 생성은 PSA와 PSMA 사이에 동일하게 균형을 이루었고, IL-2 PSMA-특이적 반응의 규모는 PSA-특이적 반응의 규모보다 더 컸다.

[0196] **실시예 11**

[0197] PSA-특이적 IgG 혈청전환

[0198] 항체 반응은 종양 면역치료에서 중요한 역할을 할 수 있다. 따라서, 본 발명자들은 다음에 단백질 표적 이용가능성에 기반하여 PSA 항원에 대한 면역 반응의 이런 변수를 시험하였다.

[0199] PSA-특이적 혈청 항체 역가를 결정하기 위하여, 96-웰 Nunc-Immuno MaxiSorp 플레이트(뉴욕주 로체스터에 소재한 Nunc)를 4℃에서 밤새 PBS 중에서 희석시킨 재조합 PSA 단백질(매사추세츠주 액톤에 소재한 Fitzgerald Industries)의 1 ㎍/웰로 코팅하였다. 플레이트를 PBS, 0.05% 트윈 20(Tween 20)(PBST)으로 세척하였고, 10% BSA/PBST로 실온에서 1시간 동안 차단시켰으며, 실온에서 1시간 동안 면역화된 또는 나이브 동물로부터의 혈청의 단계 희석과 함께 인큐베이션시켰다. 그 다음에 플레이트를 PBST로 3회 세척하였고, 염소 항-마우스 IgG(캘리포니아주 산타 크루즈에 소재한 Santa Cruz)를 PBST 중에서 1:5,000의 희석으로 첨가하였다. 결합시킨 효소를 SigmaFAST O-페닐렌다이아민 다이하이드로클로라이드(OPD; 미조리주 세인트루이스에 소재한 Sigma-Aldrich)에 의해 검출하였고, 광학밀도를 도 5B에서 도시하는 바와 같은 Biotek(버몬트주 위누스키에 소재) 플레이트 판독기 상의 450㎚에서 결정하였다. 앞서 기재한 바와 같이 종말점 역가를 결정하였다(Frey, A. et al. 1998). 간략하게, 스튜던트 t-분포를 사용하여 상부 예측 제한을 계산하였다. 상부 예측 제한을 정하는 수학식은 음성 대조군의 수(n=5) 및 신뢰수준(95%)을 기준으로 한 인자를 표준 편차에 곱함으로써 표현한다. 종말점 역가는 상부 예측 제한 초과의 최종 희석의 역수로서 보고하였다.

[0200] 강한 세포-매개 면역성을 부여하는 것에 더하여, PSA 백신은 또한 강한 항원-특이적 체액성 반응을 유도하였다. 항체 역가는 최종 면역화 1주 후 마우스로부터 분리된 혈청에서 ELISA에 의해 결정하였다(n=5). 백신은 4,427(1581 내지 15,811의 범위)의 평균 PSA-특이적 항체 종말점 역가를 유도하였다(도 5A). 이들 반응의 지속성은 마찬가지로 중요할 수 있다.

[0201] **실시예 12**

[0202] GenBank에서 입수가능한 전립선 특이적 항원 아미노산 서열은 다음을 포함한다: gb_EAW71923.1_호모 사피엔스_klk3_CRAb;

[0203] _001639.1_호모 사피엔스_PSA_iso1_프레프로단백질;

[0204] gb_AAA59995.1_호모 사피엔스_PSA_전구체; gb_AAA60193.1_호모 사피엔스_PSA;

[0205] gb_EAW71933.1_호모 사피엔스_klk3_CRA_1;

[0206] NP_001025218.1_호모 사피엔스_PSA_iso3_프레프로단백질; gb_CAD54617.1_호모 사피엔스_PSA;

[0207] gb_CAD30844.1_호모 사피엔스_PSA; gb_AAA59996.1_호모 사피엔스_PSA_전구체;

[0208] gb_AAD14185.1_호모 사피엔스_PSA; Q6DT45.1_마카카 파스시쿨라리스_KLK3;

[0209] NP_001036241.1_마카카 뮬라타_PSA_전구체; AAZ82258.1_마카카 뮬라타_PSA;

[0210] AAZ82255.1_G.gorilla_PSA; gi|163838666|ref|NP_001106216.1| 혈장 칼리크레인[올리브개코원숭이(Papio anubis)]; gi|73746696|gb|AAZ82261.1| 전립선 특이적 항원[올리브개코원숭이];

[0211] i|73746692|gb|AAZ82259.1| 전립선 특이적 항원[파타스 원숭이(Erythrocebus patas)];

[0212] gi|73746694|gb|AAZ82260.1| 전립선 특이적 항원[콧수염 원숭이(Cercopithecus cephus)];

[0213] gi|73746682|gb|AAZ82254.1| 전립선 특이적 항원[보노보 원숭이(Pan paniscus)];

[0214] gi|73746680|gb|AAZ82253.1| 전립선 특이적 항원[긴털 침팬지(Pan troglodytes)];

[0215] gi|73746686|gb|AAZ82256.1| 전립선 특이적 항원[오랑우탄(Pongo pygmaeus)]; 및

[0216] 3746688|gb|AAZ82257.1| 전립선 특이적 항원[노란뺨긴팔원숭이(Nomascus gabriellae)].

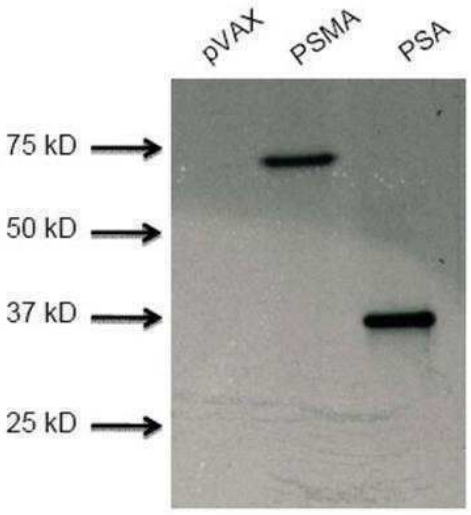
[0217] GenBank에서 입수가능한 PSMA 아미노산 서열은 다음을 포함한다: NP_004467.1_인간_GCPII_iso1; 인간_PSMA_AAC83972.1; 마카카 뮬라타_GCPII_iso1 XP_001096141.2; 및 마카카 뮬라타_GCPII_iso2_XP_002799784.1.

[0218] GenBank에서 입수가능한 STEAP 아미노산 서열은 다음을 포함한다: NP036581.1_인간_STEAP1; EAL24167.1_인간_STEAP1; XP001103605.1_마카카 뮬라타_STEAP1_iso3; EAW93751.1_인간_STEAP1_CRAb; EAW93749.1_인간_STEAP1_CRAa; XP001164838.1_침팬지(P.troglodytes)_STEAPiso2; XP002818311.1_수마트라 오랑우탄(P.abelii)_STEAP1; NP001162459.1_아누비스 개코원숭이(P.anubis)_STEAP1; NP_999470.1_돼지(S.scrofa)_STEAP1; 및 NP_081675.2_마우스(M.musculus)_STEAP1.

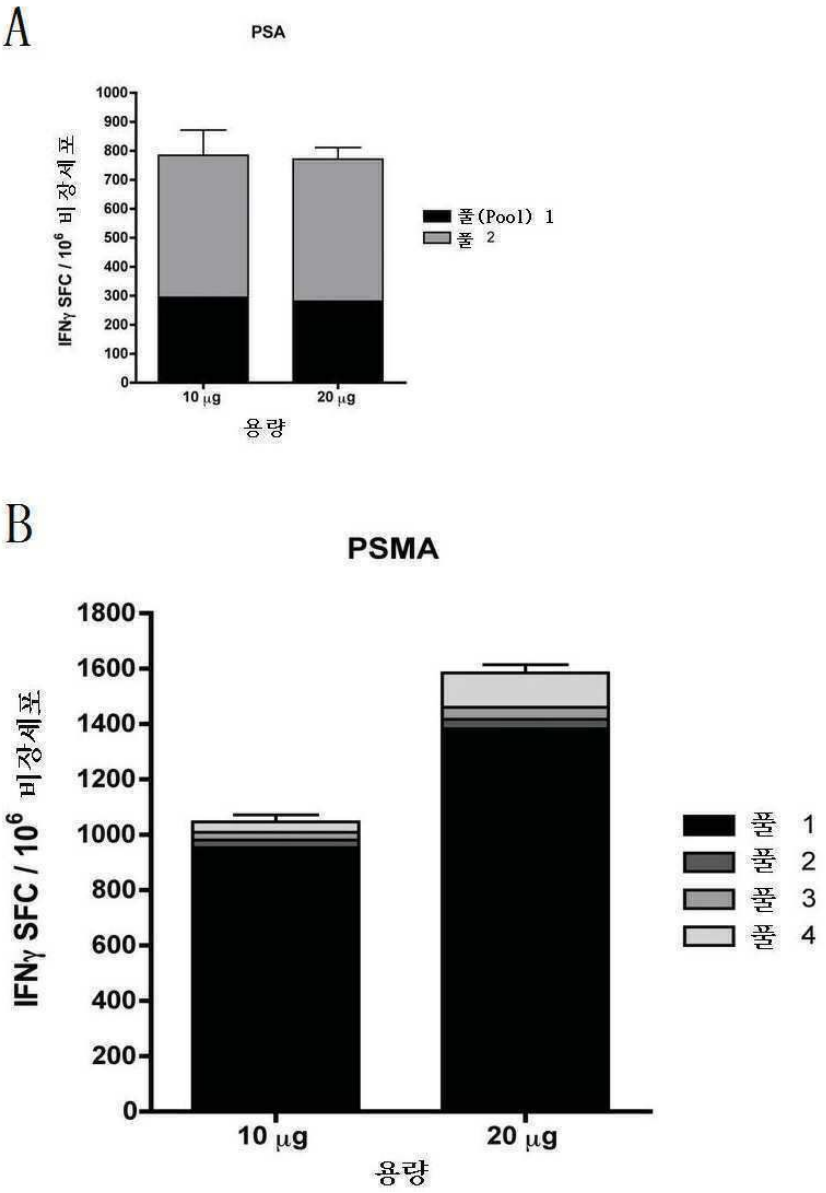
[0219] NP_005663.2_인간_PSCA는 GenBank에서 입수가능한 PSCA 아미노산 서열의 등록번호이다.

도면

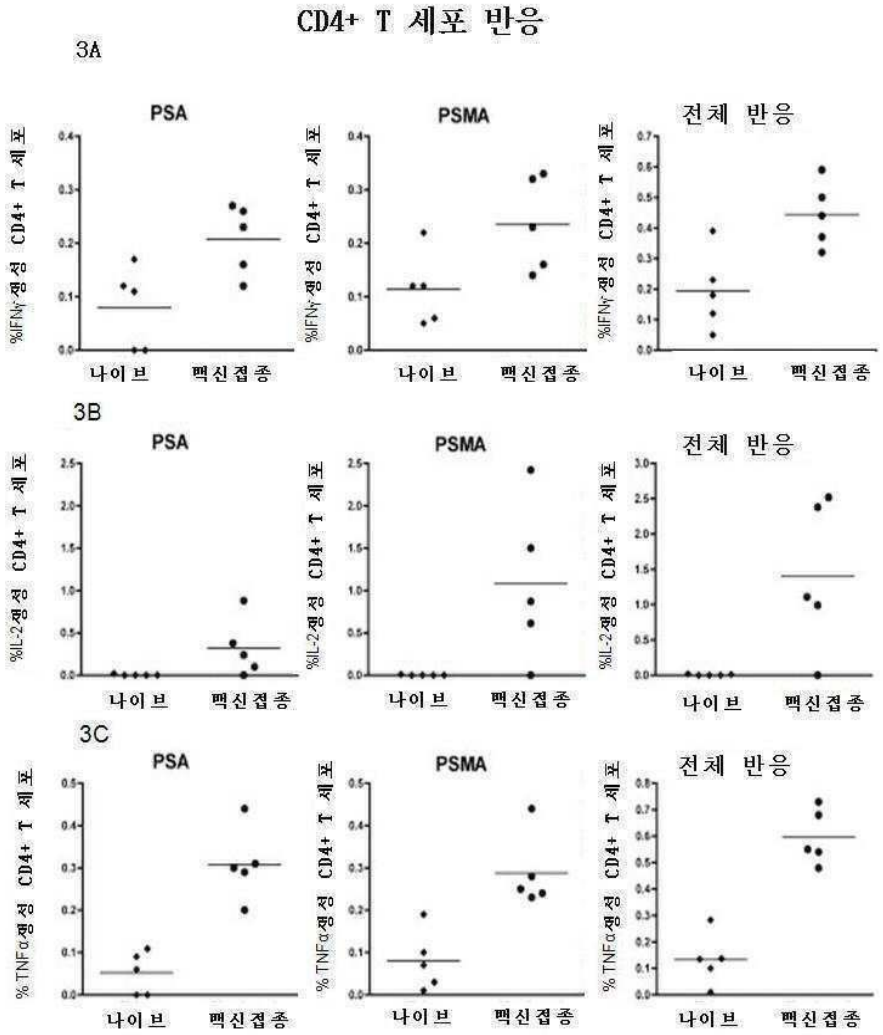
도면1



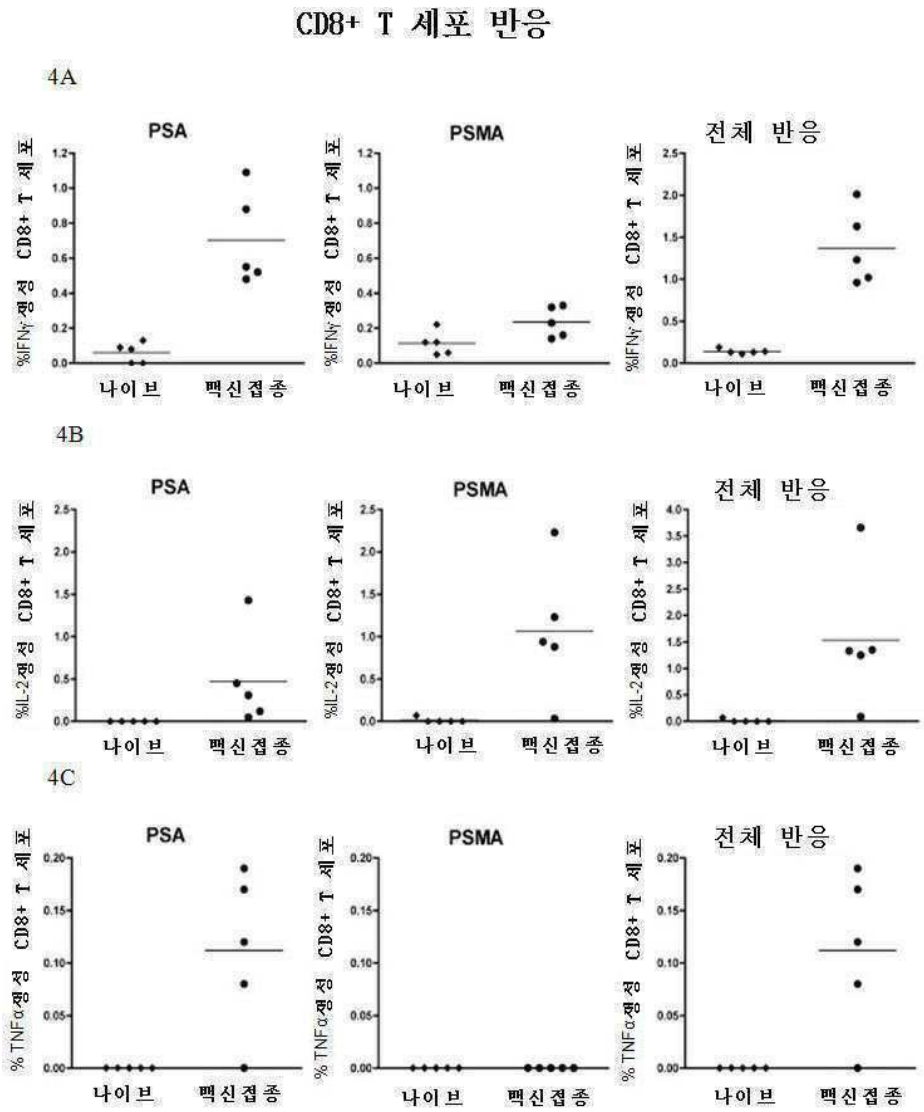
도면2


A
PSA
IFNγ SFC / 10^6 비장세포
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
10 μg
20 μg
용량
풀(Pool) 1
풀 2
B
PSMA
IFNγ SFC / 10^6 비장세포
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
10 μg
20 μg
용량
풀 1
풀 2
풀 3
풀 4

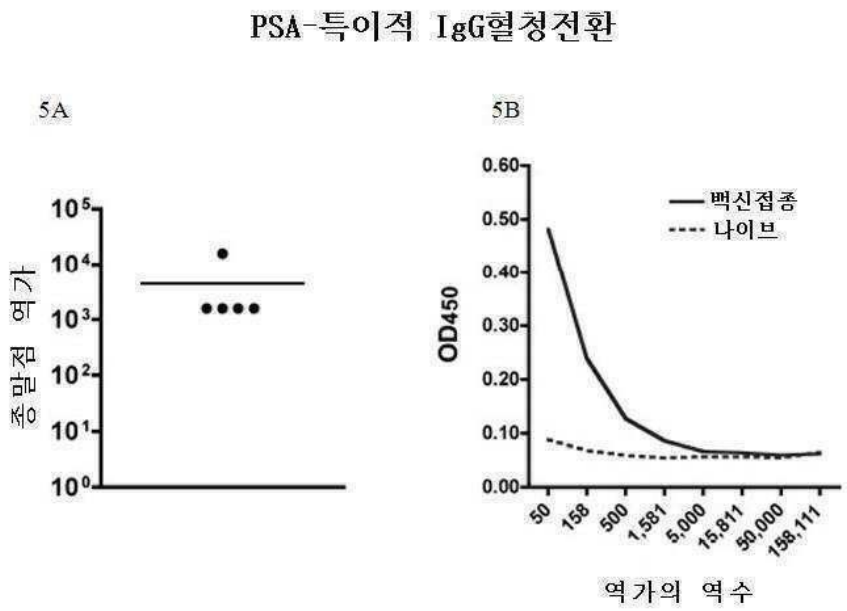
도면3


CD4+ T 세포 반응
3A
PSA
PSMA
전체 반응
%IFNγ-생성 CD4+ T 세포
나이브
펙신접종
3B
%IL-2생성 CD4+ T 세포
3C
% TNFα생성 CD4+ T 세포

도면4


CD8+ T 세포 반응
4A
PSA
PSMA
전체 반응
%IFNγ생성 CD8+ T 세포
나이브
백신접종
4B
%IL-2생성 CD8+ T 세포
4C
% TNFα생성 CD8+ T 세포

도면5



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

WEINER, David

YAN, Jian

FERRARO, Bernadette

SARDESAI, Niranjan

RAMANATHAN, Mathura

<120> CONSENSUS PROSTATE ANTIGENS, NUCLEIC ACID MOLECULE ENCODING THE SAME AND VACCINE AND USES COMPRISING THE SAME

<130> UPVG0036

<150> US 61/413,176

<151> 2010-11-12

<150> US 61/417,817

<151> 2010-11-29

<160> 32

<170> PatentIn version 3.5

<210

> 1

<211> 789

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSA antigen 1 nucleic acid consensus sequence

<400> 1

atgtgggtcc tggtggtgtt cctgactctg agcgtcacat ggatcggcgc cgctccactg 60

attctgagcc gcctggtggg cgggtgggag tgcgaaaagc actcccagcc atggcaggtg 120

ctggtcgctt ctaggggccg agcagtgtgc ggaggcgtgc tggtccaccc tcagtgggtc 180

ctgaccgcag cccattgtat ccgacagaag agcgtgattc tgctggggcg acaccagcca 240

ttctaccccg aggacacagg acaggtgttc caggtctctc acagttttcc ccatcctctg 300

tacaacatga gcctgctgaa aaacagatat ctgggacctg gcgacgatag ctcccatgat 360

ctgatgctgc tgaggctgtc cgagccagcc gaactgactg acgctgtgca ggtcctggat 420

ctgcccaccc aggagcctgc cctgggaacc acatgttatg cttcaggctg ggggagcatc 480

gaaccagagg aacatctgac tcccaagaaa ctgcagtgcg tggacctgca cctgattagt 540

aacgatgtgt gtgcacaggt ccattcacag aaggtgacaa agttcatgct gtgcgccggc 600

tcttggatgg gcggcaagtc aacttgcagc ggggactccg gcgggccact ggtgtgtgat 660

ggagtcctgc agggcatcac ctcttggggc agtcagcctt gtgccctgcc tcggagacca 720

agtctgtaca ctaaggtggt ccggtatagg aaatggattc aggacactat tgccgctaac 780

ccctgataa 789

<210> 2

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSA antigen 1 amino acid consensus sequence

<400> 2

Met Trp Val Leu Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly
1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Leu Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu
20 25 30

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala
35 40 45

Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Tyr Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe

85 90 95

Pro His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Tyr Leu Gly

100 105 110

Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu

115 120 125

Pro Ala Glu Leu Thr Asp Ala Val Gln Val Leu Asp Leu Pro Thr Gln

130 135 140

Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile

145 150 155 160

Glu Pro Glu Glu His Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu

165 170 175

His Leu Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Ser Gln Lys Val

180 185 190

Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Ser Trp Met Gly Gly Lys Ser Thr

195 200 205

Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Gly Val Leu Gln

210 215 220

Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Gln Pro Cys Ala Leu Pro Arg Arg Pro

225 230 235 240

Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val Arg Tyr Arg Lys Trp Ile Gln Asp Thr

245 250 255

Ile Ala Ala Asn Pro

260

<210> 3

<211> 840

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSA antigen 2 nucleic acid consensus sequence

<400> 3

atggactgga catggattct gttcctggtc gccgccgcaa ctcgcgtgca ttcctgggtc 60

ctggtggtgt tcctgactct gagcgtcaca tggatcggcg ccgctccact gattctgagc 120

cgcctggtgg gcgggtggga gtgcgaaaag cactcccagc catggcaggt gctggtcgct 180

tctaggggcc gagcagtgtg cggaggcgtg ctggtccacc ctcagtgggt cctgaccgca 240

gcccattgta tccgacagaa gagcgtgatt ctgctggggc gacaccagcc attctacccc 300

gaggacacag gacaggtgtt ccaggtctct cacagttttc cccatcctct gtacaacatg 360

agcctgctga aaaacagata tctgggacct ggcgacgata gctcccatga tctgatgctg 420

ctgaggctgt ccgagccagc cgaactgact gacgctgtgc aggtcctgga tctgcccacc 480

caggagcctg ccctgggaac cacatgttat gcttcaggct gggggagcat cgaaccagag 540

gaacatctga ctcccaagaa actgcagtgc gtggacctgc acctgattag taacgatgtg 600

tgtgcacagg tccattcaca gaaggtgaca aagttcatgc tgtgcgccgg ctcttggatg 660

ggcggcaagt caacttgcag cggggactcc ggcgggccac tggtgtgtga tggagtcctg 720

cagggcatca cctcttgggg cagtcagcct tgtgccctgc ctcggagacc aagtctgtac 780

actaaggtgg tccggtatag gaaatggatt caggacacta ttgccgctaa cccctgataa 840

<210> 4

<211> 278

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSA antigen 2 amino acid consensus sequence

<400> 4

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
1 5 10 15

His Ser Trp Val Leu Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile
20 25 30

Gly Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Leu Val Gly Gly Trp Glu Cys
35 40 45

Glu Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg
50 55 60

Ala Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala
65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Phe Tyr Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser

100 105 110

Phe Pro His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Tyr Leu

115 120 125

Gly Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser

130 135 140

Glu Pro Ala Glu Leu Thr Asp Ala Val Gln Val Leu Asp Leu Pro Thr

145 150 155 160

Gln Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser

165 170 175

Ile Glu Pro Glu Glu His Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp

180 185 190

Leu His Leu Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Ser Gln Lys

195 200 205

Val Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Ser Trp Met Gly Gly Lys Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Gln Pro Cys Ala Leu Pro Arg Arg

245 250 255

Pro Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val Arg Tyr Arg Lys Trp Ile Gln Asp

260 265 270

Thr Ile Ala Ala Asn Pro

275

<210> 5

<211> 2283

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSMA antigen 1 nucleic acid consensus sequence

<400> 5

atgtggaacg cactgcatga gactgattct gctgtcgcac tgggacggag accccggtgg 60

ctgtgcgctg gagcactggt gctggccggc gggggattcc tgctgggatt cctgtttggc 120

tggtttatca aaagctccag cgaggctacc aatattaccc ctaagcacaa taagaaagca 180

ttcctggatg aactgaaagc cgagaacatc aagaaattcc tgtacaactt cacaagaatt 240

ccacatctgg ctggcactga gcagaacttc cagctggcaa aacagatcca gagtcagtgg 300

aaggaatttg ggctggactc agtggagctg acccactacg atgtcctgct gtcctatcca 360

aataagactc atcccaacta catctctatc attaacgaag acggaaatga gattttcaac 420

acctctctgt ttgaaccccc tccacccggc tatgagaatg tcagtgacgt ggtccctcca 480

ttctcagcct tcagccccca ggggatgcct gagggagatc tggtgtacgt caattatgct 540

agaacagaag acttctttaa gctggagagg gatatgaaaa tcaactgttc cggcaagatc 600

gtgattgccc ggtacgggaa ggtgttcaga ggaaataagg tcaaaaacgc tcagctggcc 660

ggagctaccg gcgtgatcct gtacagcgac cccgctgatt attttgcacc tggcgtgaag 720

tcctatccag acggatggaa tctgcccggc gggggagtgc agaggggaaa catcctgaac 780

ctgaatggag ccggcgatcc tctgactcca ggataccccg ccaacgaata cgcttatcgc 840

cggggaattg cagaggccgt gggcctgcct agcatcccag tccatcccat tggctattac 900

gatgcccaga agctgctgga gaaaatgggc gggagcgctc cccctgactc tagttggaag 960

ggctccctga aagtgcctta caatgtcggg ccaggattca ctgggaactt ttctacccag 1020

aaggtgaaaa tgcacatcca tagtaccagc gaggtgacac gaatctacaa cgtcattggc 1080

accctgagag gcgccgtgga gcctgatcgc tatgtcattc tgggaggcca cagagactca 1140

tgggtgttcg ggggaatcga tccacagagc ggagcagctg tggtccatga aattgtgcgc 1200

agctttggga ccctgaagaa agagggatgg cgacccaggc gcacaatcct gttcgcatcc 1260

tgggacgccg aggaatttgg gctgctgggc agcacagaat gggccgagga aaattctcgc 1320

ctgctgcagg agcgaggggt ggcttacatc aatgcagact caagcattga aggaaactat 1380

accctgcggg tggattgcac acccctgatg tacagtctgg tctataacct gacaaaggag 1440

ctgaaatcac ctgacgaggg cttcgaaggg aaaagcctgt acgaatcctg gactgagaag 1500

agcccatccc ccgaattcag cggcatgcct aggatctcta agctgggcag tgggaacgat 1560

tttgaggtgt tctttcagcg cctgggaatt gcctctggcc gagctcggta cacaaaaaat 1620

tgggagacta acaagttctc ctcttaccca ctgtatcaca gcgtgtacga gacttatgaa 1680

ctggtcgaga aattctacga ccccactttt aagtatcatc tgaccgtggc acaggtcagg 1740

ggcgggatgg tgttcgaact ggccaatagc atcgtcctgc catttgactg tcgagattac 1800

gctgtggtcc tgcggaagta cgcagacaag atctataaca tctccatgaa gcacccccag 1860

gagatgaagg cctattctgt gagtttcgat tccctgtttt ctgccgtcaa aaatttcacc 1920

gaaatcgcta gtaagttttc agagcgcctg caggacctgg ataagtccaa tcccatcctg 1980

ctgcggatta tgaacgatca gctgatgttc ctggaaagag cctttatcga ccctctgggc 2040

ctgcctgata gaccattcta caggcacgtg atctacgcac ctagttcaca taacaagtac 2100

gccggcgagt ctttcccagg gatctatgac gctctgtttg atattgaatc aaaggtggac 2160

cccagcaaag catggggcga ggtcaagaga cagatcagca ttgcagcctt tacagtgcag 2220

gccgccgccg aaaccctgtc cgaagtcgct tacccatacg atgtccccga ttacgcatga 2280

taa 2283

<210> 6

<211> 750

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSMA antigen 1 amino acid consensus sequence

<400> 6

Met Trp Asn Ala Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Leu Gly Arg
1 5 10 15

Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Gly
20 25 30

Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Ser Glu
35 40 45

Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Lys Lys Ala Phe Leu Asp Glu
50 55 60

Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Arg Ile
65 70 75 80

Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile
85 90 95

Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Thr His
100 105 110

Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile
115 120 125

Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu Phe

130 135 140

Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Val Val Pro Pro
145 150 155 160

Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
165 170 175

Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met
180 185 190

Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val
195 200 205

Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Thr Gly
210 215 220

Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val Lys
225 230 235 240

Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg Gly
245 250 255

Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly Tyr
260 265 270

Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly
275 280 285

Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys
290 295 300

Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Lys
305 310 315 320

Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly Asn
325 330 335

Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Ser Glu Val
340 345 350

Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu Pro
355 360 365

Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe Gly
370 375 380

Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val Arg
385 390 395 400
Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr Ile
405 410 415

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

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

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

Asp Lys Ile Tyr Asn Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Ala
610 615 620
Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr

625 630 635 640

Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln Asp Leu Asp Lys Ser

645 650 655

Asn Pro Ile Leu Leu Arg Ile Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu

660 665 670

Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg

675 680 685

His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser

690 695 700

Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp

705 710 715 720

Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Ser Ile Ala Ala

725 730 735

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

740 745 750

<210> 7

<211> 2334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSMA antigen 2 nucleic acid consensus sequence

<400> 7

atggactgga catggattct gttcctggtc gccgccgcaa ctcgcgtgca ttcctggaac 60

gcactgcatg agactgattc tgctgtcgca ctgggacgga gaccccggtg gctgtgcgct 120

ggagcactgg tgctggccgg cgggggattc ctgctgggat tcctgtttgg ctggtttatc 180

aaaagctcca gcgaggctac caatattacc cctaagcaca ataagaaagc attcctggat 240

gaactgaaag ccgagaacat caagaaattc ctgtacaact tcacaagaat tccacatctg 300

gctggcactg agcagaactt ccagctggca aaacagatcc agagtcagtg gaaggaattt 360

gggctggact cagtggagct gacccactac gatgtcctgc tgtcctatcc aaataagact 420

catcccaact acatctctat cattaacgaa gacggaaatg agattttcaa cacctctctg 480

tttgaacccc ctccacccgg ctatgagaat gtcagtgacg tggtccctcc attctcagcc 540

ttcagccccc aggggatgcc tgagggagat ctggtgtacg tcaattatgc tagaacagaa 600

gacttcttta agctggagag ggatatgaaa atcaactgtt ccggcaagat cgtgattgcc 660

cggtacggga aggtgttcag aggaaataag gtcaaaaacg ctcagctggc cggagctacc 720

ggcgtgatcc tgtacagcga ccccgctgat tattttgcac ctggcgtgaa gtcctatcca 780

gacggatgga atctgcccgg cgggggagtg cagaggggaa acatcctgaa cctgaatgga 840

gccggcgatc ctctgactcc aggatacccc gccaacgaat acgcttatcg ccggggaatt 900

gcagaggccg tgggcctgcc tagcatccca gtccatccca ttggctatta cgatgcccag 960

aagctgctgg agaaaatggg cgggagcgct ccccctgact ctagttggaa gggctccctg 1020

aaagtgcctt acaatgtcgg gccaggattc actgggaact tttctaccca gaaggtgaaa 1080

atgcacatcc atagtaccag cgaggtgaca cgaatctaca acgtcattgg caccctgaga 1140

ggcgccgtgg agcctgatcg ctatgtcatt ctgggaggcc acagagactc atgggtgttc 1200

gggggaatcg atccacagag cggagcagct gtggtccatg aaattgtgcg cagctttggg 1260

accctgaaga aagagggatg gcgacccagg cgcacaatcc tgttcgcatc ctgggacgcc 1320

gaggaatttg ggctgctggg cagcacagaa tgggccgagg aaaattctcg cctgctgcag 1380

gagcgagggg tggcttacat caatgcagac tcaagcattg aaggaaacta taccctgcgg 1440

gtggattgca cacccctgat gtacagtctg gtctataacc tgacaaagga gctgaaatca 1500

cctgacgagg gcttcgaagg gaaaagcctg tacgaatcct ggactgagaa gagcccatcc 1560

cccgaattca gcggcatgcc taggatctct aagctgggca gtgggaacga ttttgaggtg 1620

ttctttcagc gcctgggaat tgcctctggc cgagctcggt acacaaaaaa ttgggagact 1680

aacaagttct cctcttaccc actgtatcac agcgtgtacg agacttatga actggtcgag 1740

aaattctacg accccacttt taagtatcat ctgaccgtgg cacaggtcag gggcgggatg 1800

gtgttcgaac tggccaatag catcgtcctg ccatttgact gtcgagatta cgctgtggtc 1860

ctgcggaagt acgcagacaa gatctataac atctccatga agcaccccca ggagatgaag 1920

gcctattctg tgagtttcga ttccctgttt tctgccgtca aaaatttcac cgaaatcgct 1980

agtaagtttt cagagcgcct gcaggacctg gataagtcca atcccatcct gctgcggatt 2040

atgaacgatc agctgatgtt cctggaaaga gcctttatcg accctctggg cctgcctgat 2100

agaccattct acaggcacgt gatctacgca cctagttcac ataacaagta cgccggcgag 2160

tctttcccag ggatctatga cgctctgttt gatattgaat caaaggtgga ccccagcaaa 2220

gcatggggcg aggtcaagag acagatcagc attgcagcct ttacagtgca ggccgccgcc 2280

gaaaccctgt ccgaagtcgc ttacccatac gatgtccccg attacgcatg ataa 2334

<210> 8

<211> 766

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSMA antigen 2 amino acid consensus sequence

<400> 8

Met Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val His
1 5 10 15

Ser Trp Asn Ala Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Leu Gly Arg
20 25 30

Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Gly
35 40 45

Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Ser Glu
50 55 60

Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Lys Lys Ala Phe Leu Asp Glu
65 70 75 80

Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Arg Ile
85 90 95

Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile
100 105 110

Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Thr His
115 120 125

Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile
130 135 140

Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu Phe
145 150 155 160

Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Val Val Pro Pro
165 170 175

Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
180 185 190

Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met
195 200 205

Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val
210 215 220
Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Thr Gly
225 230 235 240

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

Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys
305 310 315 320
Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Lys
325 330 335
Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly Asn
340 345 350
Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Ser Glu Val
355 360 365

Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu Pro
370 375 380
Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe Gly
385 390 395 400
Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val Arg
405 410 415
Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr Ile
420 425 430

Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser Thr
435 440 445
Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val Ala

450 455 460

Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val
465 470 475 480

Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val Tyr Asn Leu Thr Lys Glu
485 490 495

Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu Ser
500 505 510

Trp Thr Glu Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg Ile
515 520 525

Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg Leu
530 535 540

Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr Asn
545 550 555 560

Lys Phe Ser Ser Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr Glu
565 570 575

Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Thr Phe Lys Tyr His Leu Thr Val
580 585 590

Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Ile Val
595 600 605

Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala
610 615 620

Asp Lys Ile Tyr Asn Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Ala
625 630 635 640

Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr
645 650 655

Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln Asp Leu Asp Lys Ser
660 665 670

Asn Pro Ile Leu Leu Arg Ile Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu
675 680 685

Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg
690 695 700

His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser
705 710 715 720

Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp
725 730 735

Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Ser Ile Ala Ala
740 745 750

Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala
755 760 765

<210> 9

<211> 1023

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> STEAP antigen 1 nucleic acid consensus sequence

<400> 9

atggagagcc gcaaggacat cacaaatcag gaagagctgt ggaagatgaa accacggaga 60

aacctggagg aagacgatta cctgcacaag gacaccggcg aaacaagtat gctgaaaaga 120

ccagtgctgc tgcacctgca tcagactgct catgcagacg agtttgattg cccctctgaa 180

ctgcagcaca cccaggagct gttcccacag tggcatctgc ccatcaagat tgccgctatc 240

attgcttcac tgacatttct gtatactctg ctgagagaag tgatccaccc tctggccacc 300

agccatcagc agtacttcta taagatccct attctggtca tcaacaaggt cctgccaatg 360

gtgagcatca cactgctggc cctggtctac ctgcctggcg tgatcgcagc cattgtccag 420

ctgcacaacg gaacaaagta caagaagttc ccacattggc tggataagtg gatgctgact 480

aggaaacagt tcgggctgct gtccttcttt ttcgccgtgc tgcacgctat ctacagcctg 540

tcctatccca tgaggcgctc ttaccgatat aagctgctga actgggctta ccagcaggtg 600

cagcagaaca aggaggacgc atggattgaa cacgatgtgt ggcggatgga aatctatgtg 660

tctctgggca ttgtcgggct ggccatcctg gctctgctgg cagtgaccag tatcccttct 720

gtcagtgact cactgacatg gcgcgagttt cactacattc agagcaagct gggaatcgtg 780

tccctgctgc tgggcaccat ccatgcactg atttttgcct ggaataagtg gatcgatatc 840

aagcagttcg tgtggtatac tccccctacc tttatgattg ccgtcttcct gcccatcgtg 900

gtcctgattt ttaagtccat cctgttcctg ccttgtctgc gaaagaaaat cctgaaaatc 960

cgacatgggt gggaagacgt gacaaaaatc aataagaccg aaatctcaag ccagctgtga 1020

taa 1023

<210> 10

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> STEAP antigen 1 amino acid consensus sequence

<400> 10

Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Leu Trp Lys Met
1 5 10 15

Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr
20 25 30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His Gln
35 40 45

Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Thr
50 55 60

Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile
65 70 75 80

Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His
85 90 95

Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu
100 105 110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu
115 120 125

Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Leu His Asn Gly
130 135 140

Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
145 150 155 160

Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Val Leu His Ala
165 170 175

Ile Tyr Ser Leu Ser Tyr Pro Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu
180 185 190

Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
195 200 205
Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
210 215 220
Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser
225 230 235 240

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

Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro Cys Leu Arg Lys Lys Ile Leu Lys Ile
305 310 315 320
Arg His Gly Trp Glu Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Thr Glu Ile Ser
325 330 335
Ser Gln Leu

<210> 11
<211> 1074
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> STEAP antigen 2 nucleic acid consensus sequence
<400> 11
atggactgga catggattct gtttctggtc gctgccgcaa cccgcgtgca ttcagagagc 60

cgcaaggaca tcacaaatca ggaagagctg tggaagatga aaccacggag aaacctggag 120
gaagacgatt acctgcacaa ggacaccggc gaaacaagta tgctgaaaag accagtgctg 180
ctgcacctgc atcagactgc tcatgcagac gagtttgatt gcccctctga actgcagcac 240
acccaggagc tgttcccaca gtggcatctg cccatcaaga ttgccgctat cattgcttca 300
ctgacatttc tgtatactct gctgagagaa gtgatccacc ctctggccac cagccatcag 360

cagtacttct ataagatccc tattctggtc atcaacaagg tcctgccaat ggtgagcatc 420

acactgctgg ccctggtcta cctgcctggc gtgatcgcag ccattgtcca gctgcacaac 480

ggaacaaagt acaagaagtt cccacattgg ctggataagt ggatgctgac taggaaacag 540

ttcgggctgc tgtccttctt tttcgccgtg ctgcacgcta tctacagcct gtcctatccc 600

atgaggcgct cttaccgata taagctgctg aactgggctt accagcaggt gcagcagaac 660

aaggaggacg catggattga acacgatgtg tggcggatgg aaatctatgt gtctctgggc 720

attgtcgggc tggccatcct ggctctgctg gcagtgacca gtatcccttc tgtcagtgac 780

tcactgacat ggcgcgagtt tcactacatt cagagcaagc tgggaatcgt gtccctgctg 840

ctgggcacca tccatgcact gatttttgcc tggaataagt ggatcgatat caagcagttc 900

gtgtggtata ctccccctac ctttatgatt gccgtcttcc tgcccatcgt ggtcctgatt 960

tttaagtcca tcctgttcct gccttgtctg cgaaagaaaa tcctgaaaat ccgacatggg 1020

tgggaagacg tgacaaaaat caataagacc gaaatctcaa gccagctgtg ataa 1074

<210> 12

<211> 356

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> STEAP antigen 2 amino acid consensus sequence

<400> 12

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
1 5 10 15

His Ser Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Leu Trp Lys
20 25 30

Met Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu His Lys Asp
35 40 45

Thr Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His
50 55 60

Gln Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His
65 70 75 80

Thr Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala
85 90 95

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

100 105 110

His Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile

115 120 125

Leu Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu

165 170 175

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

180 185 190

Ala Ile Tyr Ser Leu Ser Tyr Pro Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys

195 200 205

Leu Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala

210 215 220

Trp Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly

225 230 235 240

Ile Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro

245 250 255

Ser Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Ser

260 265 270

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

275 280 285

Phe Ala Trp Asn Lys Trp Ile Asp Ile Lys Gln Phe Val Trp Tyr Thr

290 295 300

Pro Pro Thr Phe Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Ile Val Val Leu Ile

305 310 315 320

Phe Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro Cys Leu Arg Lys Lys Ile Leu Lys

325 330 335

Ile Arg His Gly Trp Glu Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Thr Glu Ile

340 345 350

Ser Ser Gln Leu

355

<210> 13

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSCA antigen nucleic acid consensus sequence

<400> 13

atggactgga catggattct gtttctggtc gccgccgcaa cccgcgtgca ttctgctggc 60

ctggcactgc agcctggaac cgccctgctg tgctactctt gtaaggccca ggtgagtaac 120

gaggactgcc tgcaggtcga aaattgtact cagctgggag agcagtgctg gaccgcacgg 180

atcagagcag tgggactgct gacagtcatt agcaaagggt gctccctgaa ctgtgtggac 240

gatagccagg attactatgt cggaaagaaa aacatcacct gctgtgacac agatctgtgt 300

aatgcttctg gcgcccacgc tctgcagccc gcagccgcta ttctggctct gctgcccgct 360

ctgggactgc tgctgtgggg acccggacag ctgtgataa 399

<210> 14

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSCA antigen amino acid consensus sequence

<400> 14

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val

1 5 10 15

His Ser Ala Gly Leu Ala Leu Gln Pro Gly Thr Ala Leu Leu Cys Tyr

20 25 30

Ser Cys Lys Ala Gln Val Ser Asn Glu Asp Cys Leu Gln Val Glu Asn

35 40 45

Cys Thr Gln Leu Gly Glu Gln Cys Trp Thr Ala Arg Ile Arg Ala Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ser Gln Asp Tyr Tyr Val Gly Lys Lys Asn Ile Thr Cys Cys Asp

85 90 95

Thr Asp Leu Cys Asn Ala Ser Gly Ala His Ala Leu Gln Pro Ala Ala

100 105 110

Ala Ile Leu Ala Leu Leu Pro Ala Leu Gly Leu Leu Leu Trp Gly Pro

115 120 125

Gly Gln Leu

130

<210> 15

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgE leader nucleic acid sequence

<400> 15

atggactgga catggattct gtttctggtc gctgccgcaa cccgcgtgca ttca 54

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgE leader amino acid sequence

<400> 16

Met Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val His

1 5 10 15

Ser

<210> 17

<211> 261

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Trp Val Pro Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly

1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu

20 25 30

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala
35 40 45
Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
50 55 60
His Cys Ile Arg Asn Lys Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Ser Leu
65 70 75 80
Phe His Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe

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

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

210 215 220
Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Arg Pro
225 230 235 240
Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp Thr
245 250 255
Ile Val Ala Asn Pro
260

<210> 18

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Trp Val Pro Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly

1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu

20 25 30

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala

35 40 45

Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Phe His Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser

85 90 95

Phe Pro His Pro Leu Tyr Asp Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Phe Leu

100 105 110

Arg Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser

115 120 125

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

130 135 140

Gln Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser

145 150 155 160

Ile Glu Pro Glu Glu Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp

165 170 175

Leu His Val Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Pro Gln Lys

180 185 190

Val Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Arg Trp Thr Gly Gly Lys Ser

195 200 205

Thr Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu

210 215 220

Gln Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Arg
225 230 235 240
Pro Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp
245 250 255
Thr Ile Val Ala Asn Pro
260

<210> 19
<211> 261
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis
<400> 19
Met Trp Val Leu Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly
1 5 10 15
Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu
20 25 30
Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser His Gly Arg Ala
35 40 45
Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala

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

115 120 125
Pro Ala Glu Ile Thr Asp Ala Val Gln Val Leu Asp Leu Pro Thr Trp
130 135 140
Glu Pro Glu Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile
145 150 155 160
Glu Pro Glu Glu His Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu

165 170 175

His Ile Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Ser Gln Lys Val

180 185 190

Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Ser Trp Met Gly Gly Lys Ser Thr

195 200 205

Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Gly Val Leu Gln

210 215 220

Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Gln Pro Cys Ala Leu Pro Arg Arg Pro

225 230 235 240

Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val Arg Tyr Arg Lys Trp Ile Gln Asp Thr

245 250 255

Ile Met Ala Asn Pro

260

<210> 20

<211> 261

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 20

Met Trp Val Leu Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly

1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu

20 25 30

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala

35 40 45

Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala

50 55 60

His Cys Ile Arg Ser Asn Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Asn Pro

65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe

85 90 95

Pro His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Tyr Leu Gly

100 105 110

Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu

115 120 125

Pro Ala Glu Ile Thr Asp Ala Val Gln Val Leu Asp Leu Pro Thr Trp

130 135 140

Glu Pro Glu Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile

145 150 155 160

Glu Pro Glu Glu His Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu

165 170 175

His Ile Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Ser Gln Lys Val

180 185 190

Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Ser Trp Met Gly Gly Lys Ser Thr

195 200 205

Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Gly Val Leu Gln

210 215 220

Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Gln Pro Cys Ala Leu Pro Arg Arg Pro

225 230 235 240

Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val Arg Tyr Arg Lys Trp Ile Gln Asp Thr

245 250 255

Ile Met Ala Asn Pro

260

<210> 21

<211> 244

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 21

Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His

35 40 45

Cys Ile Arg Ser Asn Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Asn Pro Tyr
50 55 60
Tyr Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe Pro
65 70 75 80
His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Tyr Leu Gly Pro

85 90 95
Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu Pro
100 105 110
Ala Glu Ile Thr Asp Ala Val Gln Val Leu Asp Leu Pro Thr Trp Glu
115 120 125
Pro Glu Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile Glu
130 135 140
Pro Glu Glu His Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu His

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

210 215 220
Leu Tyr Thr Lys Val Val Arg Tyr Arg Lys Trp Ile Gln Asp Thr Ile
225 230 235 240
Met Ala Asn Pro

<210> 22
<211> 750
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 22
Met Trp Asn Leu Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Thr Ala Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Asn Glu

35 40 45

Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp Glu

50 55 60

Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Gln Ile

65 70 75 80

Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile

85 90 95

Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Ala His

100 105 110

Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile

115 120 125

Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu Phe

130 135 140

Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Ile Val Pro Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met

180 185 190

Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val

195 200 205

Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Lys Gly

210 215 220

Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val Lys

225 230 235 240

Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg Gly

245 250 255

Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly Tyr
260 265 270
Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly
275 280 285

Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys
290 295 300
Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Arg
305 310 315 320
Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly Asn
325 330 335
Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Asn Glu Val
340 345 350

Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu Pro
355 360 365
Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe Gly
370 375 380
Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val Arg
385 390 395 400
Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr Ile
405 410 415

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

Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu Ser
485 490 495
Trp Thr Lys Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg Ile

500 505 510

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

515 520 525

Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr Asn

530 535 540

Lys Phe Ser Gly Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr Glu

545 550 555 560

Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys Tyr His Leu Thr Val

565 570 575

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

580 585 590

Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala

595 600 605

Asp Lys Ile Tyr Ser Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Thr

610 615 620

Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr

625 630 635 640

Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln Asp Phe Asp Lys Ser

645 650 655

Asn Pro Ile Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu

660 665 670

Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg

675 680 685

His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser

690 695 700

Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp

705 710 715 720

Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Tyr Val Ala Ala

725 730 735

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

740 745 750

<210> 23

<211> 749

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Met Trp Asn Leu Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Thr Ala Arg
1 5 10 15

Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Phe
20 25 30

Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Asn Glu
35 40 45

Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp Glu
50 55 60

Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu His Asn Phe Thr Gln Ile
65 70 75 80

Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile
85 90 95

Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Ala His
100 105 110

Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile
115 120 125

Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu Phe
130 135 140

Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Ile Val Pro Pro
145 150 155 160

Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
165 170 175

Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met
180 185 190

Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val
195 200 205

Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Lys Gly

210 215 220

Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val Lys

225 230 235 240

Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg Gly

245 250 255

Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly Tyr

260 265 270

Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly

275 280 285

Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys

290 295 300

Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Arg

305 310 315 320

Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly Asn

325 330 335

Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Asn Glu Val

340 345 350

Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu Pro

355 360 365

Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr Ile

405 410 415

Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser Thr

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val

450 455 460

Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val His Asn Leu Thr Lys Glu
465 470 475 480
Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu Ser

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

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

610 615 620
Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr Glu
625 630 635 640
Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln Asp Phe Asp Lys Ser Asn
645 650 655
Pro Ile Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu Arg
660 665 670
Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg His

675 680 685
Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser Phe
690 695 700
Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp Pro

705 710 715 720

Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Tyr Val Ala Ala Phe

725 730 735

Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala

740 745

<210> 24

<211> 735

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 24

Met Ile Ala Gly Ser Ser Tyr Pro Leu Leu Leu Ala Ala Tyr Ala Cys

1 5 10 15

Thr Gly Cys Leu Ala Glu Arg Leu Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Ser

20 25 30

Glu Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp

35 40 45

Glu Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu His Asn Phe Thr Gln

50 55 60

Ile Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln

65 70 75 80

Ile Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Thr

85 90 95

His Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr

100 105 110

Ile Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu

115 120 125

Phe Glu Pro Pro Pro Ala Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Ile Val Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Met Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys
180 185 190
Val Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Thr
195 200 205
Gly Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val
210 215 220
Lys Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg
225 230 235 240

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

Arg Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly
305 310 315 320
Asn Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Ser Glu
325 330 335
Val Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu
340 345 350
Pro Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe
355 360 365

Gly Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val
370 375 380
Arg Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr
385 390 395 400
Ile Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser
405 410 415

Thr Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val
420 425 430

Ala Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg
435 440 445

Val Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val Tyr Asn Leu Thr Lys
450 455 460

Glu Leu Glu Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu
465 470 475 480

Ser Trp Thr Lys Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg
485 490 495

Ile Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg
500 505 510

Leu Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr
515 520 525

Asn Lys Phe Ser Ser Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr
530 535 540

Glu Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys Tyr His Leu Thr
545 550 555 560

Val Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Val
565 570 575

Val Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr
580 585 590

Ala Asp Lys Ile Tyr Asn Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys
595 600 605

Thr Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe
610 615 620

Thr Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Arg Asp Phe Asp Lys
625 630 635 640

Ser Asn Pro Ile Leu Leu Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu
645 650 655

Glu Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr

660 665 670

Arg His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu

675 680 685

Ser Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val

690 695 700

Asp Pro Ser Gln Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Ser Ile Ala

705 710 715 720

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

725 730 735

<210> 25

<211> 704

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 25

Met Ile Ala Gly Ser Ser Tyr Pro Leu Leu Leu Ala Ala Tyr Ala Cys

1 5 10 15

Thr Gly Cys Leu Ala Glu Arg Leu Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Ser

20 25 30

Glu Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp

35 40 45

Glu Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu His Asn Phe Thr Gln

50 55 60

Ile Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln

65 70 75 80

Ile Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Thr

85 90 95

His Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr

100 105 110

Ile Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu

115 120 125

Phe Glu Pro Pro Pro Ala Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Ile Val Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Met Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys

180 185 190

Val Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Thr

195 200 205

Gly Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val

210 215 220

Lys Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg

225 230 235 240

Gly Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly

245 250 255

Tyr Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Met Ala Glu Ala Val

260 265 270

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

275 280 285

Lys Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Ser Pro Asp Ser Ser Trp

290 295 300

Arg Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly

305 310 315 320

Asn Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Ser Glu

325 330 335

Val Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu

340 345 350

Pro Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe

355 360 365

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

370 375 380

Arg Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr

385 390 395 400

Ile Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser

405 410 415

Thr Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val

420 425 430

Ala Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg

435 440 445

Val Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val Tyr Asn Leu Thr Lys

450 455 460

Glu Leu Glu Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu

465 470 475 480

Ser Trp Thr Lys Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg

485 490 495

Ile Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg

500 505 510

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

515 520 525

Asn Lys Phe Ser Ser Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr

530 535 540

Glu Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys Tyr His Leu Thr

545 550 555 560

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

565 570 575

Val Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr

580 585 590

Ala Asp Lys Ile Tyr Asn Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys

595 600 605

Thr Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Glu Ser Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys

660 665 670

Val Asp Pro Ser Gln Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Ser Ile

675 680 685

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

690 695 700

<210> 26

<211> 339

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Leu Trp Lys Met

1 5 10 15

Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr

20 25 30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His Gln

35 40 45

Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Thr

50 55 60

Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu

100 105 110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
145 150 155 160

Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Val Leu His Ala
165 170 175

Ile Tyr Ser Leu Ser Tyr Pro Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu
180 185 190

Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
195 200 205

Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
210 215 220

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

Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Ser Lys
245 250 255

Leu Gly Ile Val Ser Leu Leu Leu Gly Thr Ile His Ala Leu Ile Phe
260 265 270

Ala Trp Asn Lys Trp Ile Asp Ile Lys Gln Phe Val Trp Tyr Thr Pro
275 280 285

Pro Thr Phe Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Ile Val Val Leu Ile Phe
290 295 300

Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro Cys Leu Arg Lys Lys Ile Leu Lys Ile
305 310 315 320

Arg His Gly Trp Glu Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Thr Glu Ile Cys
325 330 335

Ser Gln Leu

<210> 27

<211> 339

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

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

35 40 45
Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Thr
50 55 60
Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile
65 70 75 80
Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His
85 90 95
Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu

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

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

225 230 235 240
Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Ser Lys

245 250 255

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

260 265 270

Ala Trp Asn Lys Trp Ile Asp Ile Lys Gln Phe Val Trp Tyr Thr Pro

275 280 285

Pro Thr Phe Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Ile Val Val Leu Ile Phe

290 295 300

Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro Cys Leu Arg Lys Lys Ile Leu Lys Ile

305 310 315 320

Arg His Gly Trp Glu Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Thr Glu Ile Cys

325 330 335

Ser Gln Leu

<210> 28

<211> 339

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 28

Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Glu Glu Glu Leu Trp Lys Met

1 5 10 15

Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr

20 25 30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His Gln

35 40 45

Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Thr

50 55 60

Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu

100 105 110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu
115 120 125
Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Leu His Asn Gly
130 135 140

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

Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
210 215 220
Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser
225 230 235 240
Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Ser Lys
245 250 255
Leu Gly Ile Val Ser Leu Leu Leu Ala Thr Ile His Ala Leu Ile Phe
260 265 270

Ala Trp Asn Lys Trp Ile Asp Ile Lys Gln Phe Val Trp Tyr Thr Pro
275 280 285
Pro Thr Phe Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Val Val Val Leu Ile Phe
290 295 300
Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro Cys Leu Arg Lys Lys Ile Leu Lys Ile
305 310 315 320
Arg His Gly Trp Glu Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Met Glu Ile Ser
325 330 335

Ser Gln Leu

<210> 29

<211> 259

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Ile Trp Lys Met
1 5 10 15

Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Asp Asn Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr
20 25 30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu Gln Gln
35 40 45

Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Ala

50 55 60

Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Val
65 70 75 80

Met Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His
85 90 95

Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu
100 105 110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu

115 120 125

Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Val His Asn Gly
130 135 140

Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
145 150 155 160

Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Leu Phe Phe Ala Val Leu His Ala
165 170 175

Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu

180 185 190

Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
195 200 205

Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
210 215 220

Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser
225 230 235 240
Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Arg Leu

245 250 255
Leu Gln Glu

<210> 30
<211> 258
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 30
Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Ile Trp Lys Met
1 5 10 15
Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Asp Asn Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr
20 25 30
Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu Gln Gln
35 40 45

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

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu
115 120 125
Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Val His Asn Gly
130 135 140
Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
145 150 155 160
Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Leu Phe Phe Ala Val Leu His Ala

165 170 175

Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu
180 185 190
Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
195 200 205
Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
210 215 220
Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser
225 230 235 240

Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Val Asn
245 250 255
Asn Ile

<210> 31
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 31
Met Ala Gly Leu Ala Leu Gln Pro Gly Thr Ala Leu Leu Cys Tyr Ser
1 5 10 15
Cys Lys Ala Gln Val Ser Asn Glu Asp Cys Leu Gln Val Glu Asn Cys
20 25 30
Thr Gln Leu Gly Glu Gln Cys Trp Thr Ala Arg Ile Arg Ala Val Gly

35 40 45
Leu Leu Thr Val Ile Ser Lys Gly Cys Ser Leu Asn Cys Val Asp Asp
50 55 60
Ser Gln Asp Tyr Tyr Val Gly Lys Lys Asn Ile Thr Cys Cys Asp Thr
65 70 75 80
Asp Leu Cys Asn Ala Ser Gly Ala His Ala Leu Gln Pro Ala Ala Ala
85 90 95
Ile Leu Ala Leu Leu Pro Ala Leu Gly Leu Leu Leu Trp Gly Pro Gly

100 105 110

Gln Leu

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HA Tag amino acid sequence

<400> 32

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5