



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0102314
 (43) 공개일자 2016년08월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/68 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2013.01)
A61K 39/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7021093
- (22) 출원일자(국제) 2014년12월23일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년08월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/072125
- (87) 국제공개번호 WO 2015/103037
 국제공개일자 2015년07월09일
- (30) 우선권주장
 61/923,183 2014년01월02일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

- (71) 출원인
메모리얼 슬로안-케터링 캔서 센터
 미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275
- (72) 발명자
찬, 티모시
 미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275, 메모리얼 슬로안 케터링 캔서 센터 내
- 월콕, 제드**
 미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275, 메모리얼 슬로안 케터링 캔서 센터 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김영철, 김 순 영

전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 **면역 치료요법에 대한 암 반응의 결정인자**

(57) 요약

면역치료요법에 대한 암 반응의 분자 결정인자가 면역치료요법에 응답할 가능성이 있는지를 암을 확인하고/하거나 특징 분석하기 위한 시스템 및 도구로서 기재되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 39/0011 (2013.01)
G01N 33/574 (2013.01)
G01N 33/57423 (2013.01)
G01N 33/5743 (2013.01)
C12Q 2600/106 (2013.01)
G01N 2800/52 (2013.01)

(72) 발명자

스나이더 샤렌, 알렉산드라

미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275, 메모
리얼 슬로안 케터링 캔서 센터 내

마카로프, 블라디미르

미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275, 메모
리얼 슬로안 케터링 캔서 센터 내

(30) 우선권주장

62/066,034 2014년10월20일 미국(US)
62/072,893 2014년10월30일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기의 단계를 포함하는 방법:

대상체 기원의 암 샘플에서 체세포 돌연변이를 검출하는 단계 및

면역 체크포인트 조절제로 치료하기 위한 후보로서 대상체를 확인하는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 검출 단계가 암 샘플로부터 하나 이상의 엑솜을 서열 분석함을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 체세포 돌연변이가 T 세포에 의해 인지되는 네오에피토프를 포함하는, 방법.

청구항 4

청구항 2에 있어서, 상기 네오에피토프가 돌연변이를 갖지 않는 상응하는 에피토프와 비교하여 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자에 대해 보다 큰 결합 친화성을 갖는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 체세포 돌연변이가 체세포 돌연변이를 갖지 않는 동일한 세포 유형에서 발현되지 않는 테트라머를 포함하는 네오에피토프를 포함하는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 네오에피토프가 감염성 제제와 공통 서열을 공유하는, 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 테트라머가 표 1에 제공된 것들로부터 선택되는 서열인, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 암이 흑색종이거나 이를 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 면역 체크포인트 조절제가 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA4), 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 또는 이의 리간드, 림프구 활성화 유전자-3 (LAG3), B7 동족체 3 (B7-H3), B7 동족체 4 (B7-H4), 인돌아민 (2,3)-디옥시게나제 (IDO), 아데노신 A2a 수용체, 뉴리틴, B- 및 T-림프구 약독화제 (BTLA), 킬러 면역글로불린 형 수용체 (KIR), T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 단백질 3 (TIM-3), 유도성 T 세포 공동자극인자 (ICOS), CD27, CD28, CD40, CD137, 또는 이의 조합체와 상호작용하는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 면역 체크포인트 조절제가 항체 제제인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 항체 제제가 모노클로날 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나 이를 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 항체가 이필루미맵인, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 대상체가 암 치료제로 이전에 치료받은 적이 없는, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 대상체가 암 면역치료제로 이전에 치료받은 적이 없는, 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 이필루미맵을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 16

하기의 단계를 포함하는 방법:

대상체 기원의 암 샘플에서 체세포 돌연변이를 검출하는 단계 및

상기 대상체를 면역 체크포인트 조절제로 치료하기 위해 불량한 후보로서 확인하는 단계.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 대상체가, 면역 체크포인트 조절제가 투여되는 경우 하나 이상의 자가면역 합병증을 앓을 가능성이 있는 것으로서 확인되는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 자가면역 합병증이 갑상선 기능 저하증인, 방법.

청구항 19

하기의 단계를 포함하는 방법:

대상체가 표 1의 테트라머를 포함하는 네오에피토프를 포함하는 체세포 돌연변이를 포함하는 암을 갖는 지를 결정하는 단계 및

상기 대상체에 대해 면역 체크포인트 조절제를 포함하는 암 치료를 선택하는 단계.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 암이 흑색종을 포함하는, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 면역 체크포인트 조절제가 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA4), 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 또는 이의 리간드, 림프구 활성화 유전자-3 (LAG3), B7 동족체 3 (B7-H3), B7 동족체 4 (B7-H4), 인돌아민 (2,3)-디옥시게나제 (IDO), 아데노신 A2a 수용체, 뉴리틴, B- 및 T-림프구 약독화제 (BTLA), 킬러 면역글로불린형 수용체(KIR), T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인-함유 단백질 3 (TIM-3), 유도성 T 세포 공동자극인자 (ICOS), CD27, CD28, CD40, CD137, 또는 이의 조합체와 상호작용하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 면역 체크포인트 조절제가 항체 제제인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 항체 제제가 모노클로날 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나 이를 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 항체가 이필루미맵인, 방법.

청구항 25

제19항에 있어서, 상기 대상체가 암 치료제로 이전에 치료받은 적이 없는, 방법.

청구항 26

제19항에 있어서, 상기 대상체가 암 면역치료제로 이전에 치료받은 적이 없는, 방법.

청구항 27

면역 체크포인트 조절제로 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 대상체가 하나 이상의 체세포 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로서 이전에 확인되었고 상기 하나 이상의 체세포 돌연변이가 T 세포에 의해 인지되는 네오에피토프를 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 암이 흑색종을 포함하는, 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 면역 체크포인트 조절제가 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA4), 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 또는 이의 리간드, 림프구 활성화 유전자-3 (LAG3), B7 동족체 3 (B7-H3), B7 동족체 4 (B7-H4), 인돌아민 (2,3)-디옥시게나제 (IDO), 아데노신 A2a 수용체, 뉴리틴, B- 및 T-림프구 약독화제 (BTLA), 킬러 면역글로불린형 수용체(KIR), T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인-함유 단백질 3 (TIM-3), 유도성 T 세포 공동자극인자 (ICOS), CD27, CD28, CD40, CD137, 또는 이의 조합체와 상호작용하는, 방법.

청구항 30

제27항에 있어서, 상기 면역 체크포인트 조절제가 항체 제제인, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 항체 제제가 모노클로날 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나 이를 포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 항체가 이필루미맵인, 방법.

청구항 33

제27항에 있어서, 상기 대상체가 암 치료제로 이전에 치료받은 적이 없는, 방법.

청구항 34

제27항에 있어서, 상기 대상체가 암 면역치료제로 이전에 치료받은 적이 없는, 방법.

청구항 35

면역 체크포인트 조절제로 암 치료요법의 효능을 개선시키는 방법으로서,

상기 방법이, 치료요법의 수용을 위해 T 세포에 의해 인지되는 네오에피토프를 포함하는 하나 이상의 체세포 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로서 확인된 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 36

면역 체크포인트 조절제 치료요법을 투여하여 암을 치료하는 방법에서,

상기 개선은 T 세포에 의해 인지되는 네오에피토프를 포함하는 하나 이상의 체세포 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로서 확인된 대상체에게 상기 치료요법을 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 37

암종, 육종, 골수종, 백혈병, 또는 림프종으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법이,

면역 체크포인트 조절제 치료요법을 T 세포에 의해 인지되는 네오에피토프를 포함하는 하나 이상의 체세포 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로서 확인된 대상체에게 면역 체크포인트 조절제 치료요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 암이 흑색종이거나 이를 포함하는, 방법.

청구항 39

면역 체크포인트 조절제 치료요법에 대한 반응 특성을 한정하는 방법으로서, 상기 방법이,

면역 체크포인트 조절제 치료요법과 공통된 반응 특징을 공유하는 샘플을 함유하는 제1 복수의 종양 샘플 기원의 유전학적 서열 정보를 공통된 반응 특징을 공유하지 않지만 제1 세트의 것들과 비교할만한 샘플을 함유하는 제2 복수의 종양 샘플로부터 취득된 것과 비교하여, 상기 비교가 이의 존재가 공통된 반응 특징과 관련되거나 서로 관련된 유전학적 서열 요소들을 한정하도록 하는 단계,

상기 한정된 유전학적 서열 요소들 중 어느 하나가 네오에피토프를 생성하는지를 결정하는 단계 및

네오에피토프의 공통된 반응 특징 존재에 대한 특성으로서 한정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 네오에피토프의 어느 하나가 펩타이드-MHC 결합 강도를 변형시키는지를 결정하는 단계를 추가로 포함하고,

상기 공통된 반응 특징에 대한 특성으로서 한정하는 단계가 펩타이드-MHC 결합 강도를 변형시키는 것으로 결정된 적어도 하나의 네오에피토프를 특성으로서 한정함을 포함하는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 공통된 반응 특징에 대한 특성으로서 한정하는 상기 단계가 펩타이드-MHC 결합 강도를 변형시키는 것으로 결정된 네오에피토프 세트를 특성으로서 한정함을 포함하는, 방법.

청구항 42

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 네오에피토프가 테트라머이거나 이를 포함하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 네오에피토프가 표 1에 제시된 테트라머이거나 이를 포함하는, 방법.

청구항 44

제44항에 있어서, 상기 네오에피토프 세트가 표 1에 제시된 복수의 네오에피토프를 포함하거나 이들로 이루어진, 방법.

이것은 복수의 종양 샘플을 분석을 분석하여 본원 발명자가 종양을 분석하고 전체 엑스 서열 분석을 사용하여 혈액 DNA를 일치시키는 공통된 반응 특징을 공유하지 않는다. 발견 세트에서, 본원 발명자들은 표적서열의 90% 초과가 적어도 10X 깊이 및 103X의 평균 엑스 커버리지로 커버된 6.4GB의 맵핑된 서열을 생성시켰다 (도 5). 샘플 (도 2a 및 2b) 및 재발성 돌연변이(도 6a) 중에 광범위한 돌연변이 부하량이 문헌과 일치한다

본원 발명자들은 체세포 네오에피토프의 서브세트가 환자 특이적 HLA 유형을 사용하여 펩타이드-MHC 결합의 강도를 변형시키는 지를 조사하였다. 본원 발명자들은 먼저 야생형 펩타이드에 대해 모든 돌연변이체의 전체 항원성 경향을 비교하였다. 흥미롭게도, 응집체에서 돌연변이체 펩타이드는 상응하는 야생형 펩타이드 보다 높은 친화성으로 MHC class I에 결합하는 것으로 예측되었다(도 10a 및 10b).

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2014년 1월 2일자로 출원된 미국 가특허 출원 번호 제61/923,183호; 2014년 10월 20일자로 출원된 미국 가특허 출원 번호 제62/066,034호; 및 2014년 10월 30일자로 출원된 미국 가특허 출원 번호 제62/072,893호 각각에 대한 우선권을 주장하고 이들 각각의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

배경 기술

[0003] 암 면역 치료요법은 환자의 면역계에 의한 암 세포의 공격을 포함한다. T 림프구의 조절 및 활성화는 T 세포 수용체 및 또한 활성화에 대한 양성 또는 음성 신호를 전달하는 보조 신호 전달 수용체에 의한 신호 전달에 의존한다. T 세포에 의한 면역 반응은 면역 체크포인트로 불리는, 보조 자극 및 억제 신호의 균형에 의해 조절된다.

[0004] 면역 체크포인트 억제제를 사용한 면역 치료요법은 혁신적인 암 치료요법이다. 예를 들어, 특정 흑색종 환자에서, 항-CTLA4 및 항-PD1 항체는 전이 셋팅에서 장기 질환조절을 위한 주목할만한 기회를 제공하였다.

요약

[0006] 본 발명은 암 면역 치료요법에 대한 호전적인 반응의 가능성이 예측될 수 있는 발견을 포함한다. 본 발명은 암 세포가 환자의 면역계에 의해 비-자가로서 인지될 수 있는 네오에피토프를 야기하는 체세포 돌연변이를 포함할 수 있는 발견을 추가로 포함한다. 암 샘플에서 하나 이상의 네오에피토프의 확인은 어느 암 환자가 면역 치료요법, 특히 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료에 호전적으로 반응할 가능성이 있는지를 결정하기 위해 유용하다.

[0007] 일부 양태에서, 본 발명은 대상체를 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 확인하기 위한 방법을 제공한다.

[0008] 일부 양태에서, 상기 방법은 대상체 기원의 암 샘플에서 체세포 돌연변이를 검출하고 상기 대상체를 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료를 위한 후보로서 확인하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 대상체는 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료에 호전적으로 반응할 가능성이 있는 것으로서 확인된다.

[0009] 일부 양태에서, 체세포 돌연변이 검출은 암 샘플로부터 하나 이상의 엑솜을 서열 분석함을 포함한다. 일부 양태에서, 체세포 돌연변이는 T 세포에 의해 인지되는 네오에피토프를 포함한다.

[0010] 일부 양태에서, 네오에피토프는 돌연변이를 갖지 않는 상응하는 에피토프와 비교하여 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자에 대해 보다 큰 결합 친화성을 갖는다.

[0011] 일부 양태에서, 체세포 돌연변이는 체세포 돌연변이를 갖지 않는 동일한 세포 유형에서 발현되지않는 테트라머를 포함하는 네오에피토프를 포함한다.

[0012] 일부 양태에서, 네오에피토프는 감염성 체제와 공통 서열을 공유한다. 일부 양태에서, 네오에피토프는 세균과 공통 서열을 공유한다. 일부 양태에서, 네오에피토프는 바이러스와 공통 서열을 공유한다.

[0013] 일부 양태에서, 체세포 돌연변이는 표 1의 테트라머를 포함하는 네오에피토프를 포함한다.

[0014] 일부 양태에서, 암 샘플은 흑색종이거나 이를 포함한다.

[0015] 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 T-림프구 항원 4(CTLA4), 프로그램화된 사멸 1(PD-1) 또는 이의 리간드, 림프구 활성화 유전자-3 (LAG3), B7 동족체 3 (B7-H3), B7 동족체 4 (B7-H4), 인돌아민 (2,3)-디옥시게나제 (IDO), 아데노신 A2a 수용체, 뉴리틴, B- 및 T-림프구 약독화제 (BTLA), 킬러 면역글로불린형 수용체 (KIR), T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인-함유 단백질 3(TIM-3), 유도성 T 세포 보조자극제 (ICOS), CD27, CD28, CD40, CD137, 또는 이의 조합체 중 하나 이상과 상호작용한다.

[0016] 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 항체 또는 항원 결합 단편이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 이필루미맵이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 트레멜리 무맵이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 니볼루맵이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 램브롤리주맵이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 펠브롤리주맵이거나 이를 포함한다.

[0017] 일부 양태에서, 본 발명은 대상체를 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료에 응답할 가능성이 있는 것으로서 확인하기 위한 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 대상체를 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료에

응답할 가능성이 있는 것으로서 확인하기 위한 방법을 제공하고, 여기서, 상기 대상체는 이전에 암 면역치료제로 치료받은 적이 없다.

- [0018] 일부 양태에서, 본 발명은 대상체 기원의 암 샘플에서 체세포 돌연변이를 검출하고 상기 대상체를 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료를 위한 불량한 후보로서 확인하기 위한 방법을 제공한다.
- [0019] 일부 대상체에서, 본 발명은 면역 체크포인트 조절제를 투여받는 경우 하나 이상의 자가면역 합병증을 앓을 가능성이 있는 것으로서 대상체를 확인하기 위한 방법을 제공한다.
- [0020] 일부 양태에서, 자가면역 합병증은 장염, 간염, 피부염(독성 상피 괴사용해를 포함), 신경병증 및/또는 내분비 병증이거나 이를 포함한다.
- [0021] 일부 양태에서, 자가면역 합병증은 갑상선 기능 저하증이거나 이를 포함한다.
- [0022] 일부 양태에서, 본 발명은 대상체가 표 1로부터 테트라머를 포함하는 네오에피토프를 포함하는 체세포 돌연변이를 포함하는 암을 갖는 지를 결정하고 상기 대상체에 대해 면역 체크포인트 조절제를 포함하는 암 치료를 선택하기 위한 방법을 제공한다.
- [0023] 일부 양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 조절제로 대상체를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 여기서, 상기 대상체는 이전에 하나 이상의 체세포 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로서 확인되었고 상기 하나 이상의 체세포 돌연변이는 T 세포에 의해 인지되는 네오에피토프를 포함한다.
- [0024] 일부 양태에서, 본 발명은 치료요법의 수용을 위해 T 세포에 의해 인지되는 네오에피토프를 포함하는 하나 이상의 체세포 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로서 확인된 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 면역 체크포인트 조절제로 암 치료요법의 효능을 개선시키기 위한 방법을 제공한다.
- [0025] 일부 양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 조절제를 투여하여 암을 치료하는 방법에 대한 개선책을 제공하고, 여기서, 개선책은 T 세포에 의해 인지되는 네오에피토프를 포함하는 하나 이상의 체세포 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로서 확인된 대상체에 치료요법을 투여함을 포함한다. 일부 양태에서, 장기 임상적 이득은 CTLA-4 차단(예를 들어, 이필리무맙 또는 트레멜리무맙을 통한) 치료 후 관찰된다.
- [0026] 일부 양태에서, 본 발명은 암종, 육종, 골수종, 백혈병 또는 림프종으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 암을 치료하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 T 세포에 의해 인지되는 네오에피토프를 포함하는 하나 이상의 체세포 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로서 확인된 대상체에게 면역 체크포인트 조절제 치료요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 암은 흑색종이다. 일부 양태에서, 상기 암은 비-소형-세포 폐 암종(NSCLC)이다.
- [0027] 도면의 간단한 설명
- [0028] 하기의 도면은 단지 설명을 목적으로 제공되고 제한하는 것으로서 의도되지 않는다.
- [0029] (도 1a 내지 1c을 포함하는) 도 1은 치료요법으로부터의 장기 임상적 이득을 갖고 (도 1a, 1/2/2011 및 8/26/2013); (도 1b, 9/6/2011 및 1/14/2013) 이득/진행성 질환을 갖지 않는 (도 1c, 8/13/2009 및 1/9/2010) 환자로부터 쌍을 이룬 치료 전후 스캔을 보여준다.
- [0030] (도 2a 내지 2i을 포함하는) 도 2는 이필리무맙 치료로부터의 상이한 임상적 이득을 갖는 환자로부터 종양의 돌연변이 환경을 보여준다. 도 2a는 임상적 이득에 의해 카테고리화된 돌연변이 로딩(엑솜 당 비동의 돌연변이 수)을 보여준다. 도 2b는 돌연변이 로딩과 이필리무맙으로부터의 이득간의 관계를 보여준다. LB, 장기 임상적 이득 그룹; NB, 최소 또는 이득이 없는 그룹; $p=0.01$ (장기 임상적 이득이 있고 이득이 없는 환자들간의 메디안 돌연변이 로딩에서 차이에 대한 메디안을 비교하는 맨-휘트니(Mann-Whitney) 2-테일드 t-시험). 도 2c는 임상적 그룹에 의한 전이(Ti) 및 전환(Tv)의 비율을 보여준다. 도 2d는 발견 및 확인 세트에서 뉴클레오타이드 변화를 보여준다. 돌연변이 스펙트럼은 이전의 흑색종 계승 연구와 일치한다. 19 도 2e는 발견 세트에서 엑솜 당 100개 초과 또는 미만의 비동의 암호화 돌연변이(로그-랭크 시험에 의한 $p=0.041$)를 갖는 환자에 대한 전체 생존의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선을 도시한다. 도 2f는 돌연변이 로딩과 이필리무맙으로부터의 이득 간의 관계를 보여준다. LB, 장기 임상적 이득 그룹; NB, 최소 또는 이득이 없는 그룹; $p=0.01$ (장기 임상적 이득이 있고 이득이 없는 환자들간의 메디안 돌연변이 로딩에서 차이에 대한 메디안을 비교하는 맨-휘트니(Mann-Whitney) 2-테일드 t-시험). 도 2g는 발견 세트에서 엑솜 당 100개 초과 또는 미만의 비동의 암호화 돌연변이(로그-랭크 시험에 의한 $p=0.041$)를 갖는 환자에 대한 전체 생존의 카플란-마이어 곡선을 도시한다. 도 2h는 확인 세트에서 엑

숨 당 100개 초과 또는 미만의 비동의 암호화 돌연변이(로그-랭크 시험에 의한 $p=0.010$)를 갖는 환자에 대한 전체 생존의 카플란-마이어 곡선을 도시한다. 도 2i는 임상적 서브그룹에 의한 전이(T_i) 및 전환(T_v)의 비율을 보여준다.

[0031] (도 3a 내지 3h을 포함하는) 도 3은 네오에피토프 특징이 이필리무맘에 대한 임상적 이득을 한정함을 보여준다. 후보 네오에피토프는 보충 방법에 기재된 바와 같은 돌연변이 분석에 의해 확인되었다. 도 3a는 발견 세트 ($n=25$)에서 장기 임상적 이득(LB)을 갖거나 최소 또는 어떠한 임상적 이득을 갖지 않은(NB) 환자들이 공유한 후보 테트라펩타이드 네오에피토프의 히트 맵을 보여준다. 각각의 열은 네오에피토프를 나타낸다. 적색선은 반응과 관련된 테트라펩타이드 특징을 지적한다. 이들이 존재하는 정확한 테트라펩타이드, 염색체 유전자좌 및 야생형 및 돌연변이 노나머는 표4 및 도 19에 열거한다. 도 3b는 확인 세트($n=15$)를 위한 동일한 정보를 보여준다. 도 3c는 분리된 비-반응 종양을 배제한 양성(청색선) 또는 음성(적색선)의 네오에피토프 특징에 의한 발견 세트에 대한 카플란-마이어 곡선을 보여준다. 특징이 있는 환자들 대 특징이 없는 환자들에 대한 로그-랭크 시험에 의한 $P<0.0001$. 도 3d는 확인 세트에 대한 동일한 데이터를 보여준다. 로그-랭크에 의한 $p=0.049$. 도 3e는 발견 세트($n=25$)에서 장기 임상적 이득(LB)을 갖거나 최소 또는 어떠한 임상적 이득을 갖지 않은(NB) 환자들이 공유한 테트라펩타이드 네오에피토프의 히트 맵을 보여준다. 각각의 열은 네오에피토프를 나타낸다. 적색선은 반응과 관련된 테트라펩타이드 특징을 지적한다. 이들이 존재하는 정확한 테트라펩타이드, 염색체 유전자좌 및 야생형 및 돌연변이 노나머는 표4 및 도 19에 열거한다. 도 3f는 확인 세트($n=15$)에 대한 동일한 정보를 보여준다. 도 3g는 분리된 비-반응 종양을 배제한 양성(청색선) 또는 음성(적색선)의 네오에피토프 특징에 의한 발견 세트에 대한 카플란-마이어 곡선을 보여준다. 특징이 있는 환자들 대 특징이 없는 환자들에 대한 로그-랭크 시험에 의한 $P<0.0001$. 도 3h는 확인 세트에 대한 동일한 데이터를 보여준다. 로그-랭크에 의한 $p=0.049$.

[0032] (도 4a 내지 4f를 포함하는) 도 4는 네오에피토프가 이필리무맘 처리된 환자들로부터 T 세포를 활성화시킴을 보여준다. 도 4a는 게놈 위치의 함수로서 네오에피토프 생성의 다양성을 도해한다. 3개의 대표적 LB 환자들 기원의 네오에피토프는 게놈 위치의 함수로서 플로팅된다. 상기 특징에서 후보 네오에피토프는 상이한 유전자에 의해 생성될 수 있다. 네오에피토프의 염색체 위치는 x축을 따라 플로팅한다. 피크의 높이는 얼마나 많은 환자가 발견 및 확인 세트에서 아미노산 서열을 공유하는지를 지적한다. 도 4b는 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondii*)의 예시적 테트라펩타이드 서브스트링을 보여준다. 각각의 경우에, 상기 돌연변이를 함유하는 노나머는 환자 특이적 HLA에 의해 결합하고 제공되는것으로 예측된다. 도 4c는 TESPFEQHI 대 야생형 펩타이드 TKSPFEQHI에 대한 다기능성 T 세포 반응을 보여준다. 도 4d는 TESPFEQHI 대 야생형 펩타이드 TKSPFEQHI에 대한 이원 양성($IFN-\gamma$ 및 $TNF-\alpha$) $CD8+$ T 세포 반응 및 시간 경과에 따른 $IFN-\gamma$ + T 세포의 증가를 보여준다. 도 4e는 GLERGGFTF 대 야생형 펩타이드 GLERGGFTF에 대한 이원 양성($IFN-\gamma$ 및 $TNF-\alpha$) $CD8+$ T 세포 반응을 보여주고 기준에 상대적 이필리무맘을 사용한 처리 개시 24주 후 펩타이드-특이적 T 세포의 증가를 도해한다. 도 4f는 인간 사이토메갈로바이러스 이메디에이트 어얼리 에피토프의 예시적 테트라펩타이드 서브스트링을 보여준다. 각각의 경우에, 상기 돌연변이를 함유하는 노나머는 환자 특이적 HLA에 의해 결합하고 제공되는것으로 예측된다.

[0033] 도 5는 10X 이하 범위의 돌연변이가 배제되고 35X 미만의 범위의 후보물이 통합 게놈 뷰어(IGV)를 사용하여 수동으로 검토된 발견 세트를 위한 분석 파이프라인을 보여준다.

[0034] (도 6a 내지 6d를 포함하는) 도 6은 각각의 임상 서브그룹에서 가장 통상적으로 돌연변이된 유전자들의 대표적인 목록을 보여준다. 후보 돌연변이는 이온 토렌트 서열분석 또는 MiSeq와 같은 직교 서열분석 방법에 의해 확인하였다. 도 6a는 발견 및 확인 세트에서 주기적으로 돌연변이된 유전자들의 대표적인 목록을 도시한다. 도 6b는 발견 및 확인 세트에서 샘플에 걸쳐 있는 돌연변이 유형의 분포를 도시한다. 도 6c는 발견 및 확인 세트에서 주기적으로 돌연변이된 유전자들의 대표적인 목록을 도시한다. 도 6d는 발견 및 확인 세트에서 샘플에 걸쳐 있는 돌연변이 유형의 분포를 도시한다.

[0035] (도 7a 내지 7f을 포함하는) 도 7은 장기 이득이 있고 최소 또는 어떠한 이득이 없는 환자들에 대한 드라이버 및 돌연변이 로드를 보여준다. 도 7a는 발견 세트에서 각각의 임상 그룹의 종양에서 공지된 흑색종 드라이버 유전자에서의 돌연변이 존재를 보여준다. 도 7b는 확인 세트에서 각각의 임상 그룹의 종양에서 공지된 흑색종 드라이버 유전자에서의 돌연변이를 도시한다. 도 7c는 확인 세트에서 샘플 당 엑손 미스센스 돌연변이 수를 보여준다. 도 7d는 확인 세트에서 샘플 당 메디안 엑손 미스센스 돌연변이의 비교를 보여준다. 도 7e는 질환의 방사선 사진 증거가 없는(NED) 환자 서브그룹의 돌연변이 로드, 6개월 초과와 질환 대조군(1명의 환자를 제외한 모두 진행), 6개월 미만 동안의 질환 대조군 및 무반응(NR)을 도시한다. NED를 갖는 환자들과 무반응을 갖는 환자들간의 차이에 대해 $P=0.03$ (맨-휘트니(Mann-Whitney) 2-테일드 t-시험 비교 메디안). 도 7f는 질환의 방사선 사진 증거가 없는(NED) 환자 서브그룹의 돌연변이 로드, 6개월 초과 동안 질환 대조군(1명의 환자를 제외한 모

두 진행), 6개월 미만 동안의 질환 대조군 및 무반응(NR)을 도시한다. NED를 갖는 환자와 무반응을 갖는 환자들간의 차이에 대해 P=0.03 (맨-휘트니(Mann-Whitney) 2-테일드 t-시험 비교 메디안).

- [0036] 도 8은 네오에피토프 분석 파이프라인을 보여준다. 모든 단계는 예측된 야생형 및 돌연변이에 대해 수행한다. MHC class I 예측은 NetMHCv3.4 및/또는 RANKPEP로 수행한다. HLA-특이적 아미노산을 차폐시키는 IEDB 프로그램에 의한 T 세포 면역원성 예측 (<http://tools.immunepitope.org/immunogenicity/>).
- [0037] (도 9a 내지 9c을 포함하는) 도 9는 처리 전 및 후 발견 세트에서 환자로부터 대표적인 스캔을 보여준다. 도 9a는 질환의 방사선 사진 증거 없는 1명의 환자 기원의 2개 부위 (5/1/08 및 5/30/13)를 보여준다. 도 9b는 6개월 초과 임상의 이득을 갖는 환자로부터의 스캔을 보여준다. 상부는 9/6/11 및 1/14/13으로부터 기원한다. 하부는 9/19/07 및 1/15/09로부터 기원한다. 도 9c는 치료요법에 무반응인 상부 환자로부터의 스캔을 보여준다. 상부는 5/27/10 및 12/21/10이다. 하부는 3/3/11 및 11/18/11이다.
- [0038] (도 10a 내지 10k를 포함하는) 도 10은 펩타이드 분석, 발견 및 확인을 보여준다. 도 10a는 발견 세트에서의 모든 샘플을 보여주고, 돌연변이체 펩타이드는 상응하는 야생형 펩타이드 보다 MHC class I에 결합할 가능성이 높다. 도 10b는 확인 세트에서 가로지르는 모든 샘플을 보여주고 돌연변이체 펩타이드는 야생형 펩타이드 보다 MHC class I에 결합할 가능성이 높다. 도 10c 및 10d는 LB 및 NB 그룹에서 통상의 테트라펩타이드에서 아미노산의 빈도를 보여준다. 각각의 문자의 높이는 상기 위치에서 소정의 아미노산의 빈도를 반영한다. 위치 3번 및 4번에 있는 페닐알라닌 (F)은 NB 그룹에서 나타나지 않는다. 도 10e는 이의 테트라펩타이드가 임상 그룹에 의한 서브스트링을 포함하는 공지된 항원을 보여준다. 보존된 테트라펩타이드 네오에피토프는 T 세포 활성화를 위한 시험관 내 증거를 갖는 감염성 병원체 기원의 항원 서브스트링을 포함한다. 도 10f는 MART-1 및 EKLS 서브스트링을 보여준다. 도 10g는 발견 세트에서의 가로지르는 모든 샘플을 보여주고, 돌연변이체 펩타이드는 상응하는 야생형 펩타이드 보다 MHC class I에 결합할 가능성이 보다 높다. 도 10h는 확인 세트에서 가로지르는 모든 샘플을 보여주고, 돌연변이체 펩타이드는 상응하는 야생형 펩타이드 보다 MHC class I에 결합할 가능성이 높다. 도 10i 및 10j는 LB 및 NB 그룹에서 공통된 테트라펩타이드내 아미노산의 빈도를 보여준다. 각각의 문자의 높이는 상기 위치에서 소정의 아미노산의 빈도를 반영한다. 도 10k는 이의 테트라펩타이드가 임상 그룹에 의해 정렬된 서브스트링을 포함하는 공지된 항원을 보여준다. 보존된 테트라펩타이드 네오에피토프는 T 세포 활성화를 위한 시험관 내 증거를 갖는 감염성 병원체 기원의 항원 서브스트링을 포함한다.
- [0039] 도 11은 주(week) 60개 혈액 샘플에서 펩타이드 풀 A, B 및 C에서 검출된 다기능성 CD8 T 세포 반응을 보여준다. 환자 CR1509, CR9699 및 CR9306로부터의 동결된 PBMC는 방법에 기재된 바와 같이 해동시키고 각각 펩타이드 A, B 및 C로 재자극하였다. 세포내 사이토킨 염색 (ICS)은 하기의 조건과 함께 10일째에 수행하였다: 자극 없음 (음성 대조군), 스타필로코컬 장독소 B (SEB, 양성 대조군) 및 상응하는 펩타이드 풀. CD8+IFN- γ +, CD8+IFN- γ +TNF- α + 및 CD8+IFN- γ +CD107a+ T 세포의 대표적인 도트 플롯은 도 11a (환자 CR1509에 대한 풀 A), 도 11b (환자 CR9699에 대한 풀 B) 및 도 11c 환자 (CR9306에 대한 풀 C)에 나타난다. 도 11d는 돌연변이체 펩타이드 **GLEREGGTF**로 자극되는 경우 야생형 **GLERGGTF**과 비교하여 % CD8+ IFN- γ , TNF- α , CD-107a 및 MIP-1 β 이원 양성 세포를 보여준다.
- [0040] 도 12는 특징이 상이한 데이터세트, 실제 데이터의 순열 또는 시뮬레이션된 데이터세트로부터 비롯된 귀무 가설을 시험하기 위한 시뮬레이션의 흐름도를 도시한다.
- [0041] 도 13은 돌연변이체 또는 야생형 펩타이드가 건강한 공여자에서 CD8+ IFN- γ 반응을 유발시키지 않음을 입증한다.
- [0042] 도 14는 네오항원 생성이 게놈 위치의 함수일 수 있음을 입증한다. 3개의 대표적인 LB 환자로부터 네오항원은 게놈 위치의 함수로서 플롯팅한다. 특징에서 후보 네오에피토프는 상이한 유전자에서 생성된다. 네오에피토프의 염색체 위치는 x축을 따라 플롯팅한다. 피크의 높이는 얼마나 많은 환자가 발견 및 확인 세트에서 아미노산 서열을 공유하는지를 지적한다. 테트라펩타이드는 게놈에 걸쳐 있는 다양한 유전자들에서 돌연변이에 의해 암호화된다.
- [0043] 도 15는 확인 세트를 위한 엑스 분석 파이프라인을 도시한다.
- [0044] 도 16은 LCA (백혈구 공통된 항원), CD8, 및 FOXP3에 대해 염색된 중앙 생검을 도시한다. 도 16a에 따라, 장기 이득(LB; F-J)을 갖는 것들과 비교하여 어떠한 임상적 이득을 갖지 않는(NB; A-E) 환자들에서, LCA (B,G, 200X 배율, 화살표 팀은 양성 세포를 나타낸다), CD8 (C,H, 200X 배율, 화살표 팀은 양성 세포를 나타낸다), 또는 FOXP3 (D,I, 200X 배율, 화살표는 양성 세포를 나타낸다)으로 염색하는 세포의 %에서 어떠한 유의적 차이가 없

었다. NB 및 LB 환자 둘 다로부터의 종양은 괴사(E, J, 100X 배율)를 보여주고 괴사를 보여주는 종양의 %는 그룹 (0)간에 상당히 상이(P=0.034)하지만 상기 발견은 단일 아웃라이어 값의 내포에 의존한다(배제되는 경우 P=0.683). 도 16b에 따라, NB와 비교하여 LB 그룹에서 CD8:FOXP3 비율 (C)이 상당히 증가(P=0.028)한다. LCA (백혈구 공통된 항원)는 LB 그룹에서 보다 높게 나타나지만 통계학적으로 유의적이지 않다.

- [0045] 도 17은 확인 세트에서 환자의 세부적인 특성을 도시한다.
- [0046] 도 18은 발견 및 확인 세트를 위한 종양 당 비동의 엑손 돌연변이를 도시한다.
- [0047] 도 19는 반응 특징에서 테트라펩타이드에 대한 내용, 유전자 및 유전자좌를 도시한다.
- [0048] 도 20은 TCGA RNA-seq 데이터세트로부터 반응 특징에 존재하는 테트라펩타이드를 유도하는 돌연변이를 암호화하는 유전자의 발현을 도시한다. 어떠한 발현을 갖지 않는 종양을 배제한 후, 평균 SEM 값은 각각의 유전자에 대해 나타낸다. 유전자가 임의의 샘플에서 발현되지 않는 경우, 제로가 나타난다.
- [0049] 도 21은 각각의 환자 샘플에 대한 생검의 샘플 부위, 샘플 크기 및 유형을 도시한다.
- [0050] 정의
- [0051] 본 발명이 보다 용이하게 이해되도록 하기 위해, 특정 용어가 하기에 정의된다. 당업자는 특정 용어에 대한 정의가 명세서에서 다른 곳에서 제공될 수 있고/있거나 문단으로부터 자명한 것으로 인지할 것이다.
- [0052] *투여*: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "투여"는 조성물의 대상체로의 투여를 언급한다. 투여는 임의의 적당한 경로에 의한 것일 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서, 투여는 기관지(기관지 적하에 의한 것을 포함하는), 흡착, 장, 피간, 동맥내, 피내, 위내, 골수내, 근육내, 비강내, 복강내, 척추강내, 정맥내, 심실내, 점막, 비강, 경구, 직장, 피하, 설하, 국소, 기관(기관내 적하에 의한 것을 포함하는), 경피, 질 및 초자체일 수 있다.
- [0053] *친화성*: 당업계에 공지된 바와 같이 "친화성"은 특정 리간드의 이의 파트너로의 결합 강도의 척도이다. 친화성은 상이한 방식으로 측정될 수 있다. 일부 양태에서, 친화성은 정량적 검정에 의해 측정된다. 일부 상기 양태에서, 결합 파트너 농도는 생리학적 조건을 모방하기 위해 과량의 리간드 농도이도록 고정될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 일부 양태에서, 결합 파트너 농도 및/또는 리간드 농도는 다양할 수 있다. 일부 상기 양태에서, 친화성은 비교가능한 조건(예를 들어, 농도)하에서의 참조물과 비교될 수 있다.
- [0054] *아미노산*: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아미노산"은 이의 광범위한 의미로 폴리펩타이드 쇠에 혼입될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 언급한다. 일부 양태에서, 아미노산은 일반 구조식 H₂N-C(H)(R)-COOH을 갖는다. 일부 양태에서, 아미노산은 천연적으로 존재하는 아미노산이다. 일부 양태에서, 아미노산은 합성 아미노산이고; 일부 양태에서, 아미노산은 d-아미노산이고; 일부양태에서, 아미노산은 l-아미노산이다. "표준 아미노산"은 천연 펩타이드에서 공통적으로 발견되는 임의의 20개의 표준 l-아미노산을 언급한다. "비표준 아미노산"은 이것이 합성적으로 제조되거나 천연 공급원으로부터 수득되는지 상관 없이 표준 아미노산 이외의 다른 임의의 아미노산을 언급한다. 본원에 사용된 바와 같은 "합성 아미노산"은 염, 아미노산 유도체(예를 들어, 아미드) 및/또는 치환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 화학적으로 변형된 아미노산을 포함한다. 펩타이드 중에 카복시- 및/또는 아미노-말단 아미노산을 포함하는 아미노산은 메틸화, 아미드화, 아세틸화, 보호 그룹 및/또는 이들의 활성화에 의해서 영향을 미치는 것 없이 펩타이드의 순환 반수명을 변화시킬 수 있는 다른 화학적 그룹으로의 치환에 의해 변형될 수 있다. 아미노산은 디설파이드 결합에 참여할 수 있다. 아미노산은 하나 이상의 화학적 실체(예를 들어, 메틸 그룹, 아세테이트 그룹, 아세틸 그룹, 포스페이트 그룹, 포스페이트 그룹, 포밀 모이어티, 이소프레노이드 그룹, 설페이트 그룹, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티, 지질 모이어티, 탄수화물 모이어티, 비오틴 모이어티 등)와의 연합과 같은 하나 또는 해독 후 변형을 포함할 수 있다. 용어 "아미노산"은 "아미노산 잔기"와 상호 교환적으로 사용되고 유리된 아미노산 및/또는 펩타이드의 아미노산 잔기를 언급할 수 있다. 이것이 유리된 아미노산 또는 펩타이드의 잔기를 언급하는지는 용어가 사용된 문단으로부터 자명할 것이다.
- [0055] *항체 제제*: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체 제제"는 특정 항원에 특이적으로 결합하는 제제를 언급한다. 일부 양태에서, 상기 용어는 특이적 결합을 부여하기에 충분한 면역글로불린 구조 요소들을 갖는 임의의 폴리펩타이드를 포함한다. 적합한 항체 제제는 인간 항체, 영장류화된 항체, 키메라 항체, 이특이적 항체, 인간화된 항체, 접합된 항체 (즉, 다른 단백질, 방사능표지, 세포독소에 접합되거나 융합된 항체), 소형모듈러면역약제 ("SMIPsTM"), 단일쇄 항체, 카멜로이드 항체 및 항체 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체 제제"는 또한 온전한 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 단일 도메인 항체(예를 들어, 상어 단일 도메인 항체 (예를 들어, IgNAR 또는 이의 단편)), 2개의 온전한 항체로부터 형성된 다중특이적 항체

(예를 들어 이특이적 항체), 및 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 용어는 스테이플 펩타이드를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 용어는 하나 이상의 항체형 결합 펩타이드모사체를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 용어는 하나 이상의 항체형 결합 스캐폴드 단백질을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 용어는 단일체 또는 아드벡틴을 포함한다. 많은 양태에서, 항체 제제는 이의 아미노산 서열이 상보적 결정 영역(CDR)으로서 당업자에 의해인지되는 하나 이상의 구조적 요소들을 포함하는 폴리펩타이드이거나 이를 포함하고; 일부 양태에서, 항체 제제는 이의 아미노산 서열이, 표준 항체에서 발견되는 것과 실질적으로 동일한 적어도 하나의 CDR (예를 들어, 적어도 하나의 중쇄 CDR 및/또는 적어도 하나의 경쇄 CDR)을 포함하는 폴리펩타이드이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 포함된 CDR은 이것이 표준 CDR과 비교하여 서열에서 동일하거나 1 내지 5개의 아미노산 치환을 함유한다는 점에서 표준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 양태에서, 포함된 CDR은 이것이 표준 CDR과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 보여준다는 점에서 표준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 양태에서, 포함된 CDR은 이것이 표준 CDR과 적어도 96%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 보여준다는 점에서 표준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 양태에서, 포함된 CDR은 포함된 CDR내 적어도 하나의 아미노산이 표준 CDR과 비교하여 결실되거나, 첨가되거나 치환되지만 다르게는 상기 포함된 CDR이 표준 CDR의 서열과 동일하다는 점에서 표준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 양태에서, 포함된 CDR은 상기 포함된 CDR내 1 내지 5개 아미노산이 표준 CDR과 비교하여 결실되거나, 첨가되거나 치환되지만 다르게는 표준 CDR과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 표준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 양태에서, 포함된 CDR은 상기 포함된 CDR내 적어도 하나의 아미노산이 표준 CDR과 비교하여 치환되지만 다르게는 표준 CDR의 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 표준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 양태에서, 포함된 CDR은 상기 포함된 CDR내 1 내지 5개 아미노산이 표준 CDR과 비교하여 결실되거나, 첨가되거나 치환되지만 다르게는 표준 CDR과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 표준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 양태에서, 항체 제제는 이의 아미노산 서열이 번역글로불린 가변 도메인으로서 당업자에 의해 인지되는 구조적 요소들을 포함하는 폴리펩타이드이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 제제는 번역글로불린-결합 도메인과 상동성이거나 대부분 상동성인 결합 도메인을 갖는 폴리펩타이드 단백질이다.

[0056]

항체 폴리펩타이드: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체 폴리펩타이드" 또는 "항체", 또는 "이의 항원 결합 단편"은 상호 교환적으로 사용될 수 있고, 에피토프에 결합할 수 있는 폴리펩타이드(들)를 언급한다. 일부 양태에서, 항체 폴리펩타이드는 전장 항체이고 일부 양태에서, 전장보다는 적은 길이이지만 적어도 하나의 결합 부위(항체 "가변 영역"의 구조를 갖는 적어도 하나 및 바람직하게 적어도 2개의 서열을 포함하는)를 포함한다. 일부 양태에서, 용어 "항체 폴리펩타이드"는 번역글로불린 결합 도메인과 상동성이거나 대부분 상동성인 결합 도메인을 갖는 임의의 단백질을 포함한다. 특정 양태에서, "항체 폴리펩타이드"는 번역글로불린 결합 도메인과 적어도 99% 동일성을 보여주는 결합 도메인을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 양태에서, "항체 폴리펩타이드"는 번역글로불린 결합 도메인, 예를 들어, 표준 번역글로불린 결합 도메인과 적어도 70%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 보여주는 결합 도메인을 갖는 임의의 단백질이다. 포함된 "항체 폴리펩타이드"는 천연 공급원에서 발견되는 항체의 서열과 동일한 아미노산 서열을 가질 수 있다. 본 발명에 따른 항체 폴리펩타이드는 예를 들어, 천연 공급원 또는 항체 라이브러리로부터의 분리, 숙주 시스템내 또는 이와 함께 재조합 생산, 화학적 합성 또는 이의 조합을 포함하는 임의의 가용한 수단에 의해 제조될 수 있다. 항체 폴리펩타이드는 모노클로날 또는 폴리클로날일 수 있다. 임의의 항체 폴리펩타이드는 임의의 인간 부류를 포함하는, 임의의 번역글로불린 부류의 구성원일 수 있다: IgG, IgM, IgA, IgD, 및 IgE. 특정 양태에서, 항체는 IgG 번역글로불린 부류의 구성원일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체 폴리펩타이드" 또는 "항체의 특징부"는 상호교환적으로 사용되고 목적하는 에피토프에 결합하는 능력을 갖는 항체의 임의의 유도체를 언급한다. 특정 양태에서, "항체 폴리펩타이드"는 전장 항체의 특이적 결합 능력의 적어도 상당 부분을 보유하는 항체 단편이다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, Fv, dsFv 디아바디, 및 Fd 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 대안적으로 또는 추가로, 항체 단편은 예를 들어, 디설파이드 연결에 의해 함께 결합된 다중 쇄를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항체 펩타이드는 인간 항체일 수 있다. 일부 양태에서, 항체 폴리펩타이드는 인간화될 수 있다. 인간화된 항체 폴리펩타이드는 비-인간 번역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 번역글로불린, 번역글로불린 쇄 또는 항체 폴리펩타이드 (예를 들어, 항체의 Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 다른 항원-결합 서브서열)일 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 수용자의 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 마우스, 래트 또는 토끼와 같은 비-인간 종(공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기에 의해 대체된 인간 번역글로불린(수용자 항체)이다. 특정 양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 항체 폴리펩타이드는 면역 체크포인트 분자상의 특정 에피토프에 결합한다.

[0057] 항원: "항원"은 항체가 결합하는 분자 또는 실체이다. 일부 양태에서, 항원은 폴리펩타이드 또는 이의 부분이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 항원은 항체에 의해 인지되는 감염성 제제의 부분이다. 일부 양태에서, 항원은 면역반응을 유발하는 제제 및/또는 (ii) T 세포 수용체에 의해 결합된 제제(예를 들어, MHC 분자에 의해 제공되는 경우) 또는 유기체에 노출되거나 투여되는 경우 항체 (예를 들어, B 세포에 의해 생산되는)에 결합되는 제제이다. 일부 양태에서, 항원은 유기체에서 체액성 반응(예를 들어, 항원 특이적 항체의 생산을 포함하는)을 유발하고; 대안적으로 또는 추가로, 일부 양태에서, 항원은 유기체에서 세포 반응(예를 들어, 항원과 특이적으로 상호작용하는 T 세포를 포함하는)을 유발한다. 특정 항원은 표적 유기체 중의 모든 구성원에서는 아니지만 표적 유기체(예를 들어, 마우스, 토끼, 영장류, 인간) 중 하나 또는 여러 구성원에서 면역 반응을 유발할 수 있다는 것은 당업자가 인지할 것이다. 일부 양태에서, 항원은 표적 유기체 중의 구성원의 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 면역 반응을 유발한다. 일부 양태에서, 항원은 항체 및/또는 T 세포 수용체에 결합하고 유기체에서 특정 생리학적 반응을 유도하거나 유도하지 않을 수 있다. 일부 양태에서, 예를 들어, 항원은 상호작용이 생체 내에서 일어나는 지와는 상관없이 시험관 내에서, 항체 및/또는 T 세포 수용체에 결합할 수 있다. 일반적으로, 항원은 예를 들어, 소분자, 핵산, 폴리펩타이드, 탄수화물, 지질, 중합체[생물학적 중합체와는 다른(예를 들어, 핵산 또는 아미노산 중합체와는 다른) 양태에서] 동일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항원은 폴리펩타이드이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 항원은 글리칸이거나 이를 포함한다. 당업자는 일반적으로 항원이 분리된 또는 순수 형태로 제공될 수 있거나 대안적으로 조 형태(예를 들어, 세포 추출물과 같은 추출물 또는 항원 함유 공급원의 다른 상대적 조 체제에서 다른 물질과 함께)로 제공될 수 있음을 인지할 것이다. 일부 양태에서, 본 발명에 따라 사용된 항원은 조 형태로 제공된다. 일부 양태에서, 항원은 제조항원이거나 이를 포함한다.

[0058] 대략적으로: 본원에 사용된 바와 같이, 목적하는 하나 이상의 값에 적용되는 용어 "대략적으로" 또는 "약"은 진술된 표준 값과 유사한 값을 언급한다. 특정 양태에서, 용어 "대략적으로" 또는 "약"은 달리 진술되지 않거나 문단으로부터 명백하지 않는 경우 진술된 표준 값 (초과 또는 미만)의 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만에 속하는 값의 범위(상기 수치가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우는 제외)를 언급한다.

[0059] 병용 치료요법: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "병용 치료요법"은 2개 이상의 상이한 약제학적 제제가, 대상체가 2개의 제제에 동시에 노출되도록 하는 중복 용법으로 투여되는 상황들을 언급한다. 병용 치료요법에 사용되는 경우, 2개 이상의 상이한 제제는 동시에 또는 별도로 투여될 수 있다. 상기 병용 투여는 동일한 투여 형태의 2개 이상의 제제의 동시 투여, 별도의 투여 형태의 동시투여 및 별도의 투여를 포함할 수 있다. 즉, 2개 이상의 제제는 동일한 투여 형태로 함께 제형화될 수 있고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 2개 이상의 제제는 동시에 투여될 수 있고, 상기 제제는 별도의 제형에 존재한다. 또 다른 대안에서, 제1 제제가 투여되고 이어서 바로 하나 이상의 추가의 제제가 투여될 수 있다. 별도의 투여 프로토콜에서, 2개 이상의 제제는 몇 분 간격 또는 몇 시간 간격 또는 몇 일 간격으로 투여될 수 있다.

[0060] 비교할만한: 용어 "비교할만한"은 수득된 결과 또는 관찰된 현상의 비교를 가능하게 할 정도로 서로 충분히 유사한 2개(또는 그 이상) 세트의 조건, 상황, 개체 또는 집단을 기재하기 위해 본원에 사용된다. 일부 양태에서, 비교할만한 세트의 조건, 상황, 개체 또는 집단은 다수의 실질적으로 동일한 특징 및 하나 또는 소수의 변화된 특성을 특징으로 한다. 당업자는 상황, 개체 또는 집단 세트가 상이한 세트의 상황, 개체 또는 집단하에 또는 이와 함께수득된 결과 또는 관찰된 현상에서의 차이가 다양한 상기 특징에서 다양성에 의해 유발되거나 이를 지적하는 합리적 결론을 보장하기 위해 실질적으로 동일한 특징의 충분한 수 및 유형에 의해 특징화되는 경우 서로 비교할만한 것으로 인지할 것이다. 당업자는 본원에 사용된 상대적 용어(예를 들어, 증진된, 활성화된, 감소된, 억제된 등)가 전형적으로 비교할만한 조건하에서 수행된 비교를 언급하는 것으로 인지할 것이다.

[0061] 공통 서열: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "공통 서열"은 생리학적 현상(예를 들어, 면역 반응)을 유발하거나 구동시키는 코어 서열을 언급한다. 감염성 제제의 항원과 "공통 서열"을 공유하는 암 세포가 MHC 분자에 대한 항원의 결합 친화성에 영향을 미치고(직접적으로 또는 알로스테릭하게)/미치거나 T 세포 수용체에 의한 인지를 촉진시키는 아미노산 서열의 부분을 공유한다는 것은 당업자가 이해할 것이다. 일부 양태에서, 공통 서열은 테트라펩타이드이다. 일부 양태에서, 공통 서열은 노나펩타이드이다. 일부 양태에서, 공통 서열은 4개 내지 9개의 아미노산 길이이다. 일부 양태에서, 공통 서열은 9개 초과인 아미노산 길이이다.

[0062] 진단학적 정보: 본원에 사용된 바와 같이, 진단학적 정보 또는 진단에 사용하기 위한 정보는 환자가 질환 또는 병태를 갖는 지를 결정하고/하거나 상기 질환 또는 병태를 표현형 카테고리 또는 상기 질환 또는 병태의 예후

또는 치료 (일반적인 또는 임의 특정 치료)에 대한 가능한 반응과 관련된 유의성을 갖는 임의의 카테고리 분류하는데 유용한 임의의 정보이다. 유사하게, 진단은 대상체가 질환 또는 병태(예를 들어, 암)를 갖는 지, 대상체에서 나타나는 바와 같은 질환 또는 병태의 상태, 단계 또는 특징을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 유형의 진단학적 정보, 종양의 특성 또는 분류와 관련된 정보, 예후와 관련된 정보 및/또는 적당한 치료를 선택하는데 유용한 정보를 제공함을 언급한다. 치료 선택은 특정 치료학적 (예를 들어, 화학치료학적) 제제 또는 다른 치료 양상, 예를 들어, 수술, 방사선 등의 선택, 치료요법을 유지하거나 전달하는 것에 대한 선택, 투여 용법(예를 들어, 특정 치료학적 제제의 하나 이상의 투여의 횟수 또는 수준 또는 치료학적 제제의 병용)에 관한 선택 등을 포함할 수 있다.

[0063] **투여 용법:** 본원에 사용된 바와 같은 용어로서 "투여 용법" (또는 "치료학적 용법")은 전형적으로 시기에 의해 분리된, 개별적으로 대상체에 투여되는 단위 용량 세트(전형적으로 하나 이상)이다. 일부 양태에서, 소정의 치료학적 제제는 하나 이상의 투여를 포함할 수 있는 추천된 투여 용법을 갖는다. 일부 양태에서, 투여 용법은 다수의 용량을 포함하고 이의 각각은 동일한 길이의 시기에 의해 서로 분리되어 있고; 일부 양태에서, 투여 용법은 다수의 투여 및 개별적 투여를 분리하는 적어도 2개의 상이한 시기를 포함한다. 일부 양태에서, 투여 용법은 환자 집단에 걸쳐 투여되는 경우 목적하는 치료학적 결과이거나 서로 관련되어 있다.

[0064] **호전적 반응:** 본원에 사용된 바와 같은 용어 호전적 반응은 증상의 감소, 완전한 또는 부분적 감퇴 또는 질환 병리에서 다른 개선을 언급한다. 증상은 특정 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상이 규모(예를 들어, 강도, 중증도 등) 및/또는 빈도에서 감소되는 경우 감소한다. 명백하게 하기 위한 목적으로, 특정 증상 개시의 지연은 상기 증상의 빈도를 감소시키는 하나의 형태로 고려된다. 보다 작은 종양을 갖는 많은 암 환자들은 증상을 갖지 않는다. 본 발명은 상기 증상이 제거되는 경우로만 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명은 완전히 제거되지 않는다 하더라도 하나 이상의 증상이 감소되도록 (및 대상체의 병태가 이에 의해 "개선된") 하는 치료를 구체적으로 고려한다. 일부 양태에서, 호전적 반응은 특정 치료학적 용법이 관련 집단에 걸쳐 투여되는 경우 통계학적으로 유의적 효과를 보여주는 경우 확립되고; 특정 개체에서 특정 결과의 입증은 요구되지 않을 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 특정 치료학적 용법은 이의 투여가 관련 목적하는 효과와 서로 관련되는 경우 호전적 반응을 갖는 것으로 결정된다.

[0065] **상동성:** 본원에 사용된 바와 같은 용어 "상동성"은 중합체 분자들 간에, 예를 들어, 핵산 분자들 간에(예를 들어, DNA 분자들 및/또는 RNA 분자들) 및/또는 폴리펩타이드 분자들 간에 전체 관련성을 언급한다. 일부 양태에서, 중합체 분자는 이들 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일한 경우 서로 "상동성"인 것으로 고려된다. 일부 양태에서, 중합체 분자는 이들의 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 유사한 경우 서로 "상동성"인 것으로 고려된다.

[0066] **동일성:** 본원에 사용된 바와 같은 용어 "동일성"은 중합체 분자간에, 예를 들어, 핵산 분자들 간에 (예를 들어, DNA 분자들 및/또는 RNA 분자들) 및/또는 폴리펩타이드 분자들 간에 전체 관련성을 언급한다. 2개 핵산 서열의 % 동일성의 계산은 예를 들어, 최적의 비교 목적을 위해 2개의 서열을 정렬시킴에 의해 수행될 수 있다(예를 들어, 갭은 최적의 정렬을 위해 제1 및 제2 핵산 서열 중 하나 또는 둘 다에 도입될 수 있고 비-동일성 서열은 비교 목적을 위해 무시될 수 있다). 특정 양태에서, 비교 목적을 위해 정렬된 서열의 길이는 표준 서열 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 실질적으로 100%이다. 이어서 상응하는 뉴클레오타이드 위치에서 뉴클레오타이드는 비교된다. 제1 서열에서 위치가 제2 서열에서 상응하는 위치와 동일한 뉴클레오타이드에 의해 차지되는 경우, 상기 분자는 상기 위치에서 동일하다. 2개 서열 간의 % 동일성은 2개의 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다. 2개 서열간의 서열 비교 및 % 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 성취될 수 있다. 예를 들어, 2개 뉴클레오타이드 서열간의 % 동일성은 메이어스 및 밀러(Meyers and Miller)의 알고리즘을 사용하여 결정할 수 있고(문헌참조: CABIOS, 1989, 4: 11-17), 상기 알고리즘은 PAM120 잔기 표, 12의 갭 길이 페널티 및 4의 갭 페널티를 사용하여 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 도입되었다. 2개의 뉴클레오타이드 서열간의 % 동일성은 대안적으로 NWSgapdna.CMP 매트릭스를 사용한 GCG 소프트웨어 팩키지에서 GAP 프로그램을 사용하여 결정할 수 있다.

[0067] **면역 체크포인트 조절제:** 본원에 사용된 바와 같은 용어 "면역 체크포인트 조절제"는 면역 체크포인트와 직접적으로 또는간접적으로 상호작용하는 제제를 언급한다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 예를 들어, T 세포 활성화를 위한 양성 신호를 자극함에 의해 면역 이펙터 반응(예를 들어, 세포독성 T 세포 반응)을 증가시킨다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 예를 들어, T 세포 활성화에 대한 음성 신호를 억제함에 의해

(예를 들어, 억제 해제) 면역 이펙터 반응(예를 들어, 세포독성 T 세포 반응)을 증가시킨다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 T 세포 아네르지를 위한 신호를 방해한다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 하나 이상의 항원에 대한 면역 내성을 감소시키거나 제거하거나 차단한다.

[0068] **장기 이득:** 일반적으로, 상기 용어 "장기 이득"은 예를 들어, 임상적으로 관련된 시기 동안 유지되는 목적하는 특정 치료 또는 치료요법의 투여 후 관찰되는 목적하는 임상 결과를 언급한다. 하나의 예를 제공하기 위해, 일부 양태에서, 암 치료요법의 장기 이득은 (1) 질환 증거 부재("NED", 예를 들어, 방사선학적 평가시) 및/또는 (2) 질환의 안정하거나 감소된 용량이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 임상적 관련 시기는 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월 이상이다. 일부 양태에서, 임상적 관련 시기는 적어도 6개월이다. 일부 양태에서, 임상적 관련 시기는 적어도 1년이다.

[0069] **마커:** 본원에 사용된 바와 같은 마커는 이의 존재 또는 수준이 특정 종양 또는 이의 전이 질환을 특징으로 하는 제제를 언급한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 상기 용어는 특정 종양, 종양 서브클래스, 종양 단계 등을 특징으로 하는 유전자 발현 생성물을 언급한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 양태에서, 특정 마커의 존재 또는 수준은 예를 들어, 특정 종양 부류의 특징일 수 있는 특정 신호 전달 경로의 활성(또는 활성 수준)과 서로 관련된다. 마커의 존재 또는 부재의 통계학적 유의성은 특정 마커에 따라 다양할 수 있다. 일부 양태에서, 마커의 검출은 이것이 종양이 특정 서브클래스의 것일 높은 가능성을 반영한다는 점에서 고특이적이다. 상기 특이성은 민감성과 상반되게 나타날 수 있다(즉, 음성 결과는 종양이 상기 마커를 발현할 것으로 예상되는 종양인 경우라도 일어날 수 있다). 역으로, 고도의 민감성을 갖는 마커는 보다 낮은 민감성을 갖는 것들 보다 덜 특이적일 수 있다. 본 발명에 따라, 유용한 마커는 100% 정확도로 특정 서브클래스의 종양을 구분할 필요는 없다.

[0070] **조절제:** 용어 "조절제"는 목적하는 활성이 관찰된 시스템에서 이의 존재가 조절제가 부재인 경우 달리 비교할만한 조건하에서 관찰되는 것과 비교하여 상기 활성의 수준 및/또는 특성의 변화와 서로 관련된 실체를 언급하기 위해 사용된다. 일부 양태에서, 조절제는 활성이, 조절제가 부재인 경우의 달리 비교할만한 조건하에서 관찰된 것과 비교하여 이의 존재시 증가된다는 점에서 활성화제이다. 일부 양태에서, 조절제는 활성이 조절제가 부재인 달리 비교할만한 조건과 비교하여 이의 존재시 감소된다는 점에서 억제제이다. 일부 양태에서, 조절제는 이의 활성이 요망되는 표적 실체와 직접 상호작용한다. 일부 양태에서, 조절제는 이의 활성이 요망되는 표적 실체와 간접적으로(즉, 표적 실체와 상호작용하는 중간 제제와 직접적으로) 상호작용한다. 일부 양태에서, 조절제는 목적하는 표적 실체의 수준에 영향을 미치고; 대안적으로 또는 추가로, 일부 양태에서, 조절제는 표적 실체 수준에 영향을 미치는 것 없이 목적하는 표적 실체의 활성에 영향을 미친다. 일부 양태에서, 조절제는 목적하는 표적 실체의 수준 및 활성 둘 다에 영향을 미쳐 활성에서의 관찰된 차이는 수준에서의 관찰된 차이에 의해 또는 이에 상응하게 완전하게 설명되지 않는다.

[0071] **네오에피토프:** "네오에피토프"는 당업계에서 특정 이벤트에 대한 노출 또는 발생(예를 들어, 특정 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어, 감염, 암, 암의 단계 등) 후 대상체에서 출현하거나 전개되는 에피토프를 언급한다. 본원에 사용된 바와 같은 네오에피토프는 이의 존재 및/또는 수준이 이벤트로의 노출 또는 이의 발병과 서로 관련된다. 일부 양태에서, 네오에피토프는 이를 발현하는(예를 들어, 관련 수준에서) 세포에 대한 면역 반응을 유발하는 것이다. 일부 양태에서, 네오에피토프는 이를 발현하는(예를 들어, 관련 수준에서) 세포를 사멸시키거나 달리 파괴하는 면역 반응을 유발하는 것이다. 일부 양태에서, 네오에피토프를 유발하는 관련 이벤트는 세포에서 체세포 돌연변이이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 네오에피토프는 비-암세포에서 면역 반응(예를 들어, 네오에피토프를 발현하는 암세포를 표적화하기에 충분한 면역 반응)을 유발하고/하거나 지지하는 수준 및/또는 방식으로 발현되지 않는다.

[0072] **이득 부재:** 본원에 사용된 바와 같은 용어 "이득 부재"는 검출가능한 임상적 이득(예를 들어, 특정 치료요법 또는 목적하는 치료의 투여에 반응하는)의 부재를 언급하기 위해 사용된다. 일부 양태에서, 임상적 이득의 부재는 임의의 특정 증상 또는 특정 질환, 장애 또는 병태의 특성에서 통계학적 유의적 변화의 부재를 언급한다. 일부 양태에서, 임상적 이득의 부재는 하나 이상의 증상에서의 변화 또는 질환, 장애 또는 병태의 특성에서의 변화를 언급하고, 이것은 예를 들어, 약 6개월 미만, 약 5개월 미만, 약 4개월 미만, 약 3개월 미만, 약 2개월 미만, 약 1개월 미만 또는 그 미만과 같은 짧은 시기 동안 지속한다.

[0073] **환자:** 본원에 사용된 바와 같은 용어 "환자" 또는 "대상체"는 제공된 조성물이 예를 들어, 실험, 진단, 예방, 화장 및/또는 치료학적 목적을 위해 것이거나 투여될 수 있는 임의의 유기체를 언급한다. 전형적인 환자는 동물(예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 비-인간 영장류 및/또는 인간)을 포함한다. 일부 양태에서, 환자는 인간이다. 일부 양태에서, 환자는 하나 이상의 장애 또는 병태를 앓거나 이에 민감할 수 있다. 일

부 양태에서, 환자는 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 양태에서, 환자는 하나 이상의 장애 또는 병태로 진단되었다. 일부 양태에서, 상기 장애 또는 병태는 암 또는 하나 이상의 종양의 존재이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 장애 또는 병태는 전이성 암이다.

[0074] 폴리펩타이드 : 본원에 사용된 바와 같은 "폴리펩타이드"는 일반적으로 말해서 서로 펩타이드 결합에 의해 부착되어 있는 일련의 적어도 2개의 아미노산이다. 일부 양태에서, 폴리펩타이드는 적어도 3개 내지 5개의 아미노산을 포함할 수 있고 이의 각각은 적어도 하나의 펩타이드 결합에 의해 다른 것에 부착되어 있다. 당업자는 폴리펩타이드가 때로는 임의로 폴리펩타이드 쇠로 통합될 수 있는 "비-천연" 아미노산" 또는 다른 실체를 포함함을 인지할 것이다.

[0075] 예후 및 예측 정보: 본원에 사용된 바와 같은 용어 예후 및 예측 정보는 치료의 부재 또는 존재하에 질환 또는 병태과정의 임의의 측면을 지적하기 위해 사용될 수 있는 임의의 정보를 상호교환적으로 언급하기 위해 사용된다. 상기 정보는 환자의 평균 수명, 환자가 소정의 시기 (예를 들어, 6개월, 1년, 5년 등) 동안 생존할 가능성, 환자가 질환으로부터 치유될 가능성, 환자의 질환이 특정치료요법에 응답할 가능성(여기서, 반응은 임의의 다양한 방식에 의해 한정될 수 있다)을 포함할 있지만 이에 제한되지 않을 수 있다. 예후 및 예측 정보는 광범위한 진단 정보의 카테고리내에 포함된다.

[0076] 단백질: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "단백질"은 폴리펩타이드(즉, 펩타이드 결합에 의해 서로 연결된 일련의 적어도 2개의 아미노산)를 언급한다. 단백질은 아미노산 이외의 다른 잔기(예를 들어, 당단백질, 프로테오글리칸 등일 수 있는)를 포함할 수 있고/있거나 달리 가공되거나 변형될 수 있다. 당업자는 단백질이 세포에 의해 생성되는 바와 같이 완전한 폴리펩타이드 쇠(신호 서열의 존재 또는 부재)일 수 있거나 이의 특징부일 수 있다. 당업자는 단백질이 때로는 예를 들어, 하나 이상의 디설파이드 결합에 의해 연결되거나 다른 수단에 의해 연합된 하나 이상의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 것으로 인지할 것이다. 폴리펩타이드는 L-아미노산, D-아미노산 또는 둘 다를 함유할 수 있고 당업계에 공지된 임의의 다양한 아미노산 변형 또는 유사체를 함유할 수 있다. 유용한 변형은 예를 들어, 말단 아세틸화, 아미드화, 메틸화 등을 포함한다. 일부 양태에서, 단백질은 천연 아미노산, 비-천연 아미노산, 합성 아미노산 및 이의 조합을 포함할 수 있다. 용어 "펩타이드"는 일반적으로 약 100개 미만의 아미노산, 약 50개 미만의 아미노산, 20개 미만의 아미노산 또는 10개 미만의 아미노산의 길이를 갖는 폴리펩타이드를 언급하기 위해 사용된다.

[0077] 표준 샘플: 본원에 사용된 바와 같은 표준 샘플은 하기의 임의의 또는 모든 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 세포 또는 세포들, 이들 조직 부분, 혈액, 혈청, 복수, 뇨, 침 및 다른 체액, 분비물 또는 배설물. 용어 "샘플"은 또한 상기 샘플을 가공함에 의해 유래된 임의의 물질을 포함한다. 유래된 샘플은 샘플로부터 추출되거나 mRNA의 증폭 또는 역전사 등과 같은 기술에 샘플을 적용함에 의해 수득된 뉴클레오타이드 분자 또는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0078] 반응: 본원에 사용된 바와 같은 치료 반응은 치료의 결과로서 나타나거나 이와 서로 관련된 대상체의 병태에서 임의의 이로운 변형을 언급할 수 있다. 상기 변형은 병태의 안정화(예를 들어, 치료의 부재하에 일어난 악화의 예방), 병태 증상의 완화 및/또는 병태의 치유를 위한 가능성에서의 개선 등을 포함할 수 있다. 이것은 대상체의 반응 또는 종양의 반응을 언급할 수 있다. 종양 또는 대상체 반응은 임상적 기준 및 객관적 기준을 포함하는 광범위한 기준에 따라 측정될 수 있다. 반응을 평가하기 위한 기술은 임상적 조사, 양전자 방사 단층 촬영, 흉부 X-선 CT 스캔, MRI, 초음파, 내시경, 복강경, 대상체로부터 수득된 샘플에서 종양 마커의 존재 또는 수준, 세포학 및/또는 조직학을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 많은 이들 기술은 종양의 크기를 결정하거나 총 종양 부하량을 결정하고자 한 것이다. 치료에 대한 반응을 평가하기 위한 방법 및 지침서는 문헌[참조: Therasse 등, "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors", European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92(3):205-216]에서 논의된다. 정확한 반응 기준은 임의의 적당한 방식으로 선택될 수 있고 단, 종양 및/또는 환자 그룹들을 비교하는 경우, 비교될 그룹들은 반응율을 결정하기 위해 동일하거나 비교할만한 기준을 기준으로 평가된다. 당업자는 적당한 기준을 선택할 수 있다.

[0079] 샘플: 본원에 사용된 바와 같이 대상체로부터 수득된 샘플은 하기 중 어느 하나 또는 모두를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다: 세포 또는 세포들, 이들 조직 부분, 혈액, 혈청, 복수, 뇨, 침 및 다른 체액, 분비물 또는 배설물. 용어 "샘플"은 또한 상기 샘플을 가공함에 의해 유래된 임의의 물질을 포함한다. 유래된 샘플은 샘플로부터 추출되거나 mRNA의 증폭 또는 역전사 등과 같은 기술에 샘플을 적용함에 의해 수득된 뉴클레오타이드 분자 또는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

- [0080] **특이적 결합**: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "특이적 결합" 또는 "이에 대해 특이적인" 또는 "에 특이적인"은 표적 실체(예를 들어, 표적 단백질 또는 폴리펩타이드)와 결합 제제(예를 들어, 항체, 예를 들어, 제공된 항체)간에 상호 작용(전형적으로 비-공유 결합)을 언급한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 상호작용은 이것이 또 다른 상호작용의 존재하에 호전적인 경우 "특이적"인 것으로 고려된다. 많은 양태에서, 상호작용은 전형적으로 결합 분자에 의해 인지되는 항원 결정인자 또는 에피토프와 같은 표적 분자의 특정 구조적 특징의 존재에 의존한다. 예를 들어, 항체가 에피토프 A에 특이적인 경우, 유리된 표지된 A 및 이에 대한 항체 둘 다를 함유하는 반응물 중에 에피토프 A를 함유하는 폴리펩타이드의 존재 또는 비표지된 A의 존재는 항체에 결합하는 표지된 A의 양을 감소시킨다. 특이성은 절대적일 필요는 없는 것으로 이해되어야만 한다. 예를 들어, 수많은 항체가 표적 분자에 존재하는 것들 뿐만 아니라 다른 에피토프에 교차 반응하는 것으로 당업계에 널리 공지되어 있다. 상기 교차 반응성은 항체 사용되어야만 하는 응용 분야에 따라서 허용될 수 있다. 특정 양태에서, 수용체 티로신 키나제에 대해 특이적인 항체는 10% 미만의 교차 반응성을 갖고수용체 티로신 키나제는 프로테아제 억제제(예를 들어, ACT)에 결합한다. 당업자는 또한 소정의 응용(예를 들어, 표적 분자의 검출을 위해, 치료학적 목적을 위해서 등)에서 적당히 수행하기 위해 충분한 정도의 특이성을 갖는 항체를 선택할 수 있다. 특이성은 표적 분자에 대한 결합 분자의 친화성 대 다른 표적(예를 들어, 경쟁 인자)에 대한 결합 분자의 친화성과 같은 추가의 인자들과 관련하여 평가될 수 있다. 결합 분자가 검출 검출하고자 하는 표적 분자에 대해 고친화성 및 비-에 대해 낮은 친화성을 갖는 경우
- [0081] **암의 단계**: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "암의 단계"는 암의 진행 수준의 정상적 또는 정량적 평가를 언급한다. 암의 단계를 결정하기 위해 사용되는 기준은 종양의 크기 및 전이 정도(예를 들어, 국소적 또는 원거리)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0082] **대상체**: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "대상체" 또는 "환자"는 본 발명의 양태가 예를 들어, 실험, 진단, 예방 및/또는 치료학적 목적을 위해 사용되거나 투여될 수 있는 임의의 유기체를 언급한다. 전형적인 대상체는 동물(예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 비-인간 영장류 및 인간과 같은 포유동물; 곤충; 벌레 등)을 포함한다.
- [0083] **실질적으로**: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "실질적으로"는 목적하는 특징 또는 성질의 전체 또는 거의 전체범위 또는 정도의 정성적 조건을 언급한다. 생물학적 분야에서 당업자는 생물학적 및 화학적 현상이 드물지만 있다 하더라도 완성 상태로 가고/가거나 절대적 결과로 진행 또는 이를 성취 또는 피하도록 진행함을 이해한다. 따라서, 용어 "실질적으로"는 본원에서 많은 생물학적 및 화학적 현상에서 고유한 잠재적인 완성부재를 포괄하기 위해 사용된다.
- [0084] **앓고 있는**: 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암)를 "앓고 있는" 개체는 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상으로 진단되고/되거나 상기 증상을 나타낸다. 일부 양태에서, 앓고 있는 개체는 앓을 갖지만 앓의 임의의 증상을 나타내지 앓고/앓거나 앓으로 진단되지 앓았다.
- [0085] **에 민감한**: 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암)에 "민감한" 개체는 질환, 장애 또는 병태를 발병할 위험에 처해 있다. 일부 양태에서, 질환, 장애 또는 병태에 민감한 개체는 질환, 장애 또는 병태의 임의의 증상을 나타내지 앓는다. 일부 양태에서, 질환, 장애 또는 병태에 민감한 개체는 질환, 장애 및/또는 병태로 진단되지 앓았다. 일부 양태에서, 질환, 장애 또는 병태에 민감한 개체는 질환, 장애 또는 병태의 발병과 관련된 병태를 나타내는 개체이다. 일부 양태에서, 질환, 장애 및/또는 병태의 위험은 집단 기반 위험이다.
- [0086] **표적 세포 또는 표적 조직**: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "표적 세포" 또는 "표적 조직"은 본원에 기재되고 치료될 병태에 의해 영향을 받은 임의의 세포, 조직 또는 유기체, 또는 본원에 기재된 병태에 관여한 단백질이 발현되는 임의의 세포, 조직 또는 유기체를 언급한다. 일부 양태에서, 표적 세포, 표적 조직 또는 표적 유기체는 검출가능한 양의 면역 체크포인트 신호 전달 및/또는 활성이 있는 세포, 조직 또는 유기체를 포함한다. 일부 양태에서, 표적 세포, 표적 조직, 또는 표적 유기체는 질환 관련 병리, 증상 또는 특징을 나타내는 세포, 조직 또는 유기체를 포함한다.
- [0087] **치료학적 용법**: 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 용법"은 특정 질환, 장애 및/또는 병태를 부분적으로 또는 완전히 완화시키거나 개선시키거나 경감시키거나 억제하거나, 이의 발병을 예방하거나 지연시키거나 이의 중증도를 감소시키고/시키거나 이의 하나 이상의 증상 또는 특징의 발생을 감소시키기 위해 사용되는 임의의 방법을 언급한다. 특정 효과를 성취하도록, 예를 들어, 암과 같은 치명적 병태 또는 질환의 감소 또는 제거를 성취하도록 디자인된 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 상기 치료는 동일하거나 상이한 양의 시간동안 하나 이상의 화합물의 동시, 후속적으로 또는 상이한 시점에서의 투여를 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 상기 치료는 방사선, 화학치료학적 제제, 호르몬 치료요법 또는 수술로의 노출을 포함할 수 있다. 추가

로, "치료 용법"은 유전자 치료요법, 유전자 절제 또는 특정 유전자의 발현 또는 유전자 유래된 mRNA의 해독을 감소시키는 것으로 공지된 다른 방법과 같은 유전학적 방법을 포함할 수 있다.

[0088] **치료학적 제제:** 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 제제"는 대상체에게 투여되는 경우 치료학적 효과를 갖고/갖거나 목적하는 생물학적 및/또는 약리학적 효과를 유발하는 임의의 제제를 언급한다.

[0089] **치료학적 유효량 :** 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 유효량"은 임의의 의학적 치료에 적용할 수 있는 합리적 위험/이익 비율로 치료받은 대상체에 대한 치료학적 효과를 부여하는 제제(예를 들어, 면역 체크포인트 조절제)의 양을 언급한다. 상기 치료학적 효과는 객관적(즉, 일부 시험 또는 마커에 의해 측정가능한) 또는 주관적(즉, 대상체가 효과를 지적하거나 이를 느낀다)일 수 있다. 특히, 상기 "치료학적 유효량"은 예를 들어, 질환과 관련된 증상을 완화시키거나 질환의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나 질환의 증상의 중증도 또는 빈도를 감소시키기에 의해 목적하는 질환 또는 병태를 치료하거나, 완화시키거나 예방하기 위해 효과적이거나 검출가능한 치료학적 또는 예방학적 효과를 나타내기에 효과적인 치료학적 제제 또는 조성물의 양을 언급한다. 치료학적 유효량은 통상적으로 다중 단위 용량을 포함할 수 있는 투여 용법으로 투여된다. 임의의 특정 치료학적 제제에 대해, 치료학적 유효량 (및/또는 유효 투여 용법내 적당한 단위 용량)은 예를 들어, 투여 경로, 다른 약제학적 제제와의 조합에 의존하여 다양할 수 있다. 또한, 임의의 특정 환자에 대한 특이적 치료학적 유효량(및/또는 단위 용량)은 치료될 장애 및 상기 장애의 중증도; 사용되는 특정 약제학적 제제의 활성; 사용되는 특정 조성물; 연령; 체중, 일반 건강, 성별 및 대상체의 식이; 투여 시간, 투여 경로 및/또는 사용되는 특정 용합 단백질의 배설을 또는 대사; 치료 기간; 및 의학적 분야에서 널리 공지된 바와 같은 치료의 지속 기간을 포함하는 다양한 인자에 의존할 수 있다.

[0090] **치료:** 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료" (또한 "치료하다" 또는 "치료하는")는 특정 질환, 장애 및/또는 병태(예를 들어, 암)의 발병을 부분적으로 또는 완전히 완화시키거나, 개선시키거나, 경감시키거나, 억제하거나, 지연시키거나 이의 중증도를 감소시키고/시키거나 발병 빈도, 특징 및/또는 원인을 감소시키는 물질(예를 들어, 제공된 조성물)의 임의의 투여를 언급한다. 상기 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체의 치료 및/또는 질환, 장애 및/또는 병태의 조기 징후만을 나타내는 대상체의 치료일 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 상기 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체의 치료일 수 있다. 일부 양태에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태를 앓는 것으로서 진단된 대상체의 치료일 수 있다. 일부 양태에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 증가된 발병 위험과 통계학적으로 서로 관련된 하나 이상의 민감성 인자를 갖는 것으로 공지된 대상체의 치료일 수 있다.

[0091] **야생형:** 본원에 사용된 바와 같은 용어 "야생형"은 "정상" (돌연변이체, 질환에 걸린, 변형된 등과 대조적인 것으로서) 상태 또는 정황에서 천연적으로 발견되는 바와 같은 구조 및/또는 활성을 갖는 실체를 언급하는 당업계에서 이해되는 의미를 갖는다. 당업자는 야생형 유전자 및 폴리펩타이드가 흔히 다수의 상이한 형태(예를 들어, 대립형질유전자)로 존재하는 것으로 인지할 것이다.

[0092] 특정 양태의 상세한 설명

[0093] 본 발명은 높은 돌연변이 로드 및 중앙 돌연변이의 결과로서 형성된 체세포 돌연변이가 면역 체크포인트 조절제의 항-중앙 면역 반응에 기여한다는 발견을 포함한다.

[0094] 무엇 보다도 본원에서는 암 세포에서 네오에피토프가 MHC class I 분자로의 증가된 결합 친화성 및/또는 세포독성 T 세포에 의한 개선된 인지와 관련됨을 입증한다.

[0095] 본 발명은 무엇보다도 암 세포에 존재하는 체세포 네오에피토프를 검출하고/하거나 상기 네오에피토프와 면역치료요법에 대한 반응성 간에 또는 이들 중의 관련성을 확립하기 위한 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 면역치료요법(예를 들어, 면역 체크포인트 조절제와 함께)을 사용한 치료에 호전적으로 반응할 가능성이 있는 암 환자를 확인하고/하거나 상기 면역치료요법을 받은 환자들을 선택하기 위한 방법 및/또는 시약을 제공한다. 대안적으로 또는 추가로, 본 발명은 체세포 네오에피토프를 함유하는 암을 갖는 것으로 확인된 환자들을 면역 체크포인트 조절제로 치료하기 위한 방법 및/또는 시약을 제공한다.

[0096] 체세포 돌연변이

[0097] 체세포 돌연변이는 비-생식선 세포에서 DNA 변형을 포함하고 통상적으로 암 세포에 존재한다. 암 세포에서 특정 체세포 돌연변이는 일부 양태에서 일련의 아미노산들을 "자가"로서 인지되는 것으로부터 "비-자가"로서 전환시키는 네오에피토프의 발현을 유발하는 것으로 밝혀졌다. 본 발명에 따라, "비-자가" 항원을 함유하는 암 세포는 암 세포에 대한 면역 반응을 유발할 가능성이 있다. 암 세포에 대한 면역 반응은 면역 체크포인트 조절제에 의

해 증진될 수 있다. 본 발명은 네오에피토프를 발현하는 암이 면역체크포인트 조절제를 사용한 면역치료요법에 보다 반응성일 수 있음을 교시한다. 무엇보다, 본 발명은 치료요법을 수용(또는 회피)하는 특정 환자들의 확인 및/또는 선택을 허용함에 의해 암 치료요법을 개선시키기 위한 전략을 제공한다. 본 발명은 또한 이의 존재가 목적하는 특정 임상적 결과(예를 들어, 특정 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료요법에 대한 반응성 및/또는 치료요법의 특정 부작용을 발병할 위험)를 지적하는 네오에피토프 또는 이의 세트를 한정하기 위한 기술을 제공한다. 본 발명은 면역 체크포인트 조절제 치료요법에 대한 이로운(또는 목적하지 않은) 반응과 관련된 하나 이상의 네오에피토프 "특징"을 한정하고/하거나 한정을 허용한다.

[0098] 일부 양태에서, 체세포 돌연변이는 네오항원 또는 네오에피토프를 유도한다. 무엇보다, 본원 기재는 이의 존재가 면역 체크포인트 조절제 치료요법에 대한 특정 반응과 관련된 체세포 돌연변이로부터 일어나는 네오에피토프의 존재를 입증한다. 일부 양태에서, 네오에피토프는 예를 들어, MHC class I 분자에 대해 증가된 결합 친화성 및/또는 "비자가"로서 면역계의 세포(즉, T 세포)에 의한 인지에 기여하는 테트라펩타이드이거나 이를 포함한다. 일부 특정 양태에서, 체세포 돌연변이는 표 1에 열거된 테트라펩타이드를 포함하는 네오에피토프를 유도한다. 일부 양태에서, 네오에피토프는 감염성 제제 기원의 항원과 공통 서열을 공유한다.

[0099] 일부 양태에서, 본 발명에 따른 목적하는 네오에피토프 특징은 종양 샘플내 이의 존재가 특정 임상 결과와 서로 관련되는 네오에피토프 또는 이의 세트이거나 이를 포함한다. 본원 기재는 상기 네오에피토프 특징의 효과적인 한정을 입증한다. 일부 양태에서, 유용한 특징은 표 1에 나타난 하나 이상의 컨센서스 테트라펩타이드 체세포 네오에피토프이거나 이를 포함하고; 일부 양태에서, 유용한 특징은 표 2에서 밀줄 처진 하나 이상의 테트라펩타이드 체세포 네오에피토프이거나 이를 포함하고; 일부 양태에서, 유용한 특징은 표 2에 나타난 하나 이상의 노나머 펩타이드이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 유용한 특징은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 7-, 71, 72, 73, 74, 75개 이상의 네오에피토프이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 본원 기재는 네오에피토프 특징 및 특히 면역 체크포인트 조절제 치료요법과 관련된 것들을 한정하고/하거나 검출하기 위한 기술을 제공한다.

[0100] 무엇보다, 본원 기재는 면역 체크포인트 조절제 치료요법의 특정 반응 또는 반응 특징(예를 들어, 치료요법에 대한 반응성 또는 부작용의 위험)과 관련된 네오에피토프 및 네오에피토프 특징의 한정을 입증한다. 본원에 제공된 특정 실시예에서, 상기 한정은 면역 체크포인트 조절제 치료요법에 대한 공통된 반응 특징을 공유하는 샘플을 함유하는 제1 다수의 종양 샘플 기원의 유전학적 서열 정보를 제1 세트의 것들과 공통된 반응 특징을 공유하지 않지만 비교할만한 제2 다수의 종양 샘플로부터 취득된 것과 비교하여 상기 비교로부터 이의 존재가 공통된 반응 특징과 관련되거나 서로 관련된 유전학적 서열 요소들이 한정되도록 함에 의해 성취된다. 본원 기재는 구체적으로 증가된 돌연변이 부하량이 반응 특징과 (예를 들어, 치료요법에 대한 반응성과) 서로 관련될 수 있음을 입증하고 상기 증가된 돌연변이 부하량만으로는 반응 특징을 예측하기에 충분하지 않음을 입증한다. 본원 기재는 상기 체세포 돌연변이가 네오에피토프를 생성하는 경우, 상기 반응 특징과 관련된 유용한 네오에피토프 특징이 한정될 수 있다. 본 발명은 상기 특징을 한정하고 활용하기 위한 특이적 기술을 기재한다.

[0101] 일부 양태에서, 네오에피토프를 포함하는 암 세포는 암종, 육종, 흑색종, 백혈병 또는 림프종으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 네오에피토프를 포함하는 암 세포는 흑색종이다. 일부 양태에서, 네오에피토프를 포함하는 암 세포는 비-소형-세포 폐암종이다.

[0102] 표 1. 흑색종에서 예시적 킨센서스 테트라펩타이드 체세포 네오에피토프

사양체	서열번호
AARA	1
ALLN	2
ALSV	3
AVLS	4
DSSE	5
EADL	6
KEEF	7
LERE	8
LSLA	9
LSSV	10
PNSS	11
SLGL	12
SSGL	13
SSVL	14
EKLS	15
FLGS	16
FSLN	17
KKIL	18
LSLL	19
LTAT	20
QLPP	21

[0103]

SASA	22
SSAF	23
VLSS	24
DKSL	25
EVLL	26
LAPE	27
LKEL	28
LLFL	29
LLQL	30
LPPL	31
LSPG	32
PPLL	33
RGSS	34
SPPP	35
SPSS	36
SSLE	37
SSRS	38
VAAL	39
EEEE	40
LAAL	41
LGSL	42
LKKK	43
LLLL	44
LLLV	45

[0104]

LLSL	46
LPPP	47
LSSL	48
SSLA	49
VTKE	50
ELEE	51
KIKA	52
KILS	53
KLGI	54
KLPA	55
LSKA	56
PPSQ	57
QKLG	58
SLLA	59
VSFV	60
EDLL	61
EILE	62
LENF	63
VLEE	64
GPSP	65
GSFS	66
LFGN	67
LKKR	68
PFLP	69

[0105]

PPPP	70
RKLS	71
LSLS	72
LLKK	126
ESSA	127

[0106]

[0107]

표 2. CTLA-4 차단(예를 들어, 이필리무맙 처리를 통한)에 대한 반응과 관련된 네오에피토프 세트.

[0108] 각각의 노나머에서 테트라펩타이드 네오에피토프는 밑줄쳐져 있다.

CR 특징				CR+긴 SD 특징			
테트라 - 펩타이드	서열 번호	돌연변이체 9 량체	서열 번호	테트라 - 펩타이드	서열 번호	돌연변이체 9 량체	서열 번호
AARA	1	RTA <u>ARA</u> VSP	73	EKLS	15	RE <u>KLS</u> ILCT	126
		QGA <u>ARAR</u> VL	74			QE <u>KLS</u> IRQG	127
		EEA <u>ARAV</u> DD	75			KPN <u>NEKLS</u> T	128
ALLN	2	RLV <u>ALLN</u> HI	76			QE <u>QEEKLS</u> SF	129
		SLS <u>ALLN</u> IF	77			RY <u>TTIEKLS</u>	130
		<u>ALLN</u> SSRC	78	FLGS	16	<u>FLGSL</u> GAEG	131
ALSV	3	VP <u>ALSV</u> ITD	79			GSS <u>DFLGS</u> G	132
		<u>ALSV</u> SGKRE	80			GN <u>VVFLGSA</u>	133
		SQ <u>QYQALS</u> V	81			SE <u>KTCFLGS</u>	134
AVLS	4	L <u>AVLS</u> SLFL	82			NS <u>CILFLGS</u>	135
		S <u>RAVLS</u> SFS	83			LPP <u>DNFLGS</u>	136

[0109]

CR 특징				CR+긴 SD 특징			
테트라 - 펩타이드	서열 번호	돌연변이체 9 량체	서열 번호	테트라 - 펩타이드	서열 번호	돌연변이체 9 량체	서열 번호
		NTSAVLSQS	84	FSLN	17	VSILFSLNL	137
		AVLSLPGAQ	85			VFSLNPDTG	138
DSSE	5	GDSSSEDSSG	86			KFSLNNGGYW	139
		DSSEIGAVL	87			GWANFSLNP	140
		ALGDSSSERV	88			QFSLNRGCK	141
EADL	6	AEILEADLQ	89	KKIL	18	SLKAIKKIL	142
		DAEADLVGR	90			VHGKKILRT	143
		VEADLTAVG	91			VKSMKKKIL	144
KEEP	7	NIAVKKEEFN	92			SATKKILIV	145
		IKEEFDYIS	93			LKRKKKILS	146
		QGEEIKEEF	94	LSLL	19	LLSLLVTTS	147
LERE	8	EEDALEREG	95			HKVLSLLWN	148
		GLEREGFTF	96			IGRLSLLNP	149
		REIVXLERE	97			SFSLLLFFC	150
LSLA	9	KRLLSLATT	98	LTAT	20	KGETLTATP	151
		ISYLSLAHM	99			AHNLCLTAT	152
		GDVMFLSLA	100			VPDSLTTAT	153
		LFNDHLSLA	101			NLTATEVVV	154
LSSV	10	LSSVFFVEV	102	QLPP	21	KSPSNQLPP	155
		ISPLLSSVL	103			KSPSNQLPP	156
		LLSSVDGVS	104			SVGDCQLPP	157

[0110]

CR 특징				CR+긴 SD 특징			
테트라 - 펩타이드	서열 번호	돌연변이체 9 량체	서열 번호	테트라 - 펩타이드	서열 번호	돌연변이체 9 량체	서열 번호
PNSS	11	CNPNSSGLN	105			FLSQNQLPP	158
		FMYLQPNSS	106	SASA	22	SASATHQAD	159
		PVGPNSSKG	107			VCSASAGRN	160
SLGL	12	FLDSSLGLC	108			YMDLMSASA	161
		KLSSLGLRG	109			SSKGLSASA	162
		GPASLGLPA	110	SSAF	23	GTVSSSAFL	163
SSGL	13	CNPNSSGLN	111			YPFSSSAEN	164
		PGLFSSGLY	112			ESSAFLNLS	165
		GPASSGLPA	113			LSSAFRRSC	166
		EFRGSSGLL	114	VLSS	24	DYVLSSEYY	167
SSLA	49	FSTNSSLAK	115			LAVLSSLFL	168
		QGMPSSLAQ	116			SRAVLSSFS	169
		SVLPSSLAA	117			VLSSLEGNI	170
SSLE	37	EDILNSSLE	118			AVLSSPGAQ	171
		SGSSLEKEL	119			VMQGIVLSS	172
		KQKSSLETP	120				
		VLSSLEGNI	121				
		YTTSSLECG	122				
SSVL	14	ISPLLSSVL	123				
		SPSSVLGFH	124				
		SSVLPVNGK	125				

[0111]

[0112] 면역 체크포인트 조절

[0113] 면역 체크포인트는 자가-내성을 유지하고 생리학적 면역 반응의 지속기간 및 크기를 조절하는데 관여하는 면역계의 억제 경로를 언급한다.

[0114] 특정 암 세포는 면역 내성의 주요 기작으로서 면역 체크포인트 경로, 특히 중앙 항원에 대해 특이적인 T 세포와 관련된 면역 체크포인트 경로를 이용하여 증식한다. 예를 들어, 특정 암 세포는 세포 독성 T 세포 반응을 억제하는데 관여하는 하나 이상의 면역 체크포인트 단백질을 과발현할 수 있다. 따라서, 면역 체크포인트 조절제는 억제 신호를 극복하고 암 세포에 대항하는 면역 공격을 허용하고/하거나 증강시키기 위해 투여될 수 있다. 면역 체크포인트 조절제는 음성 면역 반응 조절제(예를 들어, CTLA4)에 의한 신호 전달을 감소시키거나 억제하거나 폐지시킴에 의해 암 세포에 대한 면역 세포 반응을 촉진시킬 수 있거나 면역 반응(예를 들어, CD28)의 양성 조절제의 신호 전달을 자극하거나 증진시킬 수 있다.

[0115] 면역 체크포인트 조절제에 표적화된 면역치료요법 제제는 암 세포를 표적화하는 면역 공격을 고무시키기 위해 투여될 수 있다. 면역치료요법 제제는 면역 체크포인트 조절제를 표적화하는(예를 들어, 이에 특이적인) 항체 제제일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 면역치료요법 제제의 예는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, GITR, OX40, LAG-3, KIR, TIM-3, CD28, CD40, ; 및 CD137 중 하나 이상을 표적화하는 항체 제제를 포함한다.

[0116] 항체 제제의 특정 예는 모노클로날 항체를 포함할 수 있다. 면역 체크포인트 조절제를 표적화하는 특정 모노클로날 항체가 가용하다. 예를 들어, 이필루미맵은 CTLA-4를 표적화하고; 트레멜리무맵은 CTLA-4를 표적화하고;

웹브롤리주맵은 PD-1 등을 표적화한다.

[0117] 네오에피토프의 검출

[0118] 암은 임의의 다양한 공지된 기술을 사용하여 네오에피토프를 검출하기 위해 스크리닝될 수 있다. 일부 양태에서, 네오에피토프 또는 이의 발현은 핵산 수준(예를 들어, DNA 또는 RNA)에서 검출된다. 일부 양태에서, 네오에피토프 또는 이의 발현은 단백질 수준에서(예를 들어, 폴리펩타이드 복합체 또는 세포, 조직 또는 기관을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 고등 구조물일 수 있거나 포함할 수 있는 암 세포 기원의 폴리펩타이드를 포함하는 샘플에서) 검출된다.

[0119] 일부 특정 양태에서, 하나 이상의 네오에피토프는 전체 엑솜 서열 분석에 의해 검출된다. 일부 양태에서, 하나 이상의 네오에피토프는 면역검정에 의해 검출된다. 일부 양태에서, 하나 이상의 네오에피토프는 마이크로어레이에 의해 검출된다. 일부 양태에서, 하나 이상의 네오에피토프는 대량의 병행 엑솜 서열분석을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 양태에서, 하나 이상의 네오에피토프는 게놈 서열분석에 의해 검출될 수 있다. 일부 양태에서, 하나 이상의 네오에피토프는 RNA 서열분석에 의해 검출될 수 있다. 일부 양태에서, 하나 이상의 네오에피토프는 표준 DNA 또는 RNA 서열분석에 의해 검출될 수 있다. 일부 양태에서, 하나 이상의 네오에피토프는 질량 분광측정기에 의해 검출될 수 있다.

[0120] 일부 양태에서, 하나 이상의 네오에피토프는 차세대 서열분석(DNA 및/또는 RNA)을 사용하여 핵산 수준에서 검출될 수 있다. 일부 양태에서, 넥스트-네오에피토프 또는 이의 발현은 게놈 서열분석, 게놈 재서열분석, 표적화된 서열분석 패널, 전사체 프로파일링(RNA-Seq), DNA-단백질 상호작용(ChIP-서열분석) 및/또는 에피게놈 특성 분석을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 양태에서, 환자 게놈의 재-서열분석은 예를 들어, 게놈 변형을 검출하기 위해 사용될 수 있다.

[0121] 일부 양태에서, 하나 이상의 네오에피토프는 ELISA, 웨스턴 트랜퍼(Western Transfer), 면역검정, 질량 분광측정기, 마이크로어레이 분석 등과 같은 기술을 사용하여 검출될 수 있다.

[0122] 달리 정의되지 않는 경우, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 수행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료는 본원에 기재되어 있다.

[0123] 치료 방법

[0124] 일부 양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료에 호전적으로 반응할 가능성이 있는 암 환자를 확인하기 위한 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료에 호전적으로 반응할 가능성이 있는 암 환자를 확인하고 면역 체크포인트 조절제를 사용하여 환자를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료에 호전적으로 반응할 가능성이 있는 것으로서 이전에 확인된 암 환자를 면역 체크포인트 조절제로 치료하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료에 호전적으로 반응할 가능성이 없는 암 환자를 확인하고 면역 체크포인트 조절제를 사용하여 환자를 치료하지 않기 위한 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 조절제가 투여되는 경우 하나 이상의 자가면역 합병증을 앓을 가능성이 있는 암 환자를 확인하기 위한 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 조절제로 치료되는 경우 하나 이상의 자가면역 합병증을 앓을 가능성이 있는 것으로 이전에 확인된 암 환자를 면역억제제로 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 면역억제제는 면역 체크포인트 조절제가 투여되기 전 또는 이와 동시에 환자에게투여된다.

[0125] 면역 체크포인트 조절제의 투여

[0126] 본 발명의 특정 방법에 따라, 면역 체크포인트 조절제는 개체에게 투여되거나 투여 되었다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료는 유일한 치료요법으로서 사용된다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료는 하나 이상의 다른 치료요법과 함께 사용된다.

[0127] 당업자는 적당한 제형, 지시 및 투여 용법이 전형적으로 미국 식품의약국과 같은 정부 규제 기관에 의해 분석되고 승인됨을 인지할 것이다. 예를 들어, 실시예 5는 항-CTL-4 항체인 이필루미맵에 대한 특정 승인된 투여 정보를 제공한다. 많은 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 본 발명과 관련하여 상기 승인된 프로토콜에 따라 투여된다. 그러나, 본원 기재는 면역 체크포인트 조절제가 바람직하게 투여될 수 있는 특정 환자를 확인하고, 특정 분석되고/되거나 선택하기 위한 특정 기술을 제공한다. 일부 양태에서, 본원에 의해 제공된 통찰은 본원에 기재된 바와 같이 (예를 들어, 네오에피토프를 발현하는) 확인된 개체 및 다른 개체 둘 다를 포함하는 집단 연구를

기준으로 추천되거나 승인된 것과 비교하여 보다 큰 빈도 및/또는 보다 큰 개별 용량(예를 들어, 부작용에 대해 감소된 민감성 및/또는 발생을 또는 강도로 인해)의 투여를 가능하게 한다. 일부 양태에서, 본원에 의해 제공된 통찰은 본원에 기재된 바와 같이 (예를 들어, 네오에피토프를 발현하는) 확인된 개체 및 다른 개체 둘 다를 포함하는 집단 연구를 기준으로 추천되거나 승인된 것과 비교하여 감소된 빈도 및/또는 감소된 개별 용량(예를 들어, 증가된 반응성으로 인해)의 투여를 가능하게 한다.

[0128] 일부 양태에서, 면역계 조절제는 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 또한 포함하는 약제학적 조성물로 투여된다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 멸균된다. 많은 양태에서, 약제학적 조성물은 특정 투여 방식을 위해 제형화된다.

[0129] 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 물, 염 용액(예를 들어, NaCl), 식염수, 완충 식염수, 알코올, 글리세롤, 에탄올, 아라비아 고무, 식물성 오일, 벤질 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 탄수화물, 예를 들어, 락토스, 아밀로스 또는 전분, 당, 예를 들어, 만니톨, 슈크로스 또는 기타, 텍스트로스, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 실리카, 점성 파라핀, 향유, 지방산 에스테르, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 등 및 이의 배합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 약제학적 제제는 요망되는 경우 활성화 화합물과 해로운 반응을 하지 않거나 이들의 활성을 방해하지 않는 하나 이상의 보조제(예를 들어, 윤활제, 방부제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주기 위한 염, 완충제, 착색제, 향제 및/또는 방향 물질 등)를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 정맥내 투여를 위해 적합한 수용성 담체가 사용된다.

[0130] 일부 양태에서, 약제학적 조성물 또는 약물은 요망되는 경우 일정량(전형적으로 최소량)의 습윤제 및/또는 일정량의 pH 완충제를 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 액체 용액, 현탁액, 유제, 정제, 환제, 캡슐, 지연 방출 제형 또는 분말일 수 있다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 통상적인 결합제 및 트리글리세라이드와 같은 담체와 함께 좌제로서 제형화될 수 있다. 경구 제형은 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 폴리비닐 피롤리돈, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 마그네슘 카보네이트 등과 같은 표준 담체를 함유할 수 있다.

[0131] 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 인간 투여용으로 채택된 약제학적 조성물로서 통상의 과정에 따라 제형화될 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서, 정맥내 투여용 조성물은 전형적으로 멸균 등장성 수성 완충액 중의 용제이다. 필요한 경우, 조성물은 또한 가용화제 및 주사 부위에서 통증을 완화시키기 위한 국소 마취제를 함유할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 별도로 공급되거나 예를 들어, 활성제의 양을 지시하는 앰пу울 또는 사체와 같은 밀폐적으로 밀봉된 컨테이너에서 무수 동결건조된 분말 또는 무수 농축물로서 단위 투여 형태로 함께 혼합된다. 조성물이 주입에 의해 투여되어야만 하는 경우, 약제학적 등급수, 식염수 또는 텍스트로스/물을 함유하는 주입 용기로 분배될 수 있다. 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 멸균 주사용수 또는 식염수의 앰пу울이 제공되어 성분들이투여 전 혼합될 수 있다.

[0132] 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 중성 형태로 제형화될 수 있고 일부 양태에서 이것은 염 형태로 제형화될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 염산, 인산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 등으로부터 유래된 것들과 같은 유리된 아미노 그룹과 함께 형성된 것들 및 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 수산화철, 이소프로필아민, 트리에틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유래된 것들과 같은 유리된 카복실 그룹과 함께 형성된 것들을 포함한다.

[0133] 본 발명에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물은 임의의 적당한 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 피하내로 투여된다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 심장 또는 근육(예를 들어, 근육내) 또는 신경계(예를 들어, 뇌로의 직접 주사; 뇌실내, 척추강내)와 같은 표적 조직으로의 직접 투여에 의해 투여된다. 대안적으로 또는 추가로, 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 비경구적으로, 경피적으로 또는 경점막으로(예를 들어, 경구로 또는 비강내로) 투여된다. 경우에 따라 하나 이상의 경로가 동시에 사용될 수 있다.

[0134] 면역 체크포인트 조절제(또는 면역 체크포인트 조절제를 함유하는 조성물 또는 약물)는 단독으로 또는 다른 면역 체크포인트 조절제와 연계하여 투여될 수 있다. 용어 "와 연계된"은 제1 면역 체크포인트 조절제가 또 다른 면역 체크포인트 조절제의 투여 전, 거의 동시에 또는 이후에 투여됨을 지칭한다. 예를 들어, 제1 면역 체크포인트 조절제는 하나 이상의 상이한 면역 체크포인트 조절제를 함유하는 조성물에 혼합될 수 있고 이로써 동시 발생적으로 투여되고; 대안적으로, 제제는 혼합 없이 동시 발생적으로 (예를 들어, 면역 체크포인트 조절제가 또한 투여되는 정맥내 선상의 제제의 "피기백킹"("piggybacking")에 의한 전달, 또는 그 반대의 경우) 투여된다. 또 다른 예에서, 면역 체크포인트 조절제는 별도로(예를 들어, 혼합되지 않은) 그러나 면역 체크포인트

트 조절제 투여의 짧은 시간 (예를 들어, 24시간 내) 프레임 내에서 투여될 수 있다.

- [0135] 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제로 치료된 대상체는 하나 이상의 면역억제제가 투여된다. 일부 양태에서, 하나 이상의 면역억제제는 바람직하지 못한 자가면역 반응(예를 들어, 전장염, 간염, 피부염(독성 상피 괴사를 포함하는), 신경병증 및/또는 내분비병증), 예를 들어, 감상선기능 저하증을 감소시키거나, 억제하거나 또는 예방하기 위해 투여된다. 예시적 면역 억제제는 스테로이드, 항체, 면역글로불린 융합 단백질 등을 포함한다. 일부 양태에서, 면역억제제(예를 들어, 리툭시맙)는 B 세포 활성을 억제한다. 일부 양태에서, 면역억제제는 데코이 폴리클립타이드 항원이다.
- [0136] 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제(또는 면역 체크포인트 조절제를 함유하는 조성물 또는 약물)는 치료학적 유효량(예를 들어, 관련 집단에 투여되는 경우, 암과 관련된 증상을 완화시키고, 암의 발병을 예방하거나 지연시키고/시키거나 암의 증상의 중증도 또는 빈도를 감소시킴에 의해 서와 같이 암을 치료하기에 충분한 것으로 나타난 투여량 및 투여 용법에 따른 양)으로 투여된다. 일부 양태에서, 장기 임상적 이득은 예를 들어, 이필루미맙 또는 트레멜리무맙 및/또는 다른 제제와 같은 CTLA-4 차단제를 포함하는 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료 후 관찰된다. 당업자는 소정의 환자에서 암의 치료를 위해 치료학적으로 효과적인 용량이 적어도 부분적으로 암의 성질 및 정도에 의존할 수 있고 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있는 것으로 인지할 것이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 시험관 내 또는 생체 내 검정은 임의로 최적의 용량 범위의 확인을 원조하기 위해 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 소정의 개체의 치료에 사용될 특정 용량은 투여 경로, 암의 정도 및/또는 환자 상황에 비추어 수행자의 판단하에 적절한 것으로 간주되는 하나 이상의 다른 인자들에 의존할 수 있다. 일부 양태에서, 유효량은 시험관 내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량 반응 곡선으로부터 외삽될 수 있고 예를 들어, 문헌[U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, and Center for Drug Evaluation and Research in "Guidance for Industry: Estimating Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers", Pharmacology and Toxicology, July 2005]에 기재된 것을 참조한다.
- [0137] 일부 양태에서, 면역 체크 포인트 조절제의 치료학적 유효량은 예를 들어, 약 0.01 mg/kg 초과, 약 0.05 mg/kg 초과, 약 0.1 mg/kg 초과, 약 0.5 mg/kg 초과, 약 1.0 mg/kg 초과, 약 1.5 mg/kg 초과, 약 2.0 mg/kg 초과, 약 2.5 mg/kg 초과, 약 5.0 mg/kg 초과, 약 7.5 mg/kg 초과, 약 10 mg/kg 초과, 약 12.5 mg/kg 초과, 약 15 mg/kg 초과, 약 17.5 mg/kg 초과, 약 20 mg/kg 초과, 약 22.5 mg/kg 초과, 또는 약 25 mg/kg 체중 초과일 수 있다. 일부 양태에서, 치료학적 유효량은 약 0.01-25 mg/kg, 약 0.01-20 mg/kg, 약 0.01-15 mg/kg, 약 0.01-10 mg/kg, 약 0.01-7.5 mg/kg, 약 0.01-5 mg/kg, 약 0.01-4 mg/kg, 약 0.01-3 mg/kg, 약 0.01-2 mg/kg, 약 0.01-1.5 mg/kg, 약 0.01-1.0 mg/kg, 약 0.01-0.5 mg/kg, 약 0.01-0.1 mg/kg, 약 1-20 mg/kg, 약 4-20 mg/kg, 약 5-15 mg/kg, 약 5-10 mg/kg 체중일 수 있다. 일부 양태에서, 치료학적 유효량은 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 약 10.0 mg/kg, 약 11.0 mg/kg, 약 12.0 mg/kg, 약 13.0 mg/kg, 약 14.0 mg/kg, 약 15.0 mg/kg, 약 16.0 mg/kg, 약 17.0 mg/kg, 약 18.0 mg/kg, 약 19.0 mg/kg, 약 20.0 mg/kg, 체중 또는 그 이상일 수 있다. 일부 양태에서, 치료학적 유효량은 약 30 mg/kg 이하, 약 20 mg/kg 이하, 약 15 mg/kg 이하, 약 10 mg/kg 이하, 약 7.5 mg/kg 이하, 약 5 mg/kg 이하, 약 4 mg/kg 이하, 약 3 mg/kg 이하, 약 2 mg/kg 이하, 또는 약 1 mg/kg 체중 이하 또는 그 미만이다.
- [0138] 일부 양태에서, 특정 개체에 대한 투여된 용량은 개체의 필요에 의존하여 시간 경과에 따라 다양하다(예를 들어, 증가되거나 감소되거나).
- [0139] 또 다른 예에서, 치료학적 조성물의 로딩 용량(예를 들어, 초기 높은 용량)이 치료 과정 개시에서 주어질 수 있고 이어서 치료학적 조성물의 감소된 유지 용량(예를 들어, 후속적 낮은 용량)의 투여에 의해 주어질 수 있다.
- [0140] 임의의 이론에 얽매이지 않고, 로딩 용량은 초기에 제거될 수 있고 일부 경우에 조직에서(예를 들어, 간에서) 바람직하지 못한 물질(예를 들어, 지방 물질 및/또는 종양 세포 등)의 대량 축적 및 유지 용량이 초기 제거 후 지방 물질의 축적을 지연시키거나, 감소시키거나 예방할 수 있다.
- [0141] 치료의 로딩 용량 및 유지 용량, 간격 및 지속기간은 본원에 예시된 것들 및 당업계에 공지된 것들과 같은 임의의 가용한 방법에 의해 결정할 수 있는 것으로 인지될 것이다. 일부 양태에서, 로딩 투여량은 약 0.01-1 mg/kg,

약 0.01-5 mg/kg, 약 0.01-10 mg/kg, 약 0.1-10 mg/kg, 약 0.1-20 mg/kg, 약 0.1-25 mg/kg, 약 0.1-30 mg/kg, 약 0.1-5 mg/kg, 약 0.1-2 mg/kg, 약 0.1-1 mg/kg, 또는 약 0.1-0.5 mg/kg 체중이다. 일부 양태에서, 유지 투여량은 약 0-10 mg/kg, 약 0-5 mg/kg, 약 0-2 mg/kg, 약 0-1 mg/kg, 약 0-0.5 mg/kg, 약 0-0.4 mg/kg, 약 0-0.3 mg/kg, 약 0-0.2 mg/kg, 약 0-0.1 mg/kg 체중이다. 일부 양태에서, 로딩 용량은 소정의 시기 동안 일정한 간격으로 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 개월 또는 그 이상) 및/또는 소정의 투여 횟수 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30회 이상의 투여)에 이어서 유지 투여 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 양태에서, 유지 투여 용량 범위는 0-2 mg/kg, 약 0-1.5 mg/kg, 약 0-1.0 mg/kg, 약 0-0.75 mg/kg, 약 0-0.5 mg/kg, 약 0-0.4 mg/kg, 약 0-0.3 mg/kg, 약 0-0.2 mg/kg, 또는 약 0-0.1 mg/kg 체중 범위이다. 일부 양태에서, 유지 투여 용량은 약 0.01, 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 또는 2.0 mg/kg 체중이다. 일부 양태에서, 유지 투여 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상 동안 투여된다. 일부 양태에서, 유지 투여 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10년 또는 그 이상 동안 투여된다. 일부 양태에서, 유지 투여 용량은 무한적으로 (예를 들어, 일생 동안) 투여된다.

[0142] 치료학적 유효량의 면역 체크포인트 조절제는 1회 용량으로 투여되거나 암의 성질 및 정도 및 진행 상황에 따라 시간 간격을 두고 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "간격을 두고" 투여는 치료학적 유효량이 주기적으로 (1회투여와는 구분되는 바와 같이) 투여됨을 지칭한다. 상기 간격은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 조절제는 2개월 마다, 1개월 마다 1개월에 2회, 3주 마다, 2주 마다, 주마다, 주마다 1회, 주마다 2회, 주마다 3회 또는 매일 투여된다. 단일 개체를 위한 투여 간격은 고정된 간격일 필요는 없고 개체의 필요성 및 회복율에 의존하여 시간 경과에 따라 다양할 수 있다.

[0143] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "2개월 마다"는 2개월 당 1회(즉, 2개월마다 1회)의 투여를 의미하고; 용어 "1개월 마다"는 1개월 당 1회 투여를 의미하고; 용어 "3주 마다"는 3주 당 1회(즉, 3주 마다 1회) 투여를 의미하고; 용어 "2주 마다"는 2주 당 1회 투여(즉, 2주 마다 1회)를 의미하고; 용어 "주 마다"는 주당 1회 투여를 의미하고; 용어 "매일"은 하루 1회 투여를 의미한다.

[0144] 본 발명은 추가로 암 치료용 조성물의 투여를 위한 지침서 함유하는 표지를 갖는 컨테이너(예를 들어, 바이엘, 병, 정맥내 투여를 위한 백, 시린지 등)에 본원에 기재된 바와 같은 면역 체크포인트 조절제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0145] 실시예

[0146] 하기의 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하는 방법을 당업자에게 설명하기 위해 제공되고 발명자들이 이들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0147] 개요

[0148] 면역 체크포인트 차단은 전이성 흑색종, 비-소 세포 폐암 및 다른 종양 유형을 갖는 환자에서 지속적인 항-종양 효과를 유도하는 새로운 치료학적 패러다임이지만 환자가 응답할지를 결정하는 것은 난제로 남아있다.¹⁻⁵ 이것은 암 면역치료요법 분야에서 가장 중요한 미제 중 하나이다. 완전한 인간 모노클로날 항체인 이필리무맙 및 트레멜리무맙은 세포독성 T-림프구 항원 4(CTLA-4)를 차단하여 T 세포 활성화를 유도한다.^{4,6} 펌블리주맙은 전이성 흑색종에 대한 치료제로서 프로그램화된 세포사 1(PD-1) 수용체를 표적화하는 약물이다. 다수의 연구는 이필리무맙에 대한 결과, 말초 혈액 림프구 계수, 항원 특이적 면역력, T 세포 활성화의 마커,^{7,8} "염증" 미세환경⁹⁻¹², 및 높은-빈도 TCR 클로노타입의 유지 간의 상호관련성을 확립하였다.⁶⁹

[0149] 그러나, 종양의 유전학적 프로파일이 CTLA-4 차단에 대한 (예를 들어, 이필리무맙을 통해) 반응을 지시할지는 공지되어 있지 않다. 종양 유전학적 배경, 돌연변이 로딩 및 치료로부터 이득 간 및 이들 중의 관계는 조사 대상이었다. 비유사 흑색종 돌연변이로부터 비롯된 면역유전학은 마우스 모델에서 해명되었고,¹³ 인간 흑색종 종양 항원의 다양성은 인 실리코 모델화되었다.¹⁴ 이펙터 및 헬퍼 T 세포 기능 및 조절 T-세포 고갈은 조절 T 세포¹⁸의 고갈과 같이 항-CTLA-4 효능에 필요하였지만¹⁵⁻¹⁷ 특이적 HLA 유형과 임상적 이득간의 관련성이 관찰되지 않았다.²⁶ 흑색종은 임의의 고행 종양의 가장 큰 돌연변이 부하량 (메가염기 당 0.5 내지 100 초과)을 갖는다.¹⁹⁻²⁰ 연구는 체세포 돌연변이가 네오에피토프^{21,22}를 유발할 수 있고 이들이 임상전 모델 및 환자에서 네오항원으로서

작용할 수 있음을 보여주었다.²³⁻²⁵ 이필리무맙 반응이 종양 세포 계놈에 의해 지시된다는 가설은 적절하다. 이전의 연구는 특이적 HLA 유형과 이필리무맙 반응 간에 관련성이 없음을 입증하였다.²⁶ 본 연구는 종양의 유전학적 배경이 CTLA-4 차단(예를 들어, 이필리무맙 또는 트레멜리무맙과 같은 제제를 사용한 치료를 통해)에 대한 임상 반응을 결정할지를 조사한다.¹⁸

[0150] 발견 세트에 대한 상기 가설을 조사하기 위해 본원 발명자들은 종양으로부터의 DNA의 전체 엑솜 서열분석을 수행하였고 25명의 이필리무맙 치료받은 환자의 정상 혈액과 일치하였고(표 3) 이중에 5개는 트레멜리무맙으로 치료받은 추가의 39개 종양이 확인되었다. 본원 발명자들은 보다 높은 돌연변이 부하량(예를 들어, 이필리무맙 또는 트레멜리무맙을 통해) CTLA-4 차단으로부터의 강한 임상적 이득과 서로 관련되었지만 단독으로는 이를 예측하기가 불충분하였다. 대신, CTLA-4 차단으로부터 임상 이득을 갖는 환자 기원의 종양에서 돌연변이는 공유된 체세포 네오에피토프를 함유하였다. 여기서, 본원 발명자들은 면역 체크포인트 억제에 대한 임상 반응을 위한 유전학적 배경을 입증하고 치료요법에 대한 반응에 바탕이 되는 네오에피토프 배경을 정의한다.

[0151] 본원을 검토한 당업자는 본원에 포함된 특정 실시예가 대표적이고 비제한적임을 인지할 것이다. 예를 들어, 하기에 상세히 제공된 바와 같이 흑색종에서 이필리무맙 반응에 대한 데이터를 검토한 당업자는 개념 증명을 제공하고 네오에피토프 돌연변이 특성이 면역 체크포인트 조절제를 예측할 수 있는지를 확립한다. 본원을 검토한 당업자는 상기 방법이 암 및 면역 체크포인트 조절제 치료요법에 걸쳐 광범위하게 적용될 수 있는 것으로 인지하고 이해할 것이다.

[0152] *실시예 1. 이필리무맙에 대한 광범위 임상적 결과를 갖는 환자로부터 흑색종의 돌연변이 배경*

[0153] 본 실시예는 암의 유전학적 배경의 분석을 설명하고 면역 체크포인트 조절제에 대해 호전적으로 또는 불량하게 반응하는 환자들의 유용한 특징을 한정하는데 있어서 이의 효과를 입증한다. 실시예는 특히 CTLA-4 차단(예를 들어, 이필리무맙)으로 치료받은 흑색종 환자의 분석을 예시하고 상기 환자에서 예시적 유전학적 특성을 한정한다.

[0154] CTLA-4 차단제로 치료받은 흑색종 환자는 전체 생존 이점 및 다양한 반응을 입증한다.^{1,27-29} 기본 환자 특성은 표 3에 기재한다.

[0155] 표 3. 발견 세트 및 확인 세트에서 환자의 임상적 특성

	발견 세트		확인 세트	
	장기 이득	최소 이득 또는 이득 없음	장기 이득	최소 이득 또는 이득 없음
전체	11	14	25	14
치료 개시에 연령(중앙, 범위)	63 (39-70)	59.5 (48-79)	66(33-90)	57 (18-74)
성별 (n, %)				
F (n, %)	3 (27)	8 (57)	9 (36)	5 (36)
M (n, %)	8 (73)	6 (43)	16(64)	9 (64)
질환 기원 (n, %)				
선단	0 (0)	3 (21)	1 (4)	1 (7)
포도막	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
피부	10 (82)	8 (57)	15 (60)	11 (79)
공지되지 않은 1 차	1 (9)	3 (21)	3 (0.12)	0 (0)
가용하지 않음	0 (0)	0 (0)	5 (20)	2 (14)
BRAF 또는 NRAS 돌연변이 (n, %)				
부재	1 (9)	6 (43)	17 (68)	11 (79)
존재하는	10 (91)	8 (57)	8 (32)	3 (21)
치료요법 개시에서 LDH (n, %)				
정상	8 (73)	8 (57)	8 (32)	9 (64)
정상 초과	2 (18)	5 (33)	3 (12)	3 (21)
가용하지 않음	1 (9)	1 (7)	14 (56)	2 (14)
반응의 지속 기간(중앙 주, 범위)	59 (42-361+)	14 (11-23)	130 (64-376)	11 (3-29)
이전 치료요법 (중앙 수, 범위)*	1 (0-3)	1 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-3)
진단에서의 단계 (n, %)				
IIIC	0 (0)	0 (0)	3 (12)	0 (0)
M1a	0 (0)	1 (7)	4 (16)	1 (7)
M1b	5 (45)	1 (7)	2 (8)	3 (21)
M1c	6 (55)	12 (86)	16 (64)	10 (71)
전체 생존 (중앙 년, 범위)	4.4 (2-6.9)	0.9 (0.4-2.7)	3.3 (1.6-7.2)	0.8 (0.2-2.1)

[0156]

[0157]

[0158]

[0159]

장기 임상적 이득을 갖거나 갖지 않는 환자들이 장기 연구에 포함된다. 여기서, 본원 발명자들은 장기 임상 이득을 (1) (단독의 또는 분리된 안정하거나 비-응답 병변과 함께 CTLA-4 차단제로부터) 질환(NED)이 방사선학적으로 없는 것으로서; 또는 (2) 6개월 초과 동안 질환의 안정하거나 감소된 용적의 증거를 갖는 환자로서 한정한다. 본원 발명자들은 임상적 이득의 부재를 치료 개시 후 스캔 마다 중앙 성장(이득 없음 또는 반응 없음)으로서 또는 일시적 임상적 이득 또는 6개월 미만 지속하는 반응(최소 이득)(대표적인 스캔, 도 1a-c 및 도 9a-c)으로서 한정한다.

CTLA-4 차단제로부터 반응의 유전학적 배경을 결정하기 위해, 본원 발명자들은 중앙을 분석하고 전체 엑스 서열

분석을 사용하여 혈액 DNA를 매칭시켰다. 발견 세트에서, 본원 발명자들은 6.4 GB의 맵 서열을 작성하였고 표적 서열의 90% 초과가 적어도 10X 깊이로 커버하였고 평균 엑스 커버리지는 103X이다(도. 5). 확인 세트의 결과들은 도 15에 나타난다. 샘플 (도 2a 및 2b) 및 재발 및 드라이버 돌연변이(도 6a 및 6c)는 문헌에서와 일치하였다.³⁰⁻³⁴

[0160] 발견 및 확인 세트에서, 전이 대 전환의 유사한 비율 (도 2c, 2i), 돌연변이 유형 및 뉴클레오타이드 변화(도 2d 및 도 6b 및 도6d)가 있었다.¹⁹ 어떠한 유전자도 이득을 유발한 응답자 또는 환자들에 걸쳐 범상적으로 돌연변이되지 않았다. 공지된 재발 흑색종 드라이버 유전자에서의 돌연변이가 각각 그룹(도 7a 및 7b)에서 관찰되었고, 응답은 다양한 드라이버 돌연변이와 함께 흑색종에서 나타났다.³⁵

[0161] 실시예 2. 치료 효능과 관련된 체세포 네오에피토프

[0162] 본 실시예는 체세포 네오에피토프가 면역 체크포인트 조절제를 사용한 치료 효능과 관련되고 무엇보다 특정 예시적 조절제(즉, 이필리무맙)에 대한 응답과 연계된 네오에피토프 특성을 규정한다.

[0163] 돌연변이 부하량은 임상적 이득과 서로 관련되지만 단독으로는 결과를 예측하기에 불충분하다

[0164] 본원 발명자들은 전이 흑색종 샘플에서 증가된 돌연변이 부하량이 CTLA-4 차단에 대한(예를 들어, 이필리무맙, 트레멜리무맙 등과 같은 제제를 사용한 치료에 대한) 반응과 서로 관련될 수 있을 것으로 추정하였다. 최소 임상 이득 또는 임상 이득이 없는 것(NB)에 대한 장기 임상적 이득(LB)을 갖는 환자들간의 돌연변이 로딩에서 유의적 차이가 있었고, 상기 이득은 CTLA-4 차단제로부터의 이득이고, 이는 발견 세트 (도 2b, Mann Whitney test, p=0.013), 및 확인세트 (도 7c 및 7d, Mann Whitney test, p=0.009)에서이다. 발견 세트에서, 돌연변이 로딩은 개선된 전체 생존 (도 2e, 로그-랭크 시험, p=0.041)과 서로 관련되고 개선된 생존으로 진행하였고 이는 확인 세트 (도2e 및 도 2h)에서이다. 후자 세트는 돌연변이 로딩과 생존간에 관계가 틀렸음을 입증할 수 있는 전신 질환 대조군을 성취한 환자로부터 절개된 8개 비-응답 종양을 포함하였다. 4개의 임상적 카테고리로의 추가의 세분은 용량-반응을 시사하고 이는 발견 세트 (도 7e)에서 이다. 이들 데이터는 높은 돌연변이 로딩이 CTLA-4 차단제(예를 들어, 이필리무맙)로부터의 임상적 이득과 서로 관련되지만 단독으로는 임상적 반응을 부여하기에 충분하지 않고 이는 반응하지 않았던 높은 돌연변이 부하량을 갖는 종양이 있기 때문이다.

[0165] 종양 응답에 통상적인 체세포 네오에피토프는 항-CTLA-4 효능과 관련된다.

[0166] MHC class I 제제 및 세포독성 T-세포 인지는 이필리무맙 활성을 위해 요구된다.¹⁵ 단독의 돌연변이 로딩은 이필리무맙에 대한 임상적 반응을 설명하지 않았기 때문에 본원 발명자들은 특이적 종양 네오항원의 존재가 다양한 치료학적 반응을 설명할 수 있음을 추정하였다. 상기 네오에피토프를 확인하기 위해, 최신의 생물정보 파이프라인은 MHC class I 결합 예측, T 세포 수용체 결합의 모델링, 환자 특이적-HLA 유형 및 에피토프 상동성 분석 (도 8 및 방법)을 혼입하여 개발되었다.

[0167] MHC class I에 의한 종양 항원 제공은 T 세포에 의한 인지를 위해 중요하다.^{36,37} 본원 발명자들은 모든 비유사 미스센스 돌연변이를 돌연변이체 및 야생형 펩타이드 (참조: NAsseek, Methods, 도 8). 본원 발명자들은 체세포 네오에피토프의 서브세트가 환자 특이적 HLA 유형을 사용하여 펩타이드-MHC 결합의 강도를 변형시키는 지를 조사하였다. 본원 발명자들은 먼저 야생형 펩타이드에 대해 모든 돌연변이체의 전체 항원성 경향을 비교하였다. 흥미롭게도, 응집체에서 돌연변이체 펩타이드는 상응하는 야생형 펩타이드 보다 높은 친화성으로 MHC class I에 결합하는 것으로 예측되었다(도 10a 및 10b, 도 10f 및 10g).

[0168] MHC class I에 결합하는 것으로 예측된 단지 펩타이드 스트링을 사용하여 (IC50≤500nM), 본원 발명자들은 테트라펩타이드에 초점화된, 다중 종양에 의해 공유되는 보존된 스트레치의 아미노산을 조사하였다. 이들은 단백질에서 비교적 흔치않게 발견되고 전형적으로 기능을 반영하기 때문에 게놈 계통발생을 모델링하는데 사용된다.³⁸ 본원 발명자들은 공통 서열을 확인하기 위해 표준 기계 학습, 계층적 클러스터링 및 특성 유도화 방법을 사용하였다. 본원 발명자들은 응답자가 공유하지만 비응답자로부터는 완전히 부재인 다수의 테트라펩타이드 서열을 확인하였다. (도 3a 및 3b). 최근에 공개된 랜드마크 페이퍼에서, 짧은 아미노산 서브스트링은 T 세포 수용체 (TCR)에 의해 인지되는 항원에 걸쳐 보존된 영역을 포함하는 것으로 나타났다.³⁹ 에피토프의 TCR 인지는 컨센서스 테트라펩타이드에 의해 구동시키고, 교차 반응하는 TCR 에피토프내 테트라펩타이드는 항원성 및 T-세포 증식을 구동시키는데 필요하고 충분하였다. 상기 폴리펩타이드 길이가 TCR에 의한 인지를 구동시키기 위해 충분하다

는 강한 증거가 있다. ⁴⁰⁻⁴²

[0169] 테트라펩타이드는 MHC class I 분자에 의해 T 세포로 제공되는 노나펩타이드의 코어를 형성할 수 있거나 측면에 위치될 수 있다. ⁴³ 테트라펩타이드는 이들이 단백질에서 상대적으로 흔치않게 존재하고 전형적으로 기능을 반영하기 때문에 계놈 계통발생을 모델링하는데 사용된다. 본원 발명자들은 후보 네오에피토프로부터 예측 특성을 생성시키기 위해 발견 세트를 사용하였다. 각각의 그룹에 통상적인 테트라펩타이드(후보 네오에피토프)는 발견 세트에서 임상적 이득을 갖는환자들 중에 전적으로 공유된 101을 포함했다. 이것은 또한 확인 세트에서 독립적으로 관찰되었다(도 3a, 3b, 3e 및 3f 및 도 12). 상기 세트는 CTLA-4 차단(예를 들어, 이필리무맙을 통해)(도 3a 및 3b, 적색선)으로부터의 이득과 연계된 네오에피토프 특성을 한정하고, 이는 고도로 통계학적으로 유의적이었다($p < 0.001$, 피셔의 정확도 시험).

[0170] 중요하게, 공유된 테트라펩타이드 네오에피토프는 단순히 보다 높은 돌연변이 로딩으로부터 비롯되지 않았다. 예를 들어, 발견 세트에서, 최고수의 돌연변이(1028 돌연변이와 함께 SD7357)를 갖는 NB 환자(비응답자)는 임의의 테트라펩타이드 특성을 공유하지 않았다(도 3a). 상기 개념은 1000개 초과 돌연변이(NR9521 및 NR4631)를 갖는 중앙이라도 응답하지 않는 확인 세트에서 다시 설명되었다(도 3b 및 도 7c). 5개의 상이한 모델을 사용한 모방 시험은 본 발명의 특성이 고도로 통계학적으로 유의적이지 않고 단독으로 우연히 수득될 수 없는 것으로 입증되었다(방법 a-d에 대해 $p < 0.001$ 및 방법 e에 대해 $p = 0.002$)(도 12). 높은 돌연변이 로딩은 가능성을 증가시키는 것으로 나타났지만 이득과 관련된 네오에피토프의 형성을 보장하지 않는다. 컨센서스 분석은 네오에피토프가 무작위하지 않음을 밝혔다. 이득 그룹에서 테트라펩타이드를 구성하는 아미노산의 빈도는 비이득 그룹에서 관찰되는 것들과는 상이하였다(도 10c, 10d, 10i 및 10j).

[0171] 발견 세트로부터 유래된 네오에피토프 특성은 확인 세트에서 생존과 강하게 서로 관련되었고(도 3c 및 3d, $p < 0.0001$) 돌연변이 로딩 보다 차별적 결과에서 보다 효율적이다(도 2d, 2b, 2e, 2h). 본원 발명자들은 이필리무맙으로 치료받은 흑색종 환자의 독립적 코호트를 분석하였고($n=15$) 이에 대해 본원 발명자들은 조직을 가졌고 혈액 및 특성의 일치가 상기 독립적 세트에서 확인되었다(도 3d).

[0172] 이들 테트라펩타이드는 계놈에 걸쳐있는 다양한 유전자들에서 돌연변이에 의해 암호화되어 있다(도 4a, 도 14, 도 19, 및 표 4). 기관[The Cancer Genome Atlas (TCGA)]으로부터의 RNASeq 데이터를 사용하여, 본원 발명자들은 본 발명의 체세포 네오에피토프를 함유하는 유전자들이 흑색종에서 광범위하게 발현됨을 확인하였다. 일부 경우에, 체세포 돌연변이로부터 비롯된 아미노산 변화는 테트라펩타이드 자체에서 변화를 유도하였다. 다른 경우에, 돌연변이체 아미노산은 테트라펩타이드 및 변형된 MHC 결합으로부터 분리되어 있고 이는 보고되어 있다. ^{38, 40, 44-46}

[0173] 추가로, 각각의 임상 그룹에 통상적인 후보 네오에피토프는 면역 에피토프 데이터베이스(IEDB)를 사용하여 분석하였다. 이것은 실험적으로 확인되고, 공개되고 큐레이트화된 항원의 가장 포괄적 데이터베이스이고 높은정확도로 항원을 확인하기 위한 알고리즘을 개발하기 위해 사용되었다. ²³ 본원 발명자들은 이득자에게 공통된 후보 네오에피토프는 다른 임상적 그룹 보다 IEBD에서 보다 많은 바이러스 및 세균 항원에 상응함을 발견하였다(도 10e, 도 10k).

[0174] **표 4: 응답 특성에서 테트라펩타이드에 대한 상황, 유전자 및 유전자좌**

[0175] 4량체 = 통상적인 테트라펩타이드 아미노산 서열. Mut=돌연변이의 위치. WTSeq=예측된 야생형 9개 아미노산 펩타이드. MTSeq=예측된 돌연변이 9개 아미노산 펩타이드.

4량체	샘플	유전자	Mut	WTSeq	MTSeq	Chr	Pos
AATA	CR4880	FAM48B1	c.G1507A	aiaaaAaaa	aiaaaTaaa	chrX	24382384
AATA	CR9699	C22orf42	c.C121T	etvaataPa	etvaataSa	chr22	32555082
AATA	LSD3484	ZNF335	c.C3047T	saataaSkk	saataaLkk	chr20	44580928
AATA	SD1494	DIDO1	c.C1874T	apaaataaS	apaaataaF	chr20	61528063
AFPS	LSD4691	LPP	c.241C>T	aLpsisgnf	aFpsisgnf	chr3	188202427
AFPS	CR9699	ARID5B	c.C3542T	afpssqIsS	afpssqIsF	chr10	63852764
AFPS	SD1494	VWDE	c.C2279T	fpPlfafps	fpLlfafps	chr7	12409653
ATAA	CR4880	FAM48B1	c.G1507A	aiaaaAaaa	aiaaaTaaa	chrX	24382384
ATAA	LSD3484	ZNF335	c.C3047T	saataaSkk	saataaLkk	chr20	44580928
ATAA	SD1494	DIDO1	c.C1874T	apaaataaS	apaaataaF	chr20	61528063
ATAA	SD6336	TDRD5	c.G3011A	ipRstataa	ipQstataa	chr1	179659981
DLFF	CR1509	TBC1D23	c.C680T	dPffiyflm	dLffiyflm	chr3	100014010
DLFF	LSD3484	UBN2	c.C2282T	dsldedISf	dsldedIFf	chr7	138967933
DLFF	CR9306	TMEM181	c.C1088T	lyndPffpl	lyndLffpl	chr6	159029368
DLFF	CR9699	WDR78	c.C1201T	kfHqdlffm	kfYqdlffm	chr1	67313257
DSAS	SD1494	UBQLN3	c.A1358G	glgdsaNrv	glgdsaSrv	chr11	5529431
DSAS	CR4880	FAT1	c.A4985G	tiaDNaspk	tiadSaspk	chr4	187542755
DSAS	LSD3484	CNTNAP2	c.C3730T	dsasadfPy	dsasadfSy	chr7	148106497
DSAS	LSD4744	KIAA1244	c.C872T	eSdsaspgv	eLdsaspgv	chr6	138576674
ESPF	CR9306	FAM3C	c.A577G	tKspfeqhi	tEspfeqhi	chr7	120991214
ESPF	SD1494	TET3	c.C1828T	lpaPespfa	lpaSespfa	chr2	74275277
ESPF	CR4880	PRUNE2	c.G5509A	eGrliespf	eRrliespf	chr9	79321681
ESSF	LSD0167	EGF	c.C1880T	npriessSl	npriessFl	chr4	110897218
ESSF	CR9306	KIR2DL4	c.C691T	tePsfktgi	teSsfktgi	chr19	55320323
ESSF	SD1494	RLF	c.C5297T	Pmgfessfl	Lmgfessfl	chr1	40705671
FFYV	CR9699	AP2M1	c.C169T	artsffHvk	artsffYvk	chr3	183896739
FFYV	LSD0167	OR9A4	c.C772T	clfLyvkkpk	clfFyvkkpk	chr7	141619447
FFYV	SD1494	GJB5	c.C436T	svdiafLyv	svdiafFyv	chr1	35223367
FLGL	CR9699	WRAP53	c.C1043T	grSlglyaw	grFlglyaw	chr17	7605749
FLGL	SD0346	WEE2	c.C971T	illqiSlgl	illqiFlgl	chr7	141423024
FLGL	SD1494	ITGB3	c.C950T	Slglmtekl	Flglmtekl	chr17	45367057
FLGL	CR4880	SLITRK1	c.G322A	aflglqVlk	aflglqIMk	chr13	84455321
FPGP	CR9699	CCBE1	c.C733T	tyLpgppgl	tyFpgppgl	chr18	57115257
FPGP	CR6126	WDR46	c.C289T	dPfpgpapv	dSfpgpapv	chr6	33256462
FPGP	LSD3484	MSR1	c.C902T	fpgpigPpg	fpgpigLpg	chr8	16007817
IFFA	CR1509	SCN10A	c.C5410T	hcldiLfaf	hcldiFfaf	chr3	38739301
IFFA	CR9699	EMR3	c.C1550T	ifSanlvlf	ifFanlvlf	chr19	14744049
IFFA	SD1494	ZDHC22	c.C464T	ifFahplaf	ifFahplaf	chr14	77605618
IFFA	CR4880	OR5B2	c.T623C	iffVllvif	iffAllvif	chr11	58190112
KLLK	CR6126	SPTA1	c.G6097A	kllEkqlpl	kllKkqlpl	chr1	158592796
KLLK	SD1494	CEACAM3	c.G694A	Ellkhdtni	Kllkhdtni	chr19	42315210

[0176]

KLLK	SD0346	LRRIQ3	c.G811A	kllkDlffk	kllkNlffk	chr1	74575134
KTPF	CR9699	EYS	c.G4169A	rraRtpfim	rraKtpfim	chr6	65301591
KTPF	SD0346	HMHA1	c.C41T	lmtkpSisk	lmtkpFisk	chr19	1067445
KTPF	CR6126	SLC13A5	c.C1180T	ktpfypPpl	ktpfypSpl	chr17	6596458
KYFQ	CR1509	CXorf23	c.C554T	eekySqstr	eekyFqstr	chrX	19984255
KYFQ	CR3665	IGSF10	c.G6163T	vlhgkDfqv	vlhgkYfqv	chr3	151156186
KYFQ	LSD4691	KCNH6	c.1282G>A	leEyfqhaw	leKyfqhaw	chr17	61615575
LAIF	CR6126	JPH2	c.C2068T	laiLfvhll	laiFfvhll	chr20	42743459
LAIF	LSD3484	OR51S1	c.C470T	kislaiSfr	kislaiFfr	chr11	4869969
LAIF	LSD4744	KRIT1	c.C1585T	iedplaiLi	iedplaiFi	chr7	91844070
LAIF	SD0346	DDX1	c.C1850T	rmglaiSlv	rmglaiFlv	chr2	15768938
LATL	LSD0167	PIGO	c.C1630T	rplatfPi	rplatfSi	chr9	35092254
LATL	LSD3484	EIF3A	c.C967T	Llatlsipi	Flatlsipi	chr10	120825066
LATL	SD6336	EVC	c.C1964T	nAlatltqm	nVlatltqm	chr4	5798826
LEEK	CR9699	ANK3	c.G1487A	evleGkpiy	evleEkpiy	chr10	61843365
LEEK	LSD0167	TRPS1	c.A2360G	kleekDgIk	kleekGgIk	chr8	116599568
LEEK	SD0346	PADI4	c.C1853T	cleekvcSl	cleekvcFl	chr1	17690111
LEEV	CR6126	LRRCS5	c.C302T	cssqrIfSv	cssqrIfFv	chr11	56949669
LEEV	CR9699	KLB	c.C1049T	mrkkIfSvl	mrkkIfFvl	chr4	39436053
LEEV	CR0095	PPP2R1A	c.C455T	glfSvocypr	glfFvocypr	chr19	52714697
LLKK	CR6126	SPTA1	c.G6097A	kllEkqlpl	kllKkqlpl	chr1	158592796
LLKK	SD2056	FANCB	c.G1246A	lrqhlllKE	lrqhlllK	chrX	14871241
LLKK	CR4880	CDH26	c.G643A	isqtPlIkE	isqtPlIkK	chr20	58559795
LLKK	CR0095	ARHGAP6	c.G1411A	aallKEflr	aallKflr	chrX	11197491
LPLA	LSD3484	CST6	c.C28A	lplaLglal	lplaMglal	chr11	65779543
LPLA	SD2056	ACSL6	c.C986T	Sflplahmf	Fflplahmf	chr5	131310626
LPLA	SD6336	ALAD	c.C836T	lplavyhvS	lplavyhvF	chr9	116151352
LSRS	CR6126	SRSF11	c.C1109T	klsrspSpr	klsrspFpr	chr1	70715721
LSRS	LSD0167	EPHA7	c.G1267A	sDlsrsqrl	sNlsrsqrl	chr6	94066492
LSRS	LSD3484	MYH3	c.A3899T	ivSqlsrsk	ivLqlsrsk	chr17	10539128
LSSV	CR9699	ZFHx4	c.C1532T	plSsvlKf	plLsvlKf	chr8	77617855
LSSV	LSD4744	AMBN	c.C1126T	glPsvtpaa	glSsvtpaa	chr4	71472229
LSSV	CR1509	FAT3	c.C3074T	rpvslssvS	rpvslssvF	chr11	92088352
LSSV	CR6126	C7orf63	c.T1271C	halatLssv	haTatLssv	chr7	89909106
LVAf	CR1509	CACNA1B	c.C3689T	vvsgAlvaf	vvsgVlvaf	chr9	140943746
LVAf	LSD3484	FAM135B	c.G1729A	lvafnaqhE	lvafnaqhK	chr8	139164989
LVAf	CR9306	PLCB1	c.C344T	iShlnlvaf	iFhlnlvaf	chr20	8609038
LVAL	CR9699	OVCH1	c.C3041T	wrlvaPlnh	wrlvaLlnh	chr12	29596410
LVAL	LSD3484	MNAT1	c.C578T	ssdlPvall	ssdlLvall	chr14	61285456
LVAL	CR3665	MAP4K1	c.G119A	kvsGdlval	kvsEdlval	chr19	39108246
LVAL	SD0346	ABCA12	c.T5954A	sldilval	slNdilval	chr2	215823164
MGLA	LSD3484	CST6	c.C28A	lplaLglal	lplaMglal	chr11	65779543
MGLA	SD0346	DDX1	c.C1850T	rmglaiSlv	rmglaiFlv	chr2	15768938
MGLA	SD6336	DCAF4	c.C575T	clmglaetP	clmglaetL	chr14	73418535
PVFF	LSD3484	PREX2	c.C4219T	hpvLfaqal	hpvFfaqal	chr8	69058575
PVFF	SD1494	TRPC4	c.C1031T	gllfpvfSv	gllfpvfFv	chr13	38266339
PVFF	CR9306	CAPN13	c.C1267T	fPpvffssf	fSpvffssf	chr2	30966427

[0177]

QKGV	CR6126	SEMG2	c.G1270A	gekDvqkgv	gekNvqkgv	chr20	43851543
QKGV	LSD3484	FAM116A	c.A1272C	qlqkgvQqk	qlqkgvHqk	chr3	57619073
QKGV	CR4880	SELRC1	c.A656G	lhKeqqkgv	lhReqqkgv	chr1	53153432
RSQR	CR4880	THSD4	c.G607A	srhsrsqGa	srhsrsqRa	chr15	71535130
RSQR	CR9699	CCDC64B	c.A1412G	lrsqrqkEl	lrsqrqkGl	chr16	3078222
RSQR	LSD0167	EPHA7	c.G1267A	sDlrsrql	sNlrsrql	chr6	94066492
SAPS	CR9306	ATP10D	c.C3478T	lftsapPvi	lftsapSvi	chr4	47578901
SAPS	CR1509	RYR2	c.C2300G	lsapsiSfr	lsapsiWfr	chr1	237664107
SAPS	LSD0167	DOCK3	c.G5265A	thsapsqMi	thsapsqli	chr3	51400077
SAPS	SD0346	CTBP2	c.C1217T	rPssapsqh	rLssapsqh	chr10	126715112
SAPS	SD1494	T	c.C1184T	hpvsapsSs	hpvsapsFs	chr6	166571927
SDSY	LSD4691	SRRT	c.271C>T	ssdPyhsgy	ssdSyhsgy	chr7	100479299
SDSY	CR4880	UNC13D	c.C400T	fsdPycllg	fsdSycllg	chr17	73838683
SDSY	CR9699	TBC1D8	c.G952A	Grmfasdsy	Rrmfasdsy	chr2	101656723
SLGF	CR6126	SLC10A2	c.G709A	aGyslgfll	aSyslgfll	chr13	103703659
SLGF	CR9699	HHAT	c.C62T	slgfhfySf	slgfhfyFf	chr1	210522381
SLGF	CR9306	HHAT	c.C62T	slgfhfySf	slgfhfyFf	chr1	210522381
SLSV	CR6126	FSCB	c.C1127T	aeksPsvel	aeksLsvel	chr14	44975064
SLSV	CR9699	PREX2	c.C3433T	delPlsvri	delSlsvri	chr8	69031678
SLSV	SD1494	GPR158	c.C2690T	Smlqkslsv	Lmlqkslsv	chr10	25887245
SPLY	CR1509	NEUROD1	c.C689T	lpspPygtm	lpspLygtm	chr2	182542899
SPLY	CR6126	OR4L1	c.C158T	rStlhsply	rLtlhsply	chr14	20528361
SPLY	SD1494	ANGEL1	c.C1312T	nsvPdsply	nsvSdsply	chr14	77272827
SPRS	LSD4744	C7orf29	c.G382A	splqsprGl	splqsprSl	chr7	150027875
SPRS	SD0346	IRF2BP2	c.A1175G	spHsnrttp	spRsnrttp	chr1	234743424
SPRS	CR4880	SHISA7	c.C1291T	Pprspalpp	Sprspalpp	chr19	55944849
SPRS	SD0346	BCL11A	c.C413T	glFsprsh	glFsprsh	chr2	60695941
SPRS	CR9306	GPR137B	c.G994A	Gfsprsyff	Rfsprsyff	chr1	236368453
SPSA	SD0346	ADH7	c.C943T	vvgvPpsak	vvgvSpsak	chr4	100340221
SPSA	LSD0167	TEAD4	c.G502A	apspsappA	apspsappT	chr12	3129847
SPSA	LSD3484	TBC1D4	c.C2345T	Spmnkpspa	Fpmnkpspa	chr13	75886912
SPSA	CR4880	C2orf71	c.C3058A	rpaQpspsa	rpaKpspsa	chr2	29294070
SRLK	SD2056	PCDHGA4	c.G2266A	rrwhksrlL	rrwhksrlK	chr5	140737033
SRLK	CR4880	LRRC37B	c.C448T	alvqlPrIk	alvqlSrlk	chr17	30348613
SRLK	CR6126	MCM3	c.T2375A	esrlkaFkv	esrlkaKkv	chr6	52129438
SRSQ	CR9306	PTK6	c.G1150A	hemfsrGqv	hemfsrSqv	chr20	62161449
SRSQ	LSD0167	EPHA7	c.G1267A	sDlrsrql	sNlrsrql	chr6	94066492
SRSQ	CR4880	THSD4	c.G607A	srhsrsqGa	srhsrsqRa	chr15	71535130
SRSQ	CR4880	BCLAF1	c.C56T	srsksrsqS	srsksrsqF	chr6	136600949
SSPL	CR6126	CLCNKA	c.C1130T	mtqnsspPw	mtqnsspLw	chr1	16355697
SSPL	CR4880	LINS	c.G2040T	sleppsRpl	sleppsSpl	chr15	101109677
SSPL	LSD3484	C10orf26	c.C521T	Sqgaqsspl	Fqgaqsspl	chr10	104572517
SSTL	SD1494	OR10K2	c.C685T	ailqfPstl	ailqfSstl	chr1	158389972
SSTL	LSD4691	CROCC	c.1568T>A	csdsstlaL	csdsstlaQ	chr1	17265597
SSTL	CR0095	MUC16	c.C27467T	sSspvsstl	sFspvsstl	chr19	9059979
SSTT	LSD4691	CDR2	c.1246C>T	ssPtpppey	ssStpppey	chr16	22358405
SSTT	SD0346	KCNH6	c.G607A	hrssttEi	hrssttKi	chr17	61607835

[0178]

SSTT	CR4880	MUC16	c.A23768C	lDtssttsl	lAtssttsl	chr19	9063678
STLA	CR4880	MUC16	c.A21187G	stlTqrfph	stlAqrfph	chr19	9066259
STLA	LSD4691	CROCC	c.1568T>A	csdsstlaL	csdsstlaQ	chr1	17265597
STLA	CR9306	CLEC5A	c.G302A	kGkgstlai	kEkgstlai	chr7	141635657
STSF	CR1509	CLN8	c.C511T	llemstPf	llemstSf	chr8	1719731
STSF	LSD3484	TTN	c.C11368T	eseelPtsf	eseelStsf	chr2	179615759
STSF	SD1494	SYNDIG1	c.C668T	dlhqastsS	dlhqastsF	chr20	24646031
STSF	SD0346	MUC16	c.C25700T	Spamtstsf	Lpamtstsf	chr19	9061746
SVLY	CR9699	LRRK2	c.C1771T	svlHtlqmy	svlYtlqmy	chr12	40668499
SVLY	LSD3484	OR6Y1	c.G835A	kvVsvlytv	kvlsvlytv	chr1	158517061
SVLY	SD1494	CERS4	c.G449A	fvgGlsvly	fvgDlsvly	chr19	8320744
TKSF	CR6126	KITLG	c.C544T	vsvtkPfml	vsvtkSfml	chr12	88909371
TKSF	CR9306	RGR	c.T539A	lftMsfnf	lftKsfnf	chr10	86014108
TKSF	LSD4691	IL18R1	c.446G>A	tGgtdtksf	tEgtdtksf	chr2	103003422
TLAQ	LSD4691	CROCC	c.1568T>A	csdsstlaL	csdsstlaQ	chr1	17265597
TLAQ	CR4880	MUC16	c.A21187G	stlTqrfph	stlAqrfph	chr19	9066259
TLAQ	CR6126	GATSL3	c.C403T	viHtlaqef	viYtlaqef	chr22	30683246
TQSA	LSD0167	RNPEPL1	c.G707A	lmsatRsay	lmsatQsay	chr2	241512564
TQSA	LSD4691	SDK1	c.6559A>C	Ttqsaggvy	Ptqsaggvy	chr7	4304933
TQSA	CR4880	ZNF536	c.C2378T	gtqsaSlky	gtqsaFlky	chr19	31038904
TSFK	CR1509	NCKAP5	c.C3242T	eplemtsSk	eplemtsFk	chr2	133541142
TSFK	CR6126	DNAH8	c.C12685T	itllqtsLk	itllqtsFk	chr6	38942156
TSFK	SD0346	MYO3A	c.G3826A	laEnetsfk	laKnetsfk	chr10	26463019
TTSS	CR6126	OR2C3	c.T233G	ttslvpqll	ttsSvpqll	chr1	247695581
TTSS	SD6336	MUC4	c.C10381A	lpvtDtssa	lpvtTtssa	chr3	195508070
TTSS	SD0346	MUC16	c.C35105A	pvSrttsf	pvYrttsf	chr19	9046526
TTSS	CR4880	SPHKAP	c.C2471T	sStattssk	sLtattssk	chr2	228883099
VDSL	CR6126	GPRIN1	c.C655T	kvdPlcssk	kvdSlcssk	chr5	176026181
VDSL	SD1494	GRIN2B	c.C1270T	vivesvdPI	vivesvdSI	chr12	13769447
VDSL	CR6126	PKN2	c.G2092A	Evdslmcek	Kvdslmcek	chr1	89273448
VDSL	CR9699	CDC23	c.C418T	etvdsIglPI	etvdsIglSI	chr5	137537135
VILS	CR6126	CLEC4G	c.G136A	vlwAvilsi	vlwTvils	chr19	7796577
VILS	LSD3484	PCDHB1	c.T2099A	vilsFifll	vilsYifll	chr5	140433154
VILS	SD1494	TMEM74	c.A754T	vilscllmM	vilscllmL	chr8	109796574
VVLL	CR1509	ZP1	c.C41T	ypvAIIllv	ypvVllllv	chr11	60635075
VVLL	LSD3484	PRRG3	c.C254T	yvvvPIlgv	yvvvLllgv	chrX	150869063
VVLL	LSD4744	ANK3	c.C518T	ghdqvvSll	ghdqvvLll	chr10	62023723
VVLL	CR0095	SLC17A4	c.C491T	gvAllivlr	gvVllivlr	chr6	25770488
VVLL	CR0095	NOP56	c.C818T	rvvSlseyr	rvvLlseyr	chr20	2636301
YPSS	CR1509	HOXB1	c.C334T	Hpsyygaql	Ypsyygaql	chr17	46607933
YPSS	CR4880	POU2F3	c.C1169A	Rpsspgsgl	Ypsspgsgl	chr11	120187971
YPSS	LSD0167	ATG13	c.C655T	rPypssspm	rSypssspm	chr11	46679132

[0179]

[0180]

예를 들어, 표 5 및 도 21에 제공된 분석은 테트라펩타이드 서브스트링 ESSA가 이득 그룹내 환자들이 공유하고 (도 4f 참조) 인간 사이토메갈로바이러스 이메디에이트 어얼리 에피토프 (MESSAKRKMDPDNPD)에 상응함을 입증한다. 추가로, 테트라펩타이드 서브스트링 LLKK는 LB 그룹내 환자들이 공유할 수 있고; 상기 서브스트링은 톡소플라즈마 곤디(*Toxoplasma gondii*) 과립 항원 (RSFKDLLKK, 도 4b)의 정확한 항원 부분에 상응한다.^{47,48} 이들 데이터는 CTLA-4 차단으로부터 강한 임상적 이득을 갖는 환자(예를 들어, 이필리무맙 및 트레멜리무맙에 강한 반응을 갖는 환자들)에서의 네오에피토프가 T 세포가 인지하도록 조합된 병원체 기원의 에피토프와 유사할 수 있음을 시사한다.

[0181]

전체 엑솜 서열분석 방법을 사용하여, 본원 발명자들은 전체 예측된 항원성 펩타이드 공간을 특성분석하였다 (방법 참조). 본원 발명자들의 연구의 추가 확인으로서, 본원 발명자들은 T 세포에 의해 인지되는 흑색종 항원 (MART-1, 또한 MelanA로서 공지된)으로서, 실험적으로 확인된 멜라닌세포 항원을 "재발견하였다" (도 10f).^{37,49-}

⁵¹ EKLS는 완전하고 장기 응답자가 공유하였고 MART-1 MHC class II에피토프의 코어 아미노산을 포함하고 포스포-세린 잔기는 T 세포 수용체 (TCR) 인지에 중요하다.^{51,52}

[0182] 표 5. 샘플 부위, 크기 및 유형

환자 ID	샘플 부위	가장 큰 차원	생검 유형
CR1509	둔근 병변	2.5cm	절개
CR9306	오막골 병변	4.7cm	절개
CR0095	사타구니 병변	0.8cm	절개
CR4880	사타구니 병변	0.6cm	절개
CR7623	부신	1cm	절개
CR3665	유방 병변	21x16cm	절개
CR9699	포탈 림프절	보고되지 않음	절개
SD0346	보조 연조직	5cm	절제 생검
SD6336	둔근 병변	보고되지 않음	절개
SD1494	체벽 매쓰	2.1cm	절개
SD2056	폐 전이	1.5cm	절개
SD2051	사타구니 림프절	0.5 내지 3cm	절개
SD5038	등상부 병변	6.5cm	절제 생검
SD5934	복부 종양 절절	4.5cm	절제 생검
SD5118	팔꿈치 병변	3cm	절제 생검
SD6494	소장 전이	10cm	절개
SD7357	피부 및 유방 전이	12 cm	절개
NR3156	둔근 병변	1.4mm	절제 생검
NR5784	보조 림프절	2cm	절개
NR8727	보조 림프절	0.2 내지 2.2cm	절개
NR4949	체벽 전이	1.2cm	절개
NR1867	사타구니 림프절	0.3 내지 4cm	절개
NR3549	서혜부 림프절	3.2cm	절제 생검
NR9341	피부 절절	1.2cm	절개
NR4810	소장 전이	4.5x3.5x3cm	절개

[0183]

[0184]

실시예 3. 면역원성 펩타이드의 시험관 내 분석

[0185]

상기 실시예에는 면역원성 펩타이드의 시험관 내 확인을 입증한다.

[0186]

시험관 내 펩타이드 예측 확인으로의 차세대 서열분석의 해독은 숙련되었다 하더라도 매우 낮은 확인율을 갖는 도전 과제이다.²⁴ 시험관 내 검정은 환자 물질의 결핍, 보존된 세포의 동결/해동 과정에 대한 민감성, 환자 물질 내 항-네오항원 T 세포의 낮은 빈도 및 복합 생체 내 면역원성 미세환경의 부재하에 시험관 내 T 세포의 매우 낮은 민감성에 의해 방해받는다.

[0187]

본 발명자의 시스템은 다수의 고속 처리량 방법을 통합함에 의한 예측을 최적화하고자 하였다 (도 8). 본 발명자의 예측 알고리즘을 기준으로 본원 발명자들은 본원 발명자가 충분한 림프구를 가졌던 환자에 대한 펩타이드 풀을 생성시키고 T-세포 활성화 검정을 수행하였다 (방법 참조). 양성 풀은 5명의 환자들 중 3명에 대해서 관찰되었다(도 11a-c). 본원 발명자들은 적당한 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 사용하여 환자에 대한 정확한 정확한 펩타이드를 확인하였다. 본원 발명자들은 환자 CR9306에 의한 펩타이드 TESPFEQHI에 대한 다기능성 T 세포 반응을 발견하였고(도 4c) 이는 이의 야생형 대응물 TKSPFEQHI와 비교된다. 상기 반응은 초기 치료 후 60주째에 피크에 도달하였다(도 4d). T-세포 반응은 건강한 공여자에서는 부재였다(도 13). 상기 펩타이드는 TKSPFEQHI에 대한 18323nM과 비교하여 472nM의 B4402에 대한 예측된 MHC class I 친화성을 가졌다. ESPF는 반응 특성에서 발견되는 공통된 테트라펩타이드이고 D형 간염 바이러스 대형 델타 에피토프 p27(PESPPA 및 ESPFAR)의 서브스트링(위치 176 내지 179)이다.^{53,54} TESPFEQHI는 흑색종에서 고도로 발현되는 유전자인 FAM3C (c.A577G;p.K193E)내 돌연변이로부터 비롯된다.

[0188]

본원 발명자들은 또한 펩타이드 GLEREGFTF가 야생형 GLERGGFTF와 비교하여 환자 CR0095 (도 4e 및 도 11d)에서의 다기능성 T 세포 반응을 유발함을 발견하였다. 상기 반응은 치료 후 24주째에 피크에 도달하였다(도 4e). GLEREGFTF는 또한 흑색종에서 고도로 발현되고 하기에 대한 80% 상동성을 갖는 CSMD1 (c.G10337A;p.G3446E)내 돌연변이로부터 발생한다: 공지된 부르크홀더히아 슈도말레이(*Burkholderia pseudomallei*) 항원 (IEDB 표준 ID: 1027043). 중요하게, T 세포 활성화의 부재는 시험관 내 검정이 상기된 바와 같은 민감성에서 모두 제한되

기 때문에 소정의 네오항원을 배제할 수 없다.

- [0189] 실시예 4. 실시예 1-3에 대한 재료 및 방법
- [0190] 본 실시예는 실시예 1 내지 3에 제공된 실시를 위한 세부적인 재료 및 방법을 제공한다.
- [0191] 본원 발명자들은 이필리무맙으로 치료받은 흑색종 환자로부터 종양 조직을 수득하였다. 이들 샘플은 장기 이득 (LB) 또는 최소 이득/이득 부재(NB)를 경험한 이필리무맙-치료받은 환자로부터 수득하였다. 전체 엑솜 서열 분석은 이들 종양 및 일치하는 정상 혈액에 대해서 수행하였다. 체세포 돌연변이 및 이들 돌연변이로부터의 후보 체세포 네오항원은 확인되었고 특성 분석되었다.
- [0192] 환자 데이터
- [0193] 차트는 발견 및 확인 세트에 대해 임상적 서브그룹 및 다른 파라미터를 할당하기 위해 2명의 조사자에 의해 독립적으로 검토되었다. 전체 생존율은 사망 날짜 또는 평가 날짜와 항-CTLA4 치료요법(발견 세트에서 이필리무맙 또는 확인 세트에서 트레멜리무맙)의 제1 용량간의 차이로서 계산하였다. 발견 세트에서 모든 환자는 단계 IV 흑색종을 가졌고 2006년과 2012년 사이에 치료하였고; 샘플은 2007년과 2012년 사이에 수거하였다. 확인 세트에서의 환자는 2006년 내지 2013년에 치료받았고 샘플은 2005과 2013년 사이에 수거하였다. 환자들은 상업적 이필리무맙(Yervoy)으로 치료받았고 NCT00796991, NCT00495066, NCT00920907, NCT00324155, NCT00162123, NCT0140045, NCT00289640; NCT00495066, NCT00636168, NCT01515189, NCT00086489, 및 NCT00471887을 포함하는 임상 시험상에서 치료받았다. 환자들은 3 또는 10mg/kg에서 다양한 용량 및 용법의 이필리무맙을 투여받았고 2명의 환자들은 다카바진 또는 베무라페니브로 동시 치료받았다 (도 17 참조). 확인 세트에서 4명의 환자들은 10 mg/kg x 6 (1명의 환자) 또는 15 mg/kg x 4 (3명의 환자)의 용량으로 트레멜리무맙으로 치료받았다. 이들 4명의 환자들 중 3명은 단계 IIIC 질환을 가졌고 포함된 모든 다른 환자들은 단계 M1a-c를 가졌다. 분석을 위해 동결된 조직으로부터 분리된 DNA를 갖고, 적어도 2개의 이필리무맙 용량을 투여 받고 제1 치료 후 적어도 12주째에 1회의 방사선사진술 평가를 가진 환자들이 포함되었다. LB 그룹에서 2명의 환자는 이들이 질환 부재이도록 하기 위해 절개된 분리된 병변을 가졌다. 하나의 진행성 병변 (CR7623)은 트레이닝 세트에서 서열 분석되었다. 확인 세트에서, 8개의 종양은 달리 장기 이득을 가졌던 환자로부터 비-응답 병변을 나타낸다. 이들은 CRNR4941, LSDNR1650, CRNR2472, LSDNR1120, CRNR0244, LSDNR9298, LSDNR3086, 및 PR03803을 포함한다. 진행된 모든 종양은 "비 이득" 종양으로서 분자 분석을 받았다.
- [0194] 상기 연구에서 생성된 환자 데이터는 하기에 상세히 기재된 일련의 표에 수집하였다: 확인 세트에서 환자의 임상적 특성; 발견 세트에서 환자의 세부적인 임상적 세트; 발견 세트 돌연변이 목록; 돌연변이로부터 비롯된 예측된 펩타이드가 NetMHCv3.4에 의해 500nm 미만의 결합 친화성을 갖는 유전자좌; 특성에 대한 TCGA RNASeq; 반응 특성에서 테트라펩타이드에 대한 내용, 유전자 및 유전자좌; HLA 유형, 발견 및 확인 세트; 및 샘플 부위, 크기 및 유형.
- [0195] DNA 분리 및 전체 엑솜 서열분석
- [0196] 1차 종양 샘플 및 일치된 정상 표본 (말초 혈액)은 승인된 기관 검토 부서(IRB) 프로토콜 당 서명 통지된 동의서와 함께 수득하였다. 모든 표본은 절제 생검 또는 명백한 가지적 병변의 절개 부분이다. 모든 표본은 높은 종양 세포질을 함유하였다. 표본은 수술적 절개 또는 생검 후 액체 질소에 순간 동결시키고 -80 °C에서 저장하였다. 헤마톡실린 및 에오신으로 염색된 절편들을 제조하고 진단은 피부병리학자가 확인하였다. DNA는 QIAamp DNA 소형 키트 및 QIAamp DNA 혈액 소형 키트 (Qiagen)를 사용하여 추출하였다.
- [0197] 엑손 포획은 SureSelect 인간 All 엑손 50MB 키트 (Agilent)를 사용하여 수행하였다. 풍부한 엑솜 라이브러리는 >100X 커버리지까지 HiSeq 2000 플랫폼(Illumina)상에서 서열 분석하였다 (MSKCC Genomics Core and Broad Institute, Cambridge, MA). 정렬, 기계-품질 스코어 재측정 및 이중 판독 제거를 수행하고 생식선 변이체를 배제하고 주식 달린 돌연변이 및 인델(indel)은 이전에 기재된 바와 같이 평가하였다(도 9a).⁷⁰ ≤10X의 종양 커버리지를 갖는 샘플은 배제하였다. 중간-신뢰 판독 (11-34X)은 통합된 게놈 뷰어 (IGV) v2.1을 사용하여 검토하였다.⁷¹ 후보 돌연변이 서열분석을 위한 확인율은 10X 이상에 대한 커버리지에 대해 97%였다.⁷⁰ 임상 그룹간의 메디안 돌연변이 수는 피셔 시험을 사용하여 비교하였다.
- [0198] TCGA RNASeq 유전자 발현은 RSEM에 의해 표준화하고 평균 발현은 상기 유전자를 발현하는 종양에 대해 계산하였다 (도 18 참조).

- [0199] HLA 분류
- [0200] HLA 분류는 낮은 내지 중간 분리능 폴리머라제 연쇄 반응-서열-특이적 프라이머 (PCR-SSP) 방법 또는 고-분리능 SeCore HLA 서열 기반 분류 방법(HLA-SBT)(Invitrogen)에 의해 기관[MSKCC HLA typing lab or New York Blood Center]에서 수행하였다. ATHLATES(<http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/projects/viral-genomics/athlates>)⁷²는 또한 HLA 분류 및 확인을 위해 사용하였다.
- [0201] 번역원성 분석
- [0202] NAsseek로 불리우는 생물정보학적 도구를 생성시켰다. 본 프로그램은 2개의 기능을 수행한다: 각각의 돌연변이를 둘러싸는 스트레치의 해독 및 상동성에 대해 수득한 펩타이드 간의 비교. 먼저, NAsseek는 엑솜내 모든 돌연변이를 해독하여 17개 아미노산 스트링은 예측된 야생형 및 중앙에 위치한 돌연변이로부터 비롯된 아미노산을 갖는 돌연변이체에 대해 생성시켰다. MHC class I 결합을 평가하기 위해, 완전한 응답자에 공통된 테트라펩타이드를 함유하는 야생형 및 돌연변이체 노나머를 슬라이딩 윈도우 방법을 사용한 환자-특이적 HLA 유형에 대해 NetMHC v3.4 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC/>) 또는 RANKPEP (<http://imed.med.ucm.es/Tools/rankpep.html>)에 입력하였다. 본원 발명자들은 노나펩타이드내 변형된 아미노산의 위치뿐만 아니라 슬라이딩 윈도우 방법을 사용하였다. 이들 프로그램은 예측된 MHC class I 결합 강도를 생성시켰다. 이어서 환자 특이적 MHC class I에 의해 제공되어야 하는 것으로 예측된 노나머는 서로에 대한 유사성에 대해 평가하였다. 아미노산 빈도의 로그 플롯은 디폴트 파라미터와 함께 웹로그(Weblogo) (<http://weblogo.berkeley.edu/logo.cgi>)를 사용하여 수행하였다. 문자의 높이는 상기 위치에서 상응하는 아미노산의 상대적 빈도를 반영한다. 시험 관내 시험을 위해 예측된 노나머를 추가로 좁히기 위해, 노나머는 또한 환자-특이적 HLA 유형 (<http://tools.immuneepitope.org/immunogenicity/>) 또는 CTLPred (<http://www.imtech.res.in/raghava/ctlpred/>)과 함께 IEDB 번역원성 예측기를 사용하여 T 세포 수용체에 대한 추정 결합에 대해 평가하였다.
- [0203] T 세포 활성화 및 공지된 병원체 항원과의 상동성을 평가하기 위해, 보존된 테트라펩타이드는 면역 에피토프 데이터베이스를 사용하여 분석하고 (www.iedb.org) 호모 사피엔스 숙주에서 양성 T 세포 반응에 대한 데이터베이스에서 번역원의 서브스트링으로서 평가하였다. 본원 발명자들은 예측되지 않은 T 세포 반응 또는 배타적 항-자가 또는 알레르겐 성질을 갖는 환자들을 배제하였다. "네오항원 특성"은 장기 이득을 갖는 환자에 공통된 펩타이드를 함유하는 노나머로부터 생성시켰다(표 4 및 도 19 참조). 공유된 테트라펩타이드의 총 수에 대한 카이-자승 시험은 NB 그룹에 상대적으로 LB 그룹에 대해 수행하였다. 자율 계층적 클러스터링을 사용한 특성 기원에 대한 표준 방법에 의해 로지스틱 회귀를 사용하여 발견 세트 데이터만을 기준으로 하는 예측적 모델을 결정하였다. 상기 모델은 모든 테트라펩타이드가 발견 세트에서 적어도 2개 존재해야만 하고 3회 미만으로 존재하는 임의의 테트라펩타이드가 T 세포 반응을 유발하기 위해 시험관 내 보여지는 공지된 항원의 공통된 서브스트링을 포함해야만 한다는 주요 법칙을 기반으로 하였다. 이어서 최상의 피트 특성은 확인 세트에 적용하였다.
- [0204] 본원 발명자들은 엄격한 모의실험/순열 시험을 수행하여 네오항원 특성이 우연히 비롯될 가능성이 높지 않음을 입증하였다. 발견된 특성이 우연으로 인한 것이라는 무가치 가설을 평가하기 위해, 새로운 데이터세트를 사용한 3개 및 본원의 데이터세트의 순열을 사용하는 2개인 5개의 명백한 모의실험 모델을 평가하였다. 모의실험은 (a) 스위스포르트 데이터베이스로부터 유래된 노나머, (b) TCGA 흑색종 데이터세트로부터의 돌연변이, (c) 무작위로 생성된 노나머, (d) 본원 발명자의 데이터에서 발견된 돌연변이의 재분포 및 (e) 본 발명자의 데이터세트에서 제공되는 것으로 예측된 각각의 노나머내 9개 아미노산의 재배열을 사용하여 수행하였다. 각각의 모의실험에서, 노나머는 무작위로 분포하였고 본 발명자의 데이터에 비례하였다(예를 들어, 실제 샘플이 MHC class I에 결합하는 것으로 예측된 150개 노나머를 함유하는 경우, "가상"의 샘플은 150개 노나머에 할당하였다). 이어서, 모의 실험 시험은 가상 데이터세트에 적용된 실제 데이터상에서 사용되는 동일한 반복적 모델을 적용하고 상기 과정을 1,000번 반복하고, p값을 결정하기 위한 실제 특성 보다 큰 특성의 빈도를 기록함에 의해 수행하였다. P값은 1,000 반복으로 나눈 임상적 코호트의 분리를 옳게 분류하는 보다 큰 특성을 갖는 반복비율로서 계산하였다.
- [0205] 세포내 사이토킨 염색 (ICS)
- [0206] 이필리무맙으로 치료받은 5명의 흑색종 환자로부터 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)는 IRB-승인된 기관 프로토콜하에 다중 시점에서 수거하였다. 전체 엑솜/전사체 분석으로부터 확인된 이들 환자에 대한 후보 네오항원 펩타이드를 합성하였다 (GenScript Piscataway, NJ). 2.5×10^6 환자 PBMC 샘플은 사이토킨 IL-15(10ng/ml) 및 IL-2(10IU/ml)가 보충된 10% 폴 인간 혈청(PHS) RPMI 1640 배지에서 풀당 30 내지 50개 펩타이드 풀로 펠딩된 2.5

$\times 10^6$ 조사된 자가 PBMC로 항온처리하였다. 배지는 하루 걸러 대체하고 세포는 10일째에 수거하였다.⁷³ 세포는 6 시간 동안 브레펠딘 A 및 모넨신(BD Bioscience)의 존재하에 네오항원 펩타이드를 첨가하여 재자극하였다. 이어서 세포는 하기의 항체로 염색시켰다: 퍼시픽 블루-CD3 (클론 OKT3), APC-AF750-CD8 (클론 SK1, eBioscience) 및 ECD-CD4 (클론 SFC12T4D11, Beckman Coulter). 후속적 세척 및 침투시 세포는 하기의 항체로 염색되었다: PE-Cy5-CD107a (클론 H4A3), APC-IL-2 (클론 MQ1-17H12) PE-MIP-1 β (클론 D21-1351), FITC-IFN- γ (클론 B27) (BD Pharmingen) 및 PE-Cy7-TNF- α (클론 MAB11 eBioscience). 데이터는 CYAN 유동 세포측정기(flow cytometer) 및 서밋 소프트웨어 (Dako Cytomation California Inc., Carpinteria, CA)를 사용하여 획득하였다. 유동 분석은 FlowJo 소프트웨어 v9.7.5 (TreeStar, Inc.)를 사용하여 수행하였다. 실행가능한 경우, 무자극 대조군과 비교하여 사이토킨 반응을 유도한 풀은 이들의 성분 개개의 펩타이드로 디콘볼루션하였다. 상기 공정은 개별 펩타이드에 대해 반복하고 상응하는 예측된 야생형 노나머와 비교하였다. 스타펠로코컬 장독소 B (SEB)는 T 세포 반응에 대한 양성 대조군으로서 작용하였다.

[0207] 면역조직화학

[0208] 면역조직화학 및 헤마톡실린 및 에오신 염색된 슬라이드는 아페리오(Aperio) 슬라이드 스캐너를 사용하여 스캔하였다. 슬라이드상에 함유된 모든 괴저성 영역의 확인 후, % 종양 괴사는 아페리오 이미지화 소프트웨어를 사용하여 결정하였다. 면역염색된 슬라이드는 각각의 경우에 대해 수동으로 보정되고 입증된 아페리오 이미지 분석 알고리즘(핵 및 세포질 v9)을 사용하여 피부병리학자가 맹검으로 정량하였다. 최소 3000개의 세포는 종양 영역으로 제한된 카운팅과 함께 계수된 총 세포당 면역 염색 양성 세포로부터 보고된 결과 함께 3개의 대표적인 영역의 합을 나타내는 케이스당 계수하였다. 절편은 하기에 대한 항체로 염색시켰다: LCA (1ng/ μ l, DAKO, 클론 2B11+PD7/26), CD8 (0.5ng/ μ l, DAKO, 클론 C8/144B) 및 Foxp3 (2.5ng/ μ l, Abcam, 클론 236A/E7).

[0209] 통계학적 방법

[0210] 맨-휘트니 시험을 사용하여 임상 그룹(각각 발견 및 확인 세트에서 LB 및 NB) 간에 비동의 엑손 돌연변이 부하량을 비교하였다. 로그-랭크 시험을 사용하여 발견 및 확인 세트에서 전체 생존에 대한 카플란-메이어 곡선을 비교하였다. 상기된 바와 같은 모의실험은 모든 테트라펩타이드가 크기의 특성이 우연히 발생한 것으로 밝혀졌는지를 결정하기 위해 임상 이득에 균등하게 기여하는 무가치 추정과 함께 사용하였다.

[0211] 실시예 5. 이필리무맙을 사용한 치료

[0212] 본 실시예는 전이성 흑색종의 치료를 위한 미국 식품안전청에 의해 승인된 바와 같은 항체 면역치료요법(이필리무맙)을 사용한 암(흑색종)의 치료 지침을 제공한다. 일부 양태에서, 장기 임상 이득은 이필리무맙 치료 후 관찰된다. 본 발명에 따라, 본 실시예에 제시된 프로토콜은 일부 양태에서 바람직하게 체세포 돌연변이를 갖는 것으로서 확인된 하나 이상의 대상체에게 투여될 수 있다.

[0213] YERVOYTM (ipilimumab) Injection, for intravenous infusion Initial U.S. 승인: 2011

[0214] 경고: 면역 매개된 부작용

[0215] 박스처진 경고문에 대한 완전한 처방 정보를 참조한다.

[0216] YERVOY는 T 세포 활성화 및 증식으로 인해 중증 및 치명적 면역-매개된 부작용을 유발할 수 있다. 이들 면역 매개된 반응은 임의의 기관 시스템을 포함할 수 있지만 대부분의 공통된 중증의 면역매개된 부작용은 전장염, 간염, 피부염(독성 상피 괴사를 포함하는), 신경병증 및 내분비병이다. 대다수의 이들 면역 매개된 반응은 초기에 치료 동안에 나타났지만 극소수는 YERVOY의 중단 수주 내지 수개월 후에 나타났다.

[0217] 영구적으로 YERVOY를 중단하고 중증 면역 매개된 반응에 대해 전신 고용량 코르티코스테로이드 치료요법을 개시한다. (2.2)

[0218] 전장염, 피부염, 신경병증 및 내분비병의 징후 및 증상에 대해 환자를 평가하고 기준선 및 각각의투여 전에 간기능 시험 및 갑상선 기능 시험을 포함하는 임상적 화학작용을 평가한다. (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5)

[0219] -----징후 및 용법 -----

[0220] YERVOY는 절개가능하지 않거나 전이성 흑색종의 치료를 위해 지체된 인간 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA-4)-차단 항체이다. (1)

- [0221] -----용량 및 투여 -----
- [0222] · YERVOY 3 mg/kg을 총 4회 투여 동안 3주 마다 90분에 걸쳐 정맥내로 투여하였다. (2.1)
- [0223] · 중증 부작용에 대해 영구적으로 중단한다. (2.2)
- [0224] 완전한 처방 정보
- [0225] 경고: 면역 매개된 부작용
- [0226] YERVOY는 T 세포 활성화 및 증식으로 인해 중증 및 치명적 면역-매개된 부작용을 유발할 수 있다. 이들 면역 매개된 반응은 임의의 기관 시스템을 포함할 수 있지만 대부분의 공통된 중증의 면역매개된 부작용은 전장염, 간염, 피부염(독성 상피 괴사를 포함하는), 신경병증 및 내분비병이다. 대다수의 이들 면역 매개된 반응은 초기에 치료 동안에 나타났지만 극소수는 YERVOY의 중단 수주 내지 수개월 후에 나타났다.
- [0227] 영구적으로 YERVOY를 중단하고 중증 면역 매개된 반응에 대해 전신 고용량 코르티코스테로이드 치료요법을 개시한다. [용량 및 투여(2.2)를 참조한다]
- [0228] 전장염, 피부염, 신경병증 및 내분비병의 징후 및 증상에 대해 환자를 평가하고 기준선 및 각각의 투여 전에 간기능 시험 및 갑상선 기능 시험을 포함하는 임상적 화학작용을 평가한다. [경고 및 주의 (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5)를 참조한다]
- [0229] 1 징후 및 용법
- [0230] YERVOY (이필리무맙)은 절개가능하지 않거나 전이성 흑색종의 치료를 위해 지정된다.
- [0231] 2 용량 및 투여
- [0232] 2.1 추천된 투여용량
- [0233] 추천된 용량의 YERVOY는 총 4회 투여 동안 3주마다 90분에 걸쳐 정맥내로 3 mg/kg을 투여한다.
- [0234] 2.2 추천된 용량 변형
- [0235] 임의의 적당한 면역 매개된 부작용 또는 증상적 내분비병증에 대해 YERVOY의 투여 스케줄을 유지한다. 부작용의 완전하거나 부분적으로 해결되고(등급 0-1), 하루에 7.5mg 미만의 프레드니손 또는 균등물을 투여받은 환자에 대해, 모든 4회의 계획된 용량 투여때까지 3주마다 또는 제1 투여로부터 16주 마다 어느 것이든 조기에 3mg/kg의 용량으로 YERVOY를 재개한다.
- [0236] 하기의 어느 것에 대해 YERVOY를 영구적으로 중단한다:
- [0237] · 꾸준한 적정한 부작용 또는 코르티코스테로이드 용량을 하루 당 7.5mg의 프레드니손 또는 균등물로 감소시키지 못하는 무능력.
- [0238] · 제1 용량의 투여로부터 16주 이내에 완전한 치료 과정을 완수하는데 있어서의 실패.
- [0239] · 하기 중 어느 하나를 포함하는, 중증 또는 생명에 위협적인 부작용:
- [0240] 복통을 수반한 장염, 열, 장폐색, 또는 복강 징후; 대변 횡수 증가 (기준선 초과 7회 이상), 대변실금, 24시간 이상 동안 정맥내 수화 필요성, 위장 출혈, 및 위장 천공
- [0241] 정상 상한치 5배를 초과한 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 또는 정상의 상한치의 3배 초과한 총 빌리루빈
- [0242] 스티븐-존슨 증후군, 독성 상피 괴사, 또는 완전한 두께 피부 궤양과 수반되는 발진
- [0243] 중증 운동기관 또는 감각 신경병증, 길레인-바레 증후군, 또는 중증 근무력증
- [0244] 임의의 기관계를 포함하는 중증 면역 매개된 반응(예를 들어, 신장염, 폐렴, 췌장염, 비-감염성 심근염)
- [0245] 국소 면역억제 치료요법에 대해 비반응성인 면역-매개된 안 질환
- [0246] 2.3 제조 및 투여
- [0247] · 제품을 흔들지 않는다.

- [0248] · 투여 전에 미립자 및 탈색에 대해 육안으로 비경구 약품을 조사한다. 용액이 혼탁한 경우, 현저한 탈색이 있는 경우(용액이 담황색을 가질 수 있다) 또는 투명한 내지백색 이외의 외래 미립자 물질, 무정형 입자가 있는 경우 바이알을 버린다.
- [0249] 용액의 제조
- [0250] · 바이알을 제제의 주입 대략 5분 동안 실온에 방치한다.
- [0251] · 요구되는 용량의 YERVOY를 인출하고 정맥 백으로 이전한다.
- [0252] · 0.9% 염화나트륨 주사액, USP 또는 5% 텍스트로스 주사액, USP로 희석하여 1 mg/mL 내지 2 mg/mL 범위의 최종 농도로 희석된 용액을 제조한다. 약하게 뒤집으면서 희석된 용액을 혼합한다.
- [0253] · 냉장 (2 °C 내지 8 °C, 36 °F 내지 46 °F) 또는 실온 (20 °C 내지 25 °C, 68 °F 내지 77 °F)하에 24시간 이하 동안 희석된 용액을 저장한다.
- [0254] · YERVOY의 부분적으로 사용된 바이알 또는 텅빈 바이알을 버린다.
- [0255] 투여 지침
- [0256] · YERVOY를 다른 약품과 혼합하지 않거나 다른 약품과 함께 주입액으로서 투여하지 않는다.
- [0257] · 정맥내 라인을 0.9% 염화나트륨 주사액, USP 또는 0.5% 텍스트로스 주사액, 각각의 투여 후 USP로 세정한다.
- [0258] · 멸균, 비-발열성, 저-단백질-결합 인-라인 필터를 함유하는 정맥내 라인을 통해 90분에 걸쳐 희석된 용액을 투여한다.
- [0259] 3 투여 형태 및 강도
- [0260] 50 mg/10 mL (5 mg/mL). 200 mg/40 mL (5 mg/mL).
- [0261] 4 농축
- [0262] 없음.
- [0263] 5 경고 및 주의
- [0264] YERVOY는 T-세포 활성화 및 증식으로 인해 중증 및 치명적 면역 매개된 반응을 유도한다.
- [0265] **균등물**
- [0266] 발명이 이의 상세한 설명과 연계하여 기재되었지만 이전의 기재는 설명하기 위한 것이고 첨부된 특허청구범위에 의해 한정되는 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아닌 것으로 이해되어야만 한다. 다른 측면, 이점 및 변형은 하기의 특허청구범위 내에 있다.

[0267] 참조문헌

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
2. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-33.
3. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:2039-47.
4. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134-44.
5. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
6. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. The antitumor immunity of ipilimumab: (T-cell) memories to last a lifetime? *Clin Cancer Res* 2012;18:1821-3.
7. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin Cancer Res* 2010;16:2861-71.
8. Ku GY, Yuan J, Page DB, et al. Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting: lymphocyte count after 2 doses correlates with survival. *Cancer* 2010;116:1767-75.
9. Ji RR, Chasalow SD, Wang L, et al. An immune-active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61:1019-31.
10. Harlin H, Meng Y, Peterson AC, et al. Chemokine expression in melanoma metastases associated with CD8+ T-cell recruitment. *Cancer Res* 2009;69:3077-85.

[0268]

11. Gajewski TF, Louahed J, Brichard VG. Gene signature in melanoma associated with clinical activity: a potential clue to unlock cancer immunotherapy. *Cancer J* 2010;16:399-403.
12. Hamid O, Schmidt H, Nissan A, et al. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J Transl Med* 2011;9:204.
13. Castle JC, Kreiter S, Diekmann J, et al. Exploiting the mutanome for tumor vaccination. *Cancer Res* 2012;72:1081-91.
14. Srivastava N, Srivastava PK. Modeling the repertoire of true tumor-specific MHC I epitopes in a human tumor. *PLoS One* 2009;4:e6094.
15. Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, Korman AJ, Allison JP. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med* 2009;206:1717-25.
16. Chambers CA, Kuhns MS, Allison JP. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) regulates primary and secondary peptide-specific CD4(+) T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:8603-8.
17. Chambers CA, Sullivan TJ, Truong T, Allison JP. Secondary but not primary T cell responses are enhanced in CTLA-4-deficient CD8+ T cells. *Eur J Immunol* 1998;28:3137-43.
18. Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med* 2013.
19. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415-21.

[0269]

20. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499:214-8.
21. Segal NH, Parsons DW, Peggs KS, et al. Epitope landscape in breast and colorectal cancer. *Cancer Res* 2008;68:889-92.
22. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004;21:137-48.
23. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature* 2012;482:400-4.
24. van Rooij N, van Buuren MM, Philips D, et al. Tumor Exome Analysis Reveals Neoantigen-Specific T-Cell Reactivity in an Ipilimumab-Responsive Melanoma. *J Clin Oncol* 2013.
25. Tran E, Turcotte S, Gros A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014;344:641-5.
26. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immunol* 2010;10:9.
27. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11:155-64.
28. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:1712-7.

[0270]

29. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
30. Gartner JJ, Parker SC, Prickett TD, et al. Whole-genome sequencing identifies a recurrent functional synonymous mutation in melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:13481-6.
31. Furney SJ, Turajlic S, Fenwick K, et al. Genomic characterisation of acral melanoma cell lines. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012;25:488-92.
32. Wei X, Walia V, Lin JC, et al. Exome sequencing identifies GRIN2A as frequently mutated in melanoma. *Nat Genet* 2011;43:442-6.
33. Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature* 2012;485:502-6.
34. Krauthammer M, Kong Y, Ha BH, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat Genet* 2012;44:1006-14.
35. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012;150:251-63.
36. Almunia C, Bretaudeau M, Held G, et al. Bee Venom Phospholipase A2, a Good "Chauffeur" for Delivering Tumor Antigen to the MHC I and MHC II Peptide-Loading Compartments of the Dendritic Cells: The Case of NY-ESO-1. *PLoS One* 2013;8:e67645.
37. Ray S, Chhabra A, Chakraborty NG, et al. MHC-I-restricted melanoma antigen specific TCR-engineered human CD4+ T cells exhibit multifunctional effector and helper responses, in vitro. *Clin Immunol* 2010;136:338-47.
38. Stuart GW, Moffett K, Leader JJ. A comprehensive vertebrate phylogeny using vector representations of protein sequences from whole genomes. *Mol Biol Evol* 2002;19:554-62.

[0271]

39. Birnbaum ME, Mendoza JL, Sethi DK, et al. Deconstructing the Peptide-MHC Specificity of T Cell Recognition. *Cell*;157:1073-87.
40. Morita D, Yamamoto Y, Suzuki J, Mori N, Igarashi T, Sugita M. Molecular requirements for T cell recognition of N-myristoylated peptides derived from the simian immunodeficiency virus Nef protein. *J Virol* 2013;87:482-8.
41. Rahman AK, Herfst CA, Moza B, et al. Molecular basis of TCR selectivity, cross-reactivity, and allelic discrimination by a bacterial superantigen: integrative functional and energetic mapping of the SpC-Vbeta2.1 molecular interface. *J Immunol* 2006;177:8595-603.
42. Binkowski TA, Marino SR, Joachimiak A. Predicting HLA class I non-permissive amino acid residues substitutions. *PLoS One* 2012;7:e41710.
43. Piepenbrink KH, Blevins SJ, Scott DR, Baker BM. The basis for limited specificity and MHC restriction in a T cell receptor interface. *Nat Commun* 2013;4:1948.
44. Aleksic M, Dushek O, Zhang H, et al. Dependence of T cell antigen recognition on T cell receptor-peptide MHC confinement time. *Immunity* 2010;32:163-74.
45. Insaiddo FK, Borbulevych OY, Hossain M, Santhanagopalan SM, Baxter TK, Baker BM. Loss of T cell antigen recognition arising from changes in peptide and major histocompatibility complex protein flexibility: implications for vaccine design. *J Biol Chem* 2011;286:40163-73.
46. Sliz P, Michielin O, Cerottini JC, et al. Crystal structures of two closely related but antigenically distinct HLA-A2/melanocyte-melanoma tumor-antigen peptide complexes. *J Immunol* 2001;167:3276-84.
47. Cong H, Mui EJ, Witola WH, et al. Human immunome, bioinformatic analyses using HLA supermotifs and the parasite genome, binding assays, studies of human T cell responses, and immunization of HLA-A*1101 transgenic mice including novel adjuvants provide a

[0272]

foundation for HLA-A03 restricted CD8+T cell epitope based, adjuvanted vaccine protective against *Toxoplasma gondii*. *Immunome Res* 2010;6:12.

48. Tan TG, Mui E, Cong H, et al. Identification of *T. gondii* epitopes, adjuvants, and host genetic factors that influence protection of mice and humans. *Vaccine* 2010;28:3977-89.

49. Wong R, Lau R, Chang J, et al. Immune responses to a class II helper peptide epitope in patients with stage III/IV resected melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5004-13.

50. Ekeruche-Makinde J, Clement M, Cole DK, et al. T-cell receptor-optimized peptide skewing of the T-cell repertoire can enhance antigen targeting. *J Biol Chem* 2012;287:37269-81.

51. Li Y, Depontieu FR, Sidney J, et al. Structural basis for the presentation of tumor-associated MHC class II-restricted phosphopeptides to CD4+ T cells. *J Mol Biol* 2010;399:596-603.

52. Voelter V, Rufer N, Reynard S, et al. Characterization of Melan-A reactive memory CD8+ T cells in a healthy donor. *Int Immunol* 2008;20:1087-96.

53. Wang JG, Jansen RW, Brown EA, Lemon SM. Immunogenic domains of hepatitis delta virus antigen: peptide mapping of epitopes recognized by human and woodchuck antibodies. *J Virol* 1990;64:1108-16.

54. Poisson F, Baillou F, Dubois F, Janvier B, Roingeard P, Goudeau A. Immune response to synthetic peptides of hepatitis delta antigen. *J Clin Microbiol* 1993;31:2343-9.

55. Monach PA, Meredith SC, Siegel CT, Schreiber H. A unique tumor antigen produced by a single amino acid substitution. *Immunity* 1995;2:45-59.

56. Dubey P, Hendrickson RC, Meredith SC, et al. The immunodominant antigen of an ultraviolet-induced regressor tumor is generated by a somatic point mutation in the DEAD box helicase p68. *J Exp Med* 1997;185:695-705.

[0273]

57. Noguchi Y, Chen YT, Old LJ. A mouse mutant p53 product recognized by CD4+ and CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:3171-5.
58. Ikeda H, Ohta N, Furukawa K, et al. Mutated mitogen-activated protein kinase: a tumor rejection antigen of mouse sarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:6375-9.
59. Matsutake T, Srivastava PK. The immunoprotective MHC II epitope of a chemically induced tumor harbors a unique mutation in a ribosomal protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:3992-7.
60. Allen PM, Matsueda GR, Evans RJ, Dunbar JB, Jr., Marshall GR, Unanue ER. Identification of the T-cell and Ia contact residues of a T-cell antigenic epitope. *Nature* 1987;327:713-5.
61. Abrahmsen L, Dohlsten M, Segren S, Bjork P, Jonsson E, Kalland T. Characterization of two distinct MHC class II binding sites in the superantigen staphylococcal enterotoxin A. *EMBO J* 1995;14:2978-86.
62. Sant'Angelo DB, Robinson E, Janeway CA, Jr., Denzin LK. Recognition of core and flanking amino acids of MHC class II-bound peptides by the T cell receptor. *Eur J Immunol* 2002;32:2510-20.
63. Anderson MW, Gorski J. Cutting edge: TCR contacts as anchors: effects on affinity and HLA-DM stability. *J Immunol* 2003;171:5683-7.
64. Donermeyer DL, Weber KS, Kranz DM, Allen PM. The study of high-affinity TCRs reveals duality in T cell recognition of antigen: specificity and degeneracy. *J Immunol* 2006;177:6911-9.
65. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. *Oncologist* 2013;18:726-32.

[0274]

66. Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, et al. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: A retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. *Cancer* 2013;119:3687-95.
67. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer* 2013.
68. Srivastava PK, Duan F. Harnessing the antigenic fingerprint of each individual cancer for immunotherapy of human cancer: genomics shows a new way and its challenges. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62:967-74.
69. Cha E, Klinger M, Hou Y, et al. Improved survival with T cell clonotype stability after anti-CTLA-4 treatment in cancer patients. *Sci Transl Med* 2014; 6:238ra70.
70. Ho AS, Kannan K, Roy DM, et al. The mutational landscape of adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet* 2013;45:791-8.
71. Robinson JT, Thorvaldsdottir H, Winckler W, et al. Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol* 2011;29:24-6.
72. Liu C, Yang X, Duffy B, et al. ATHLATES: accurate typing of human leukocyte antigen through exome sequencing. *Nucleic Acids Res* 2013;41:e142.
73. Lin Y, Gallardo HF, Ku GY, et al. Optimization and validation of a robust human T-cell culture method for monitoring phenotypic and polyfunctional antigen-specific CD4 and CD8 T cell responses. *Cytotherapy* 2009;11:912-22.

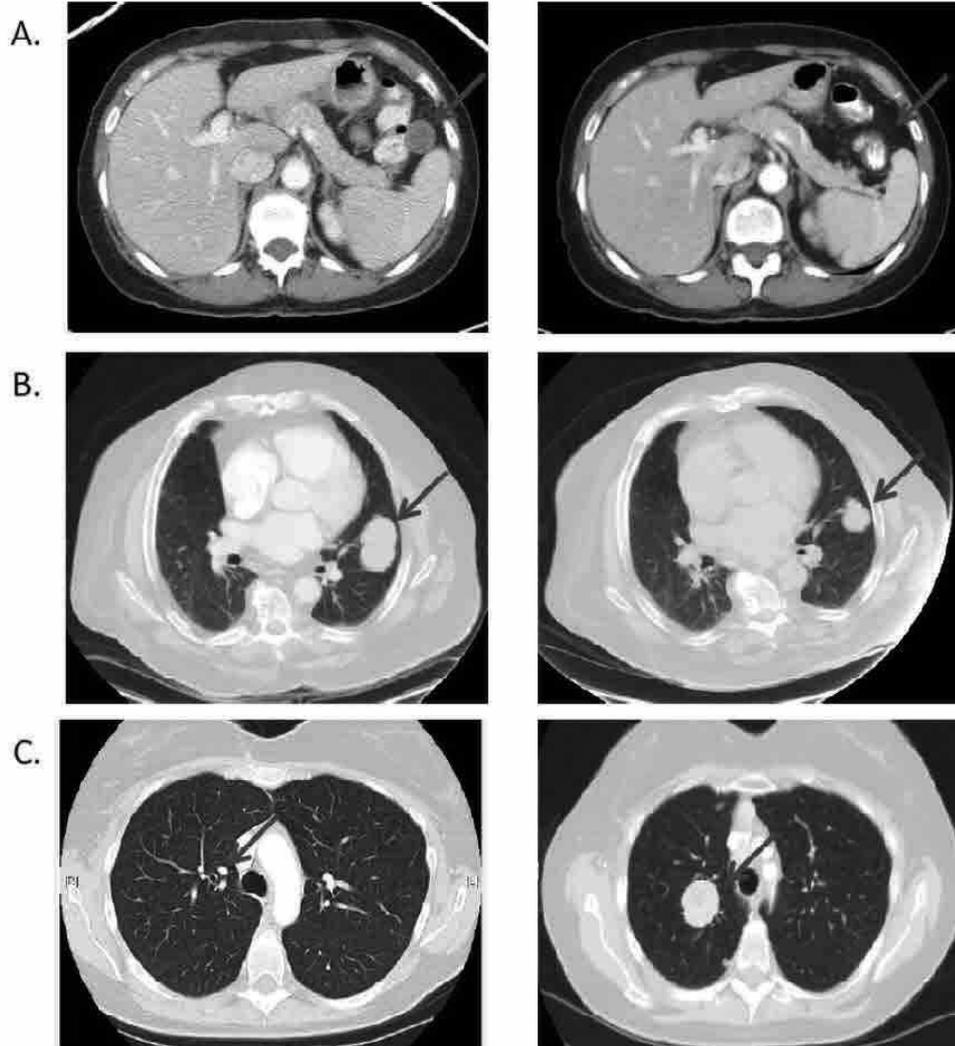
[0275]

도면

도면1

치료 전

치료 후

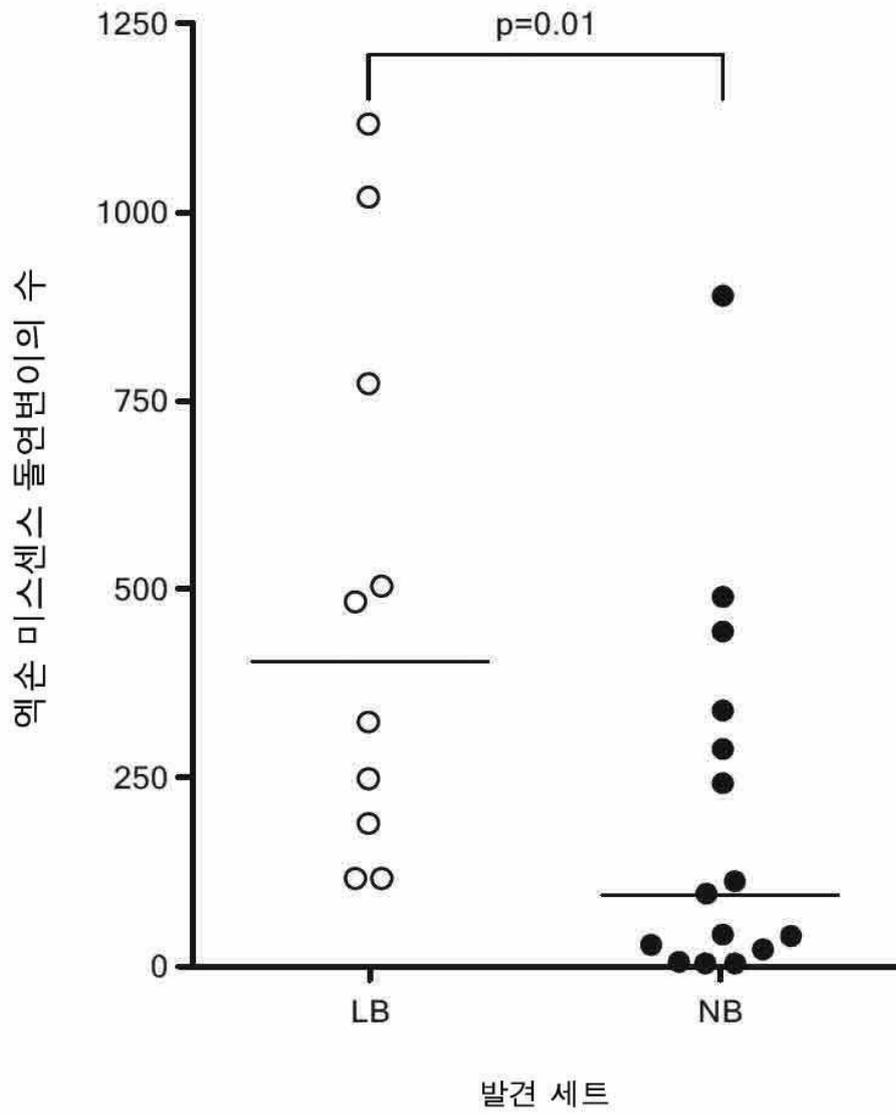


도면2a

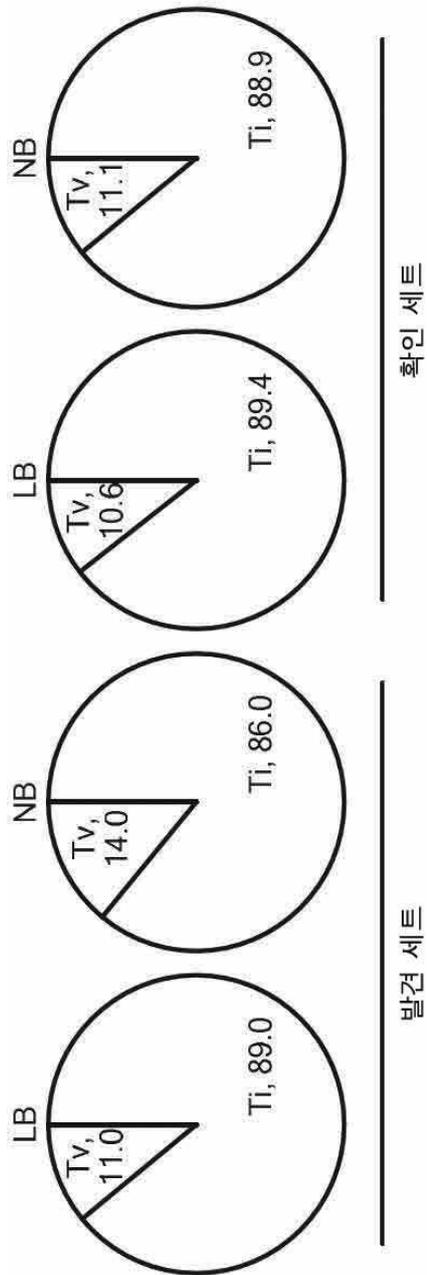
샘플	돌연변이 장기 이득
SD2056	115
CR3665	120
CR0095	198
CR6336	256
CR1509	344
CR4880	527
SD0346	540
SD1494	858
CR9699	1188
CR9306	1304

샘플	돌연변이 최소 또는 이득 없음
NR8727	1
NR3156	2
NR5784	3
NR9341	19
NR1867	28
NR5118	39
SD2051	39
CR7623	99
SD5934	112
SD5038	245
NR4810	307
NR3549	364
NR4949	484
SD6494	529
SD7357	1028

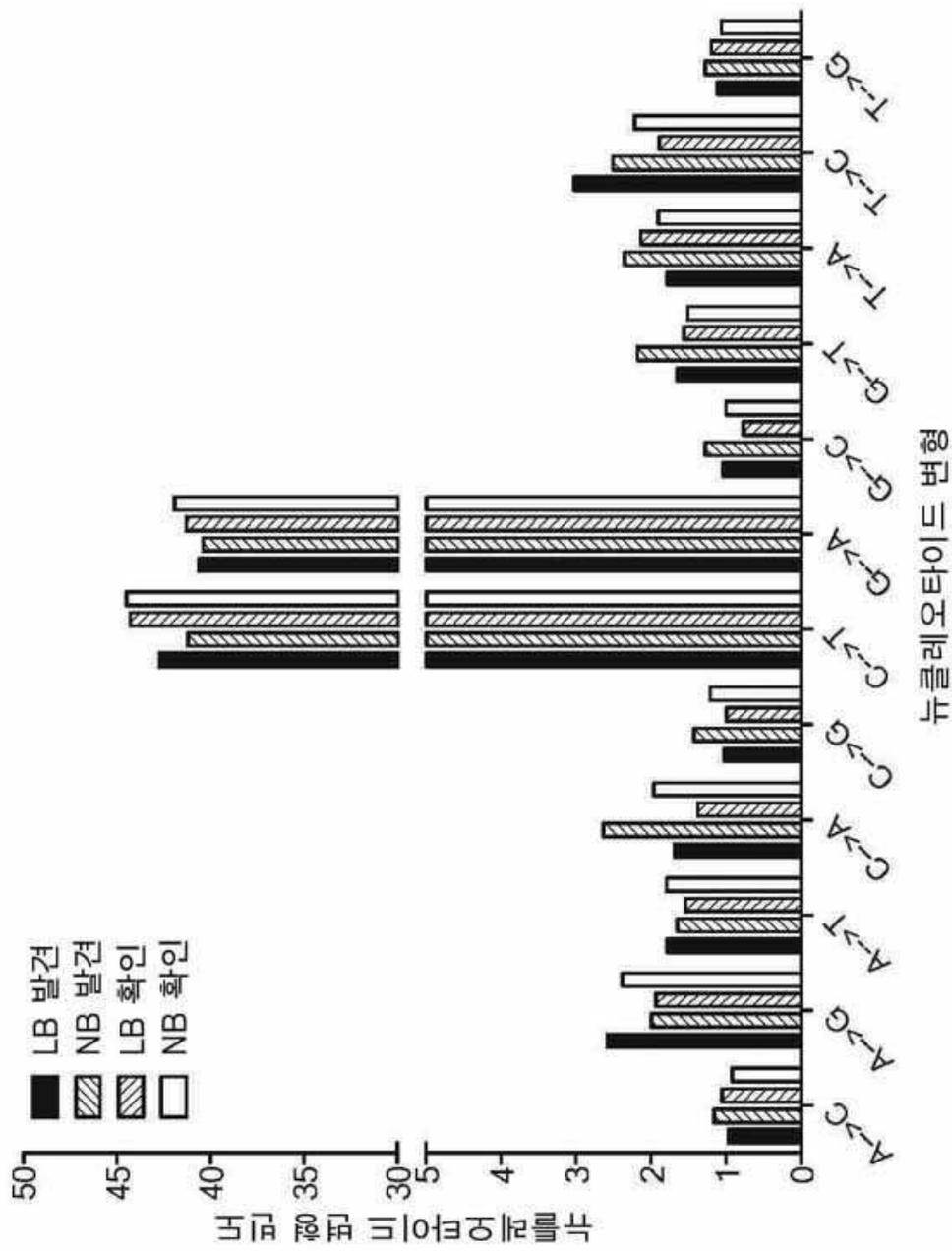
도면2b



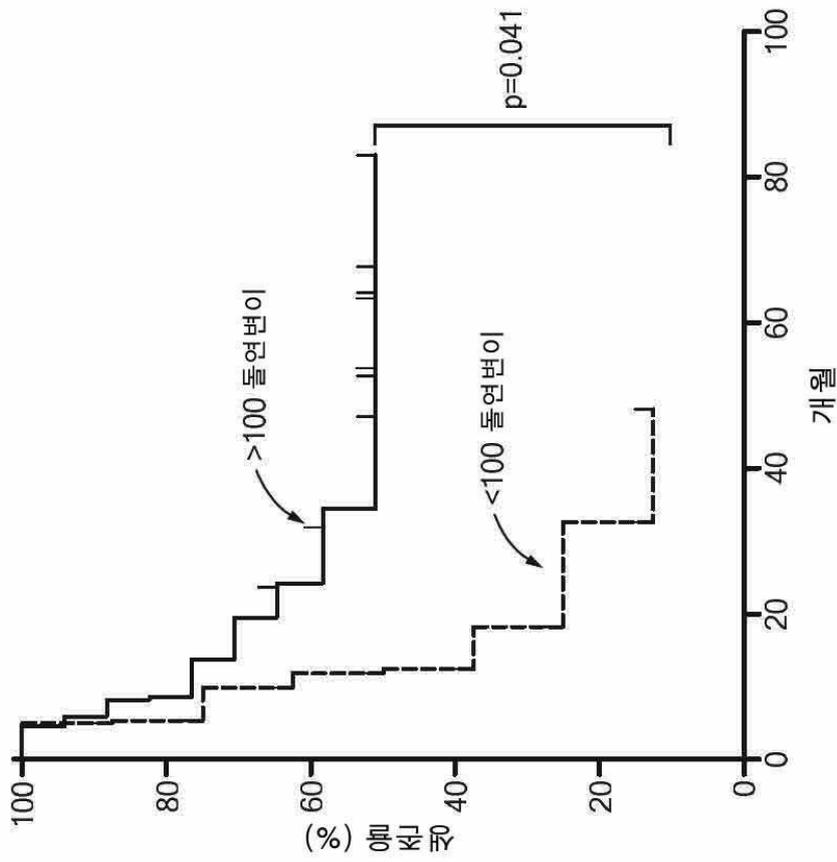
도면2c



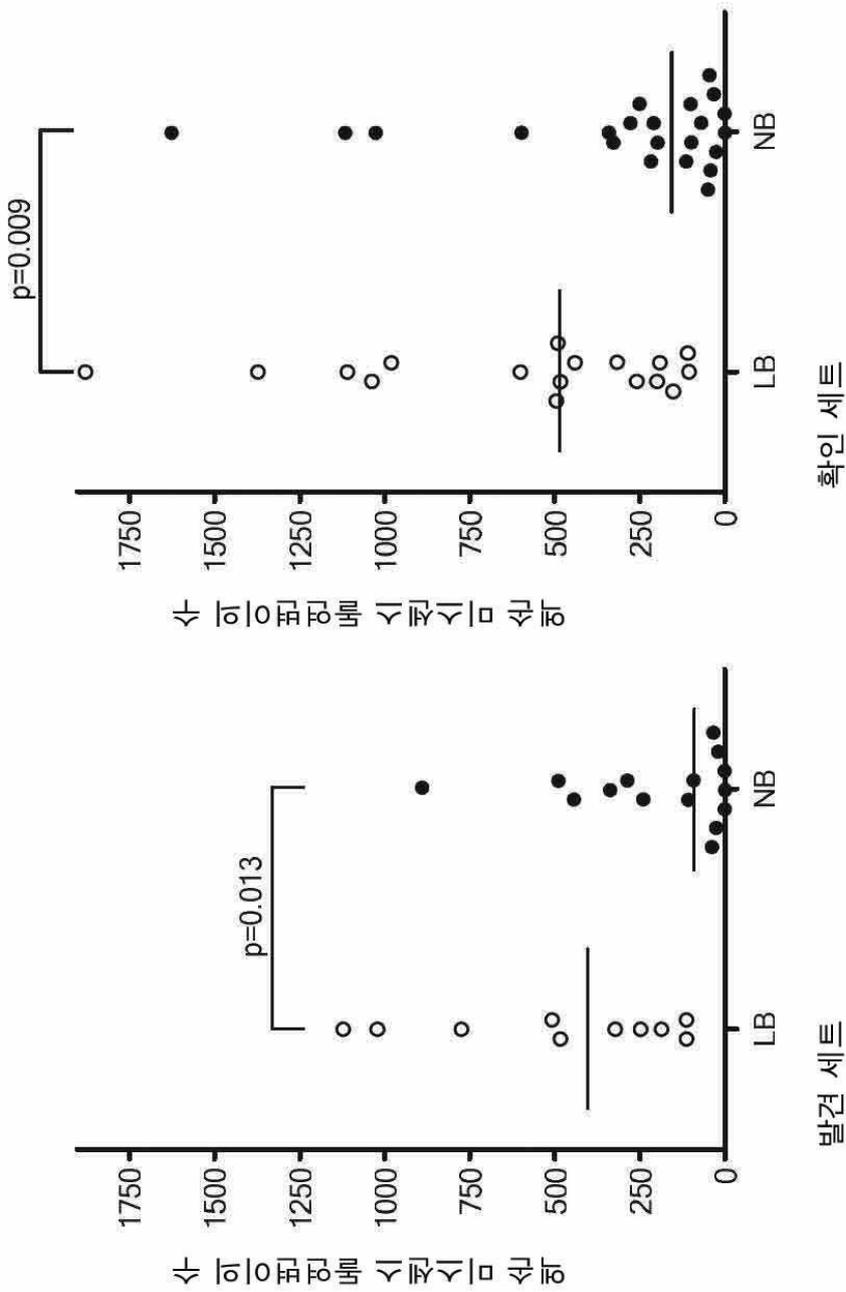
도면2d



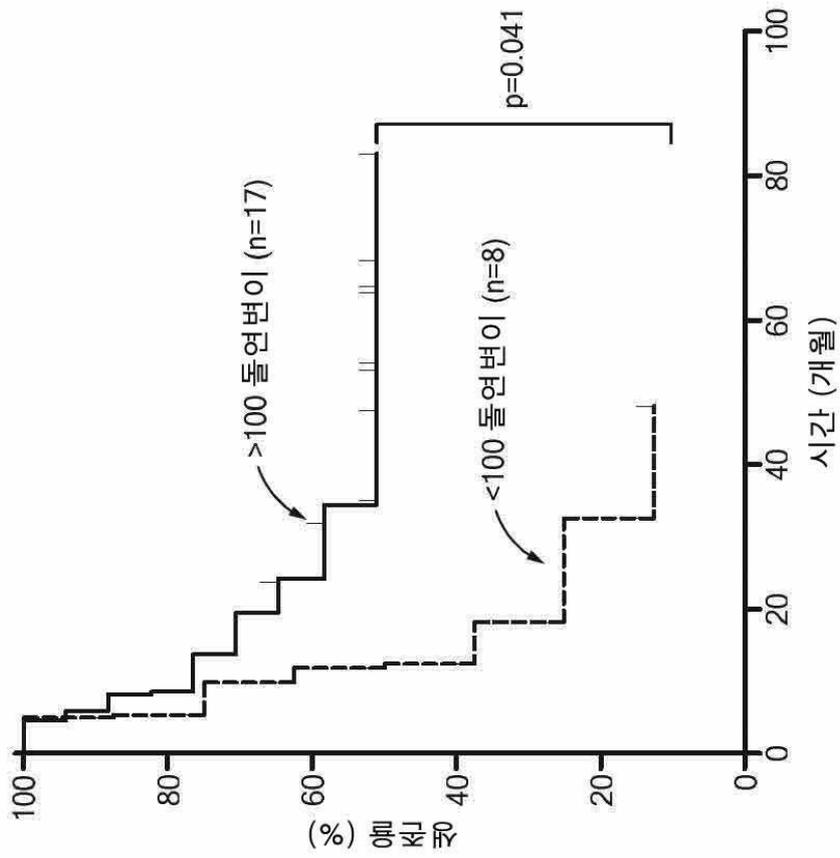
도면2e



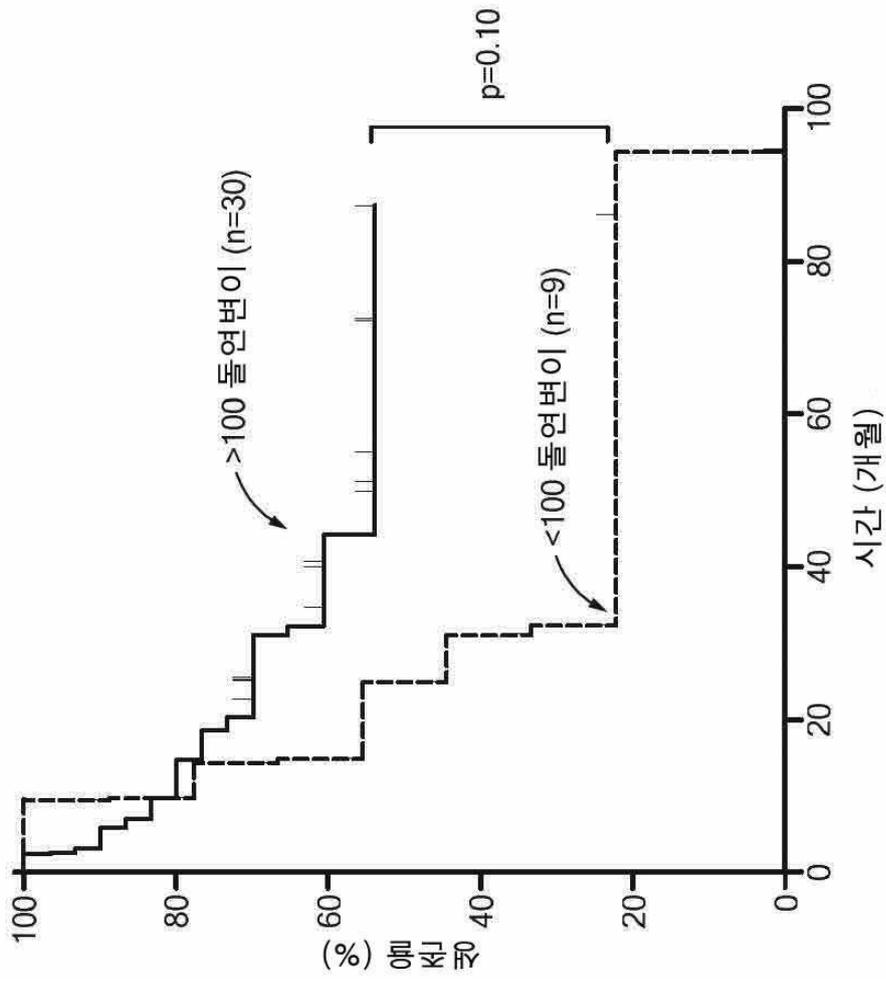
도면2f



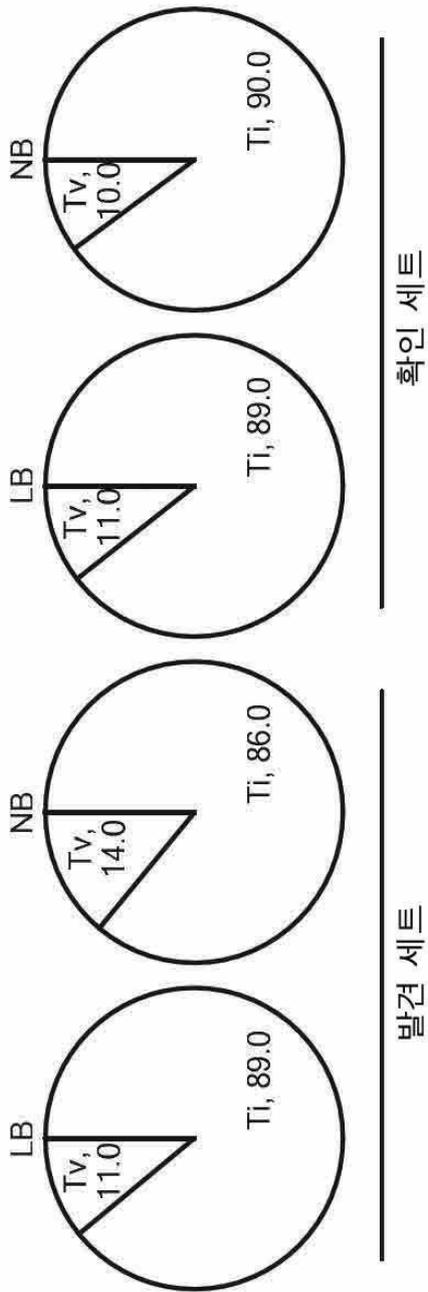
도면2g



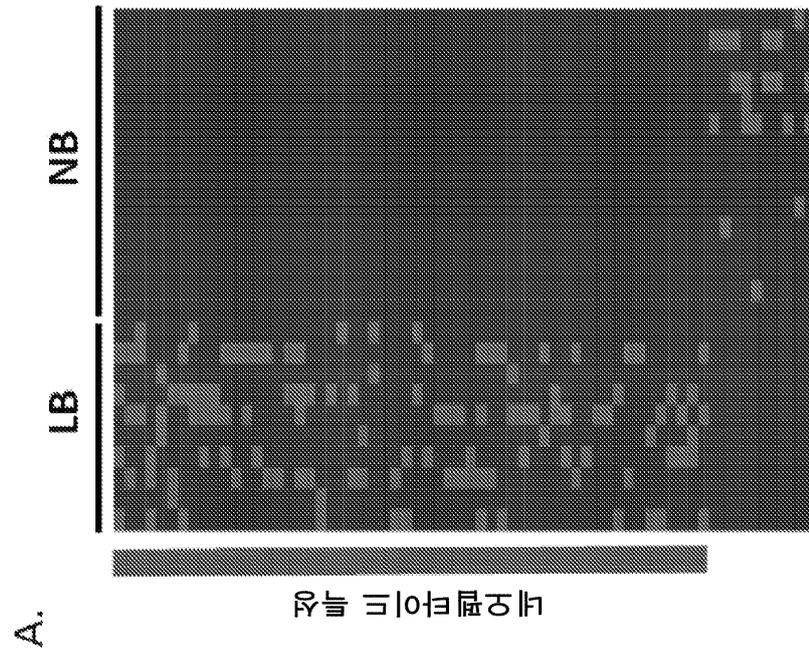
도면2h



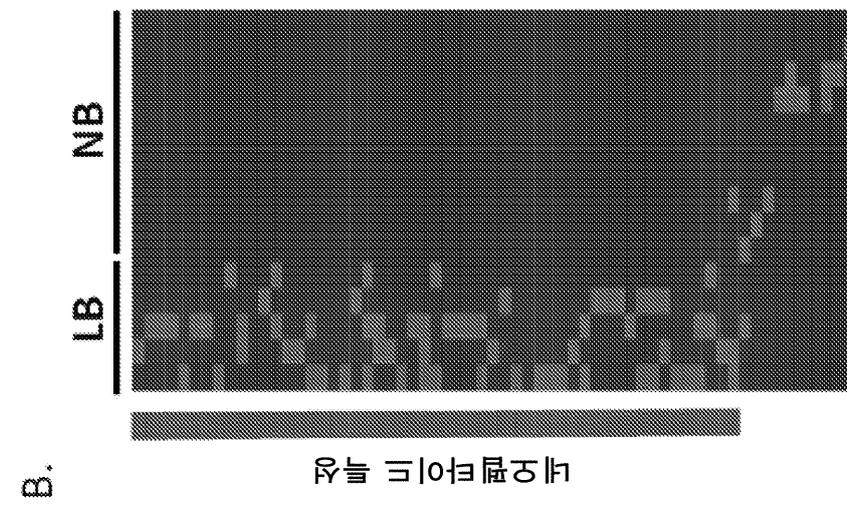
도면2i



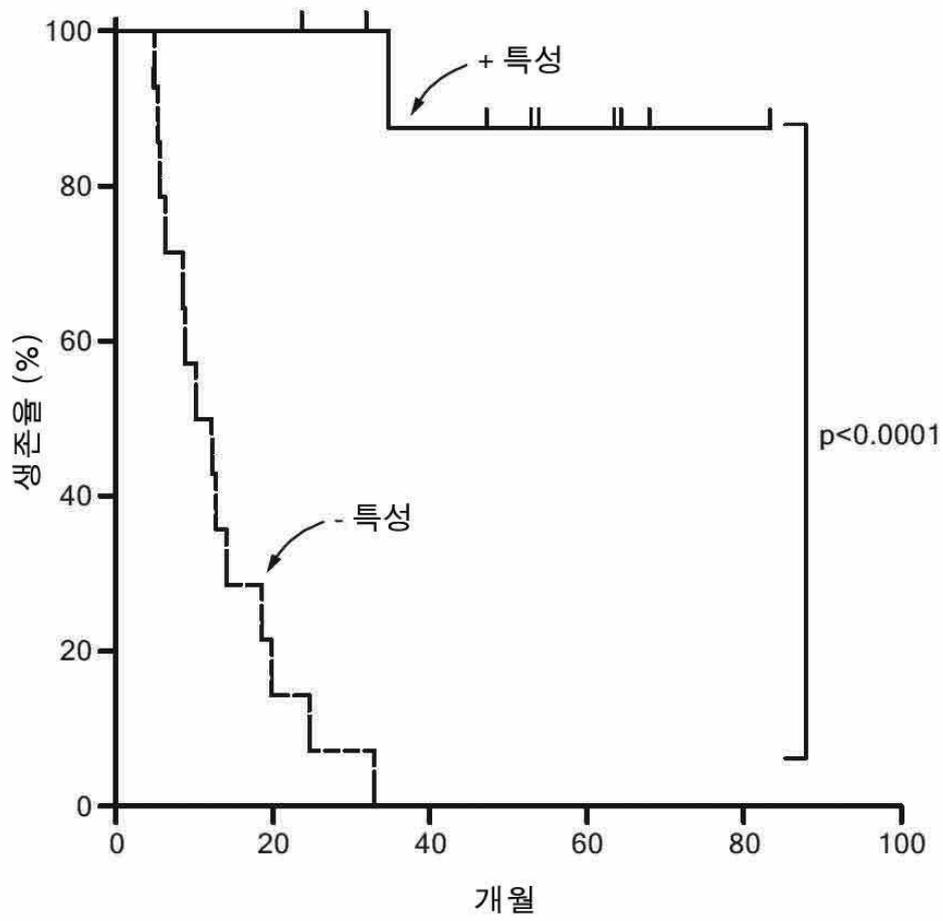
도면3a



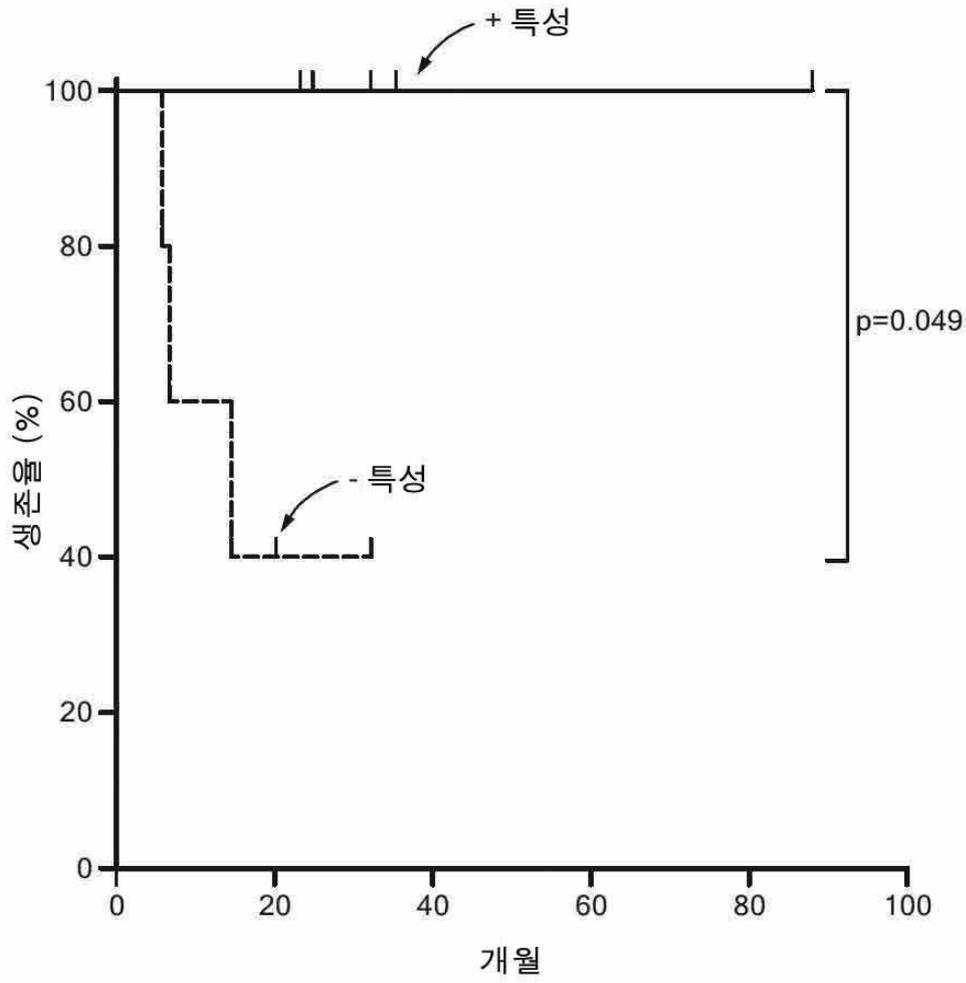
도면3b



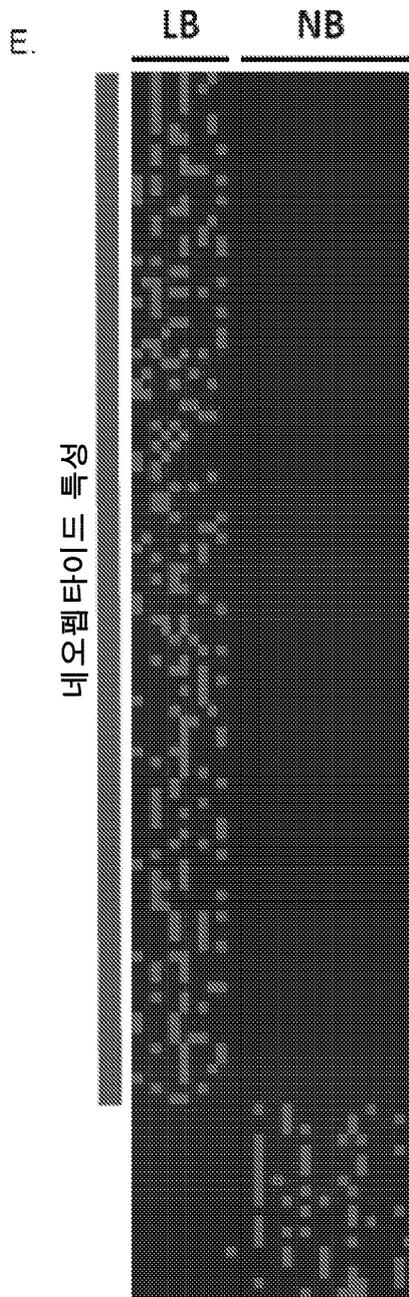
도면3c



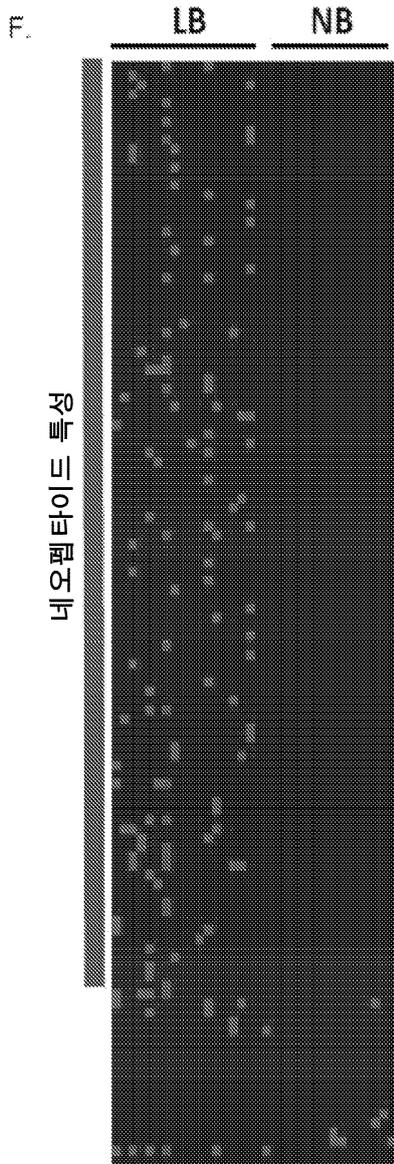
도면3d



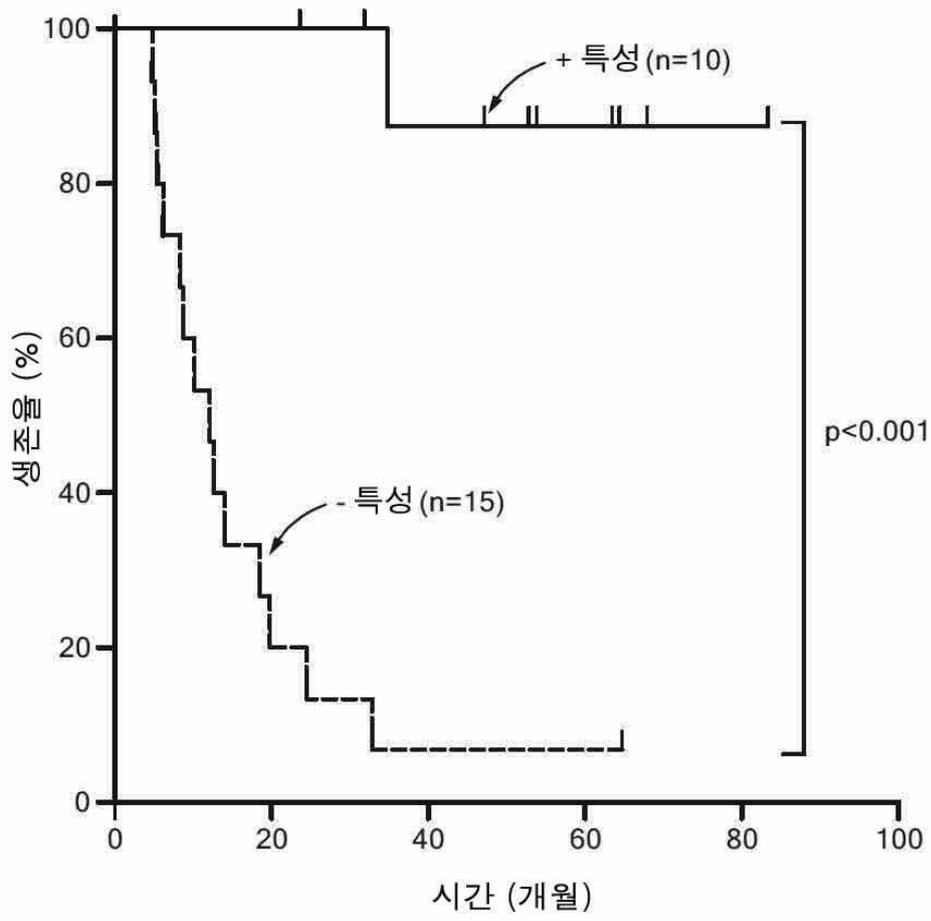
도면3e



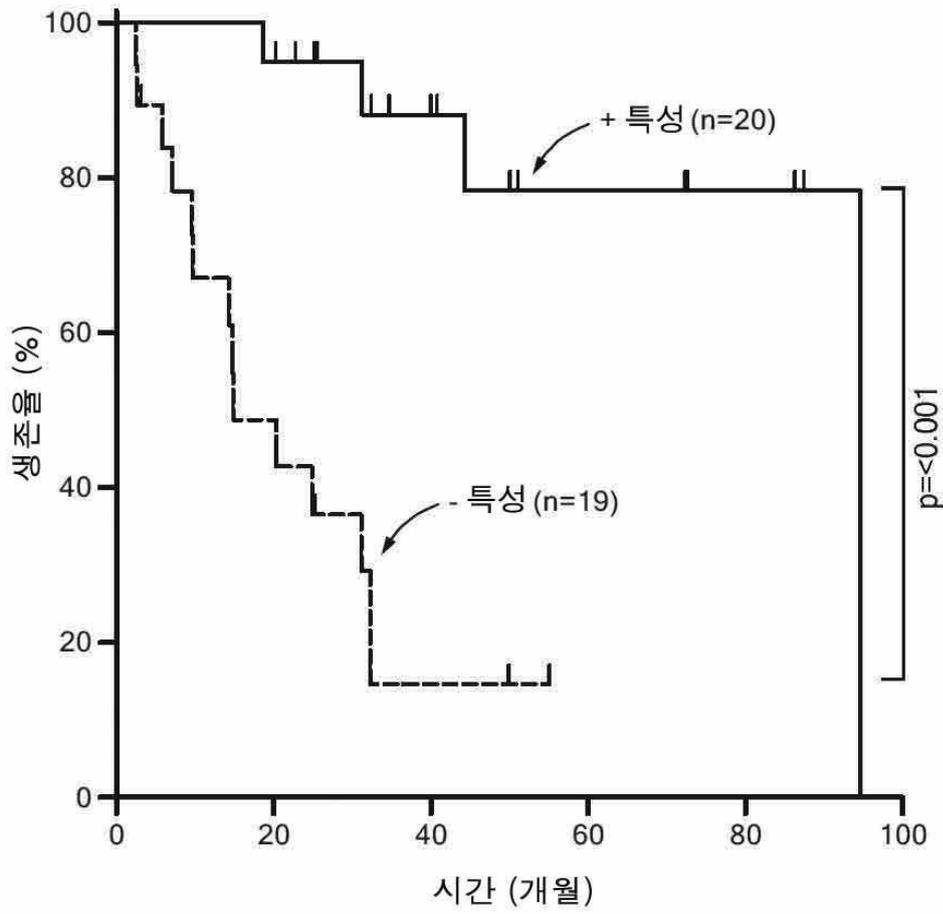
도면3f



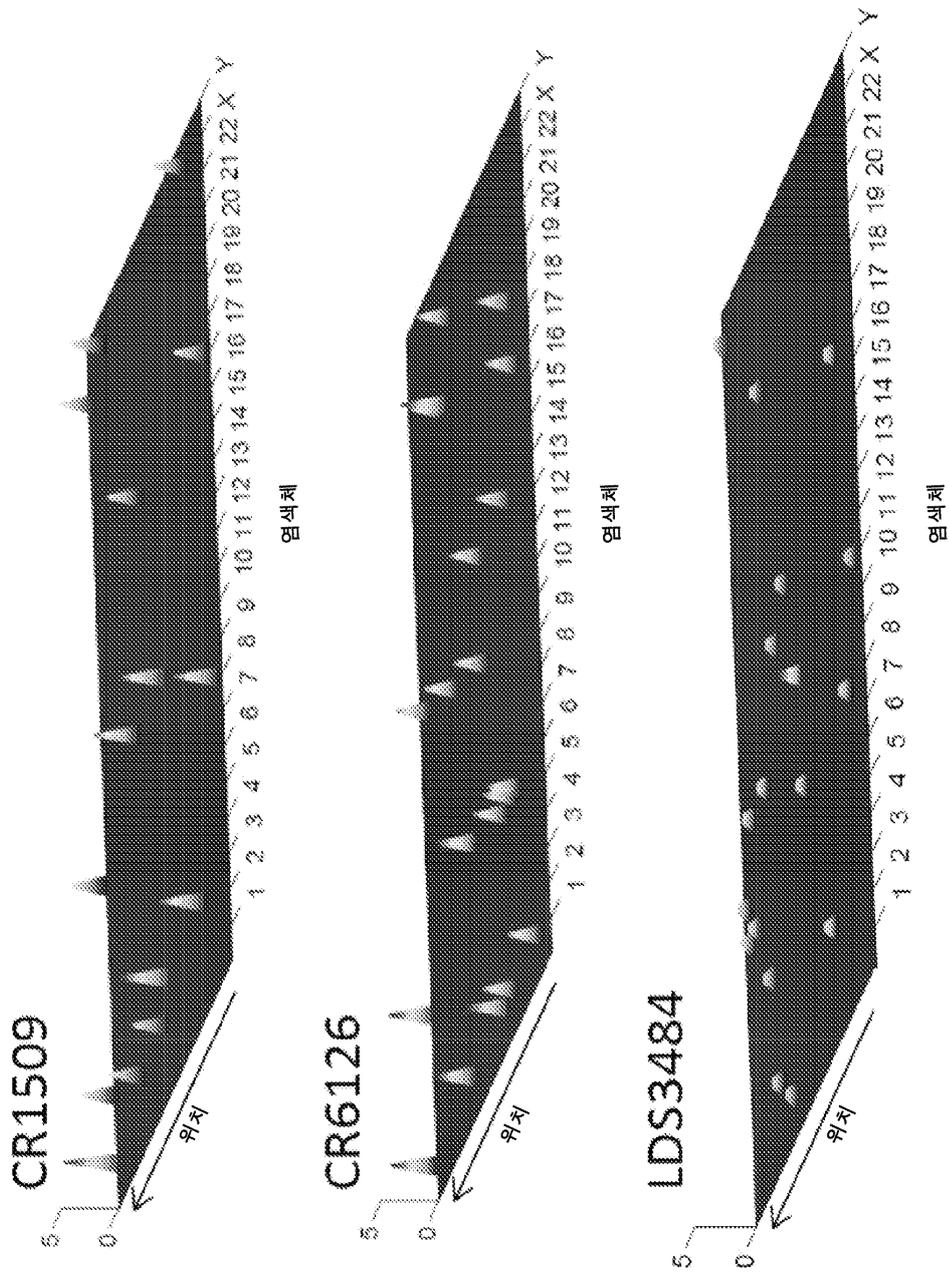
도면3g



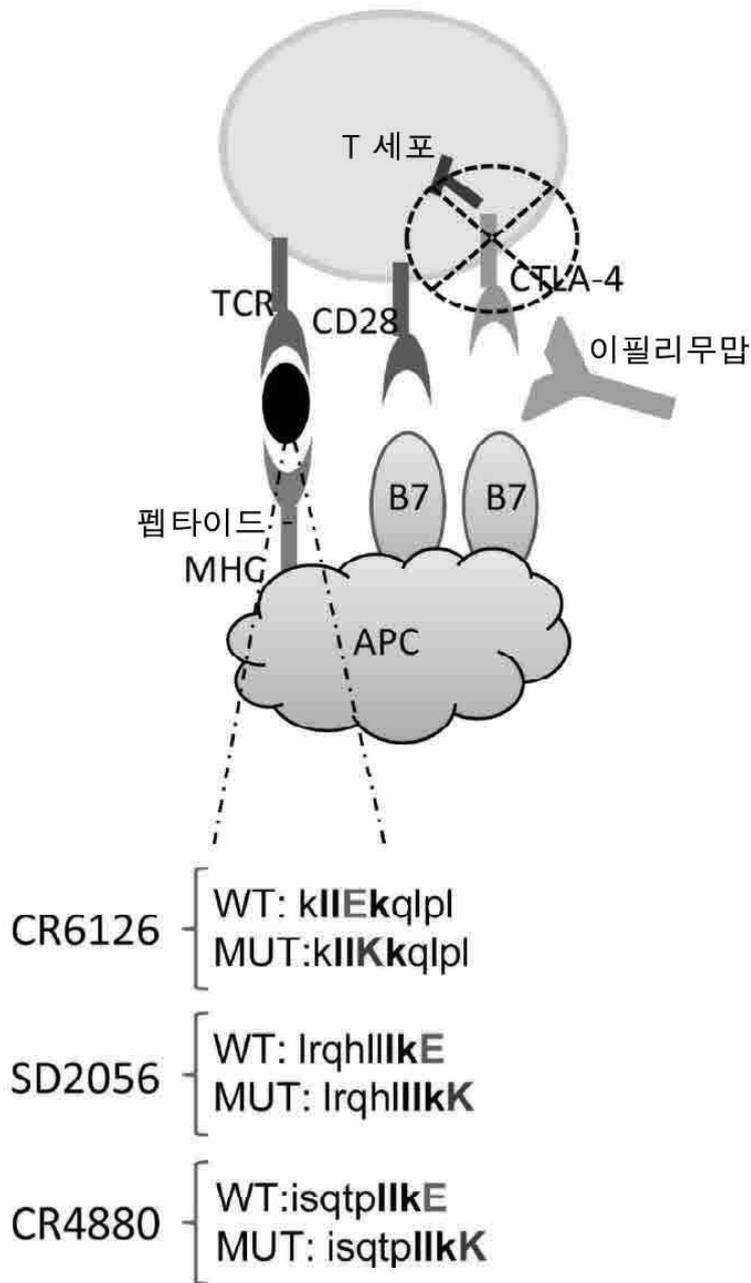
도면3h



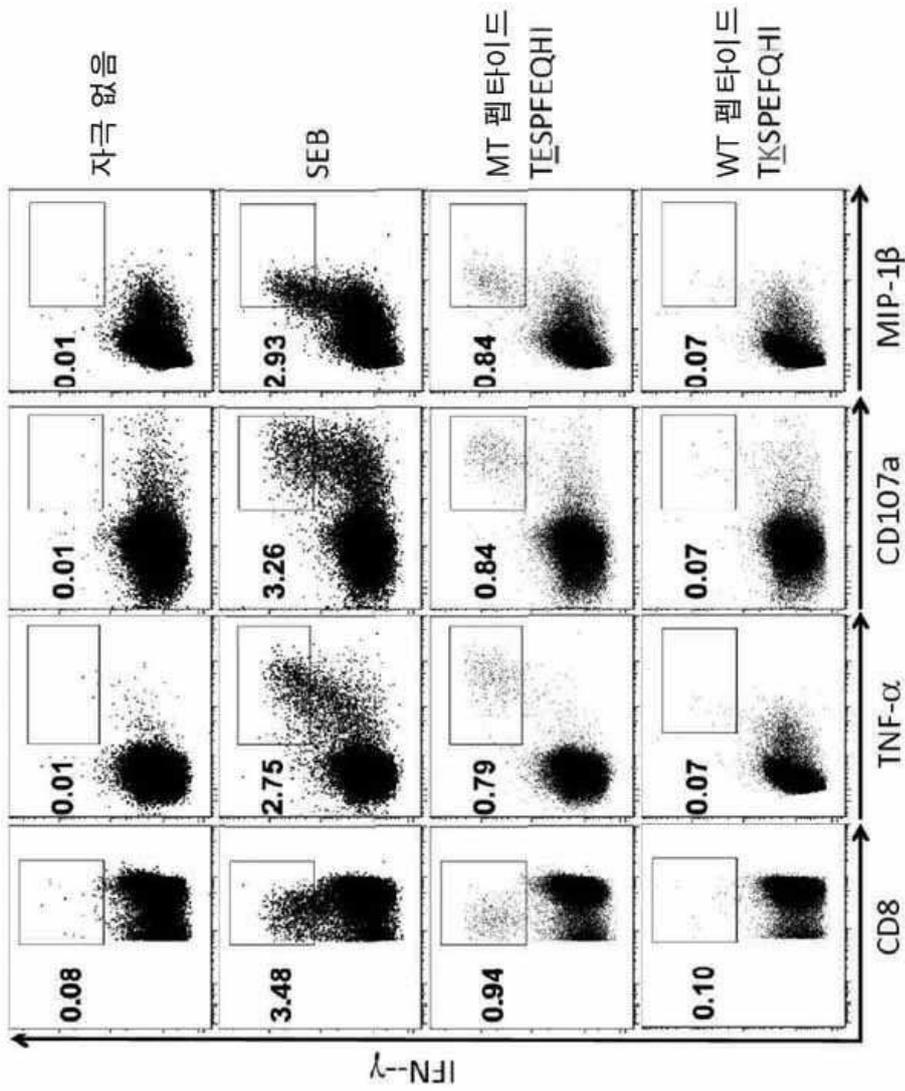
도면4a



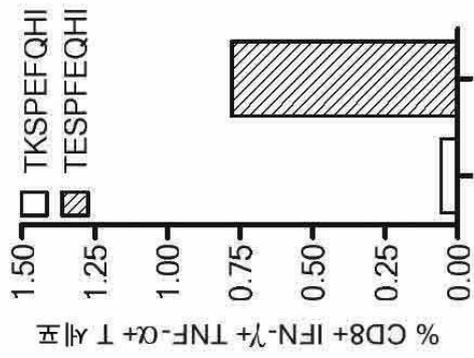
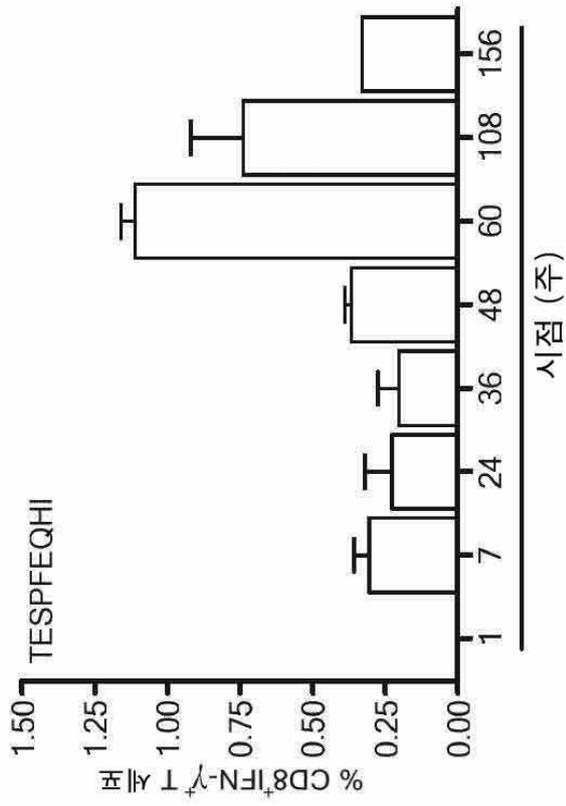
도면4b



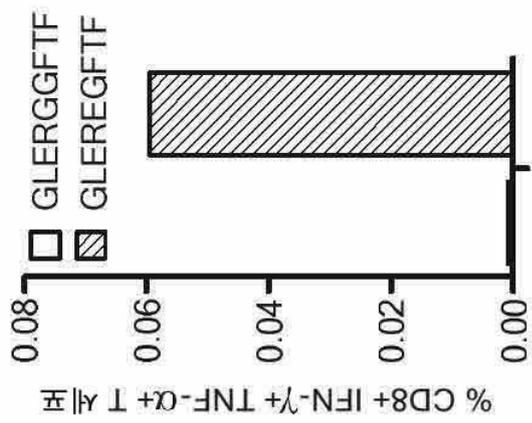
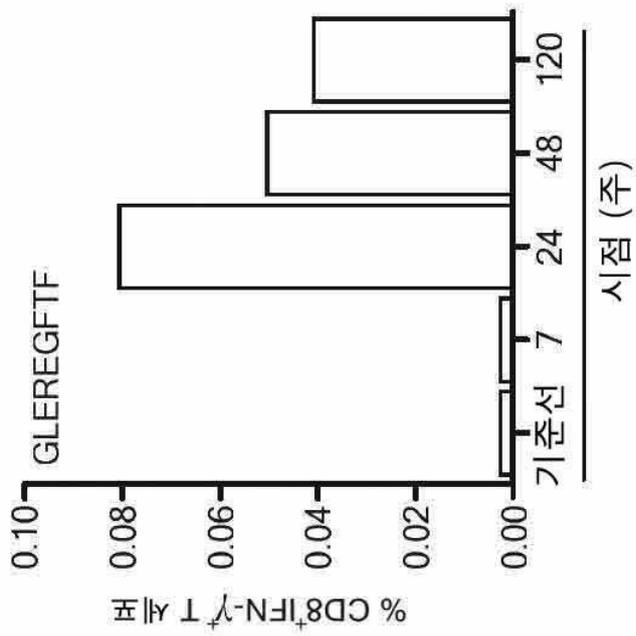
도면4c



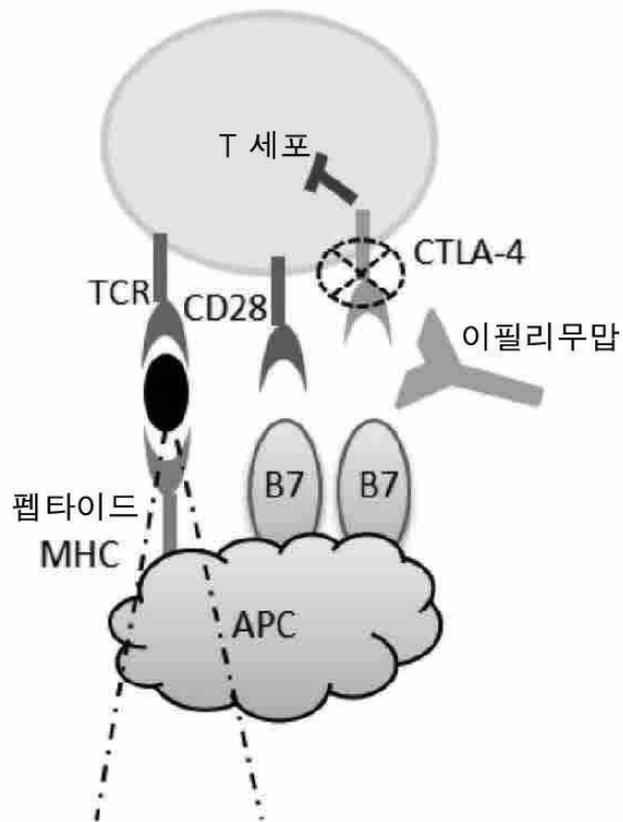
도면4d



도면4e



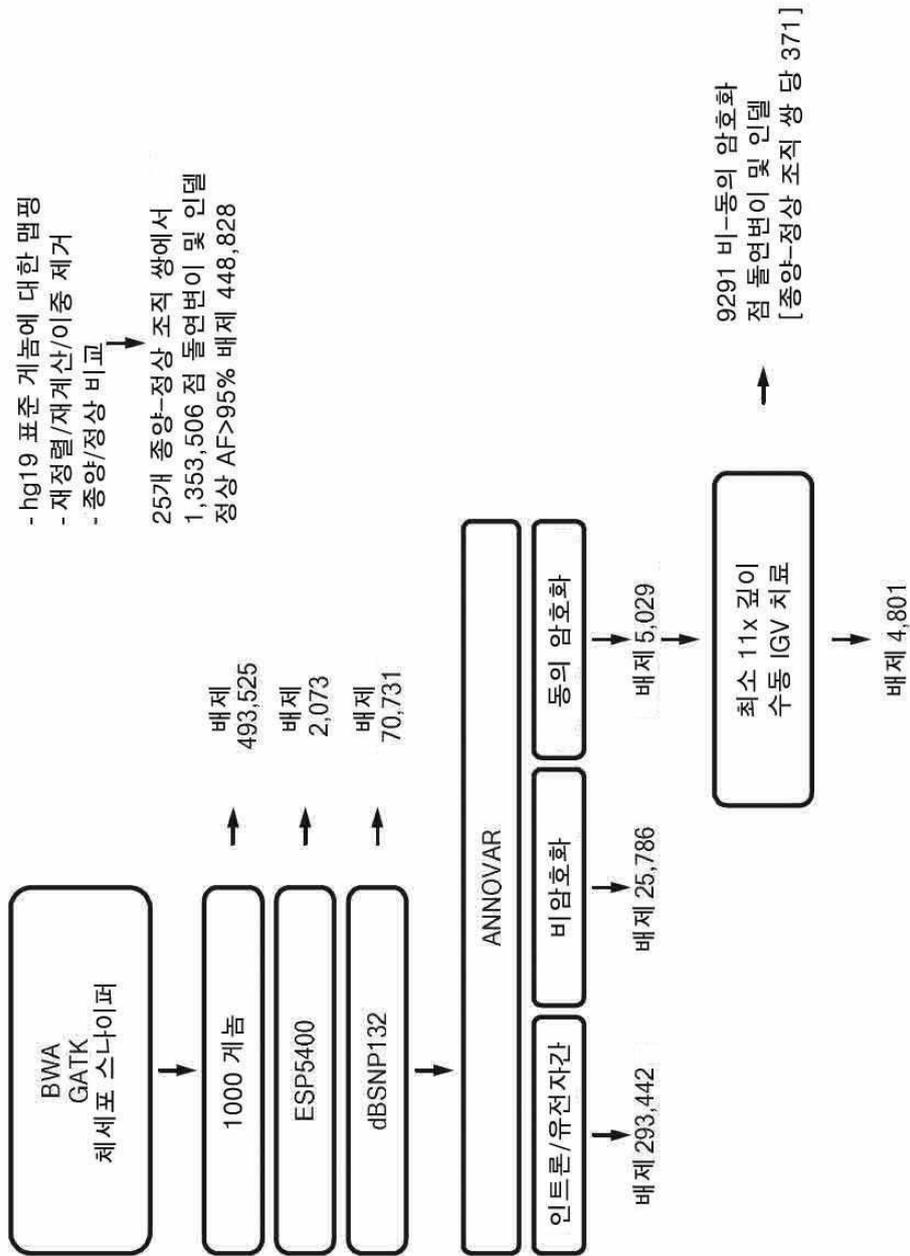
도면4f



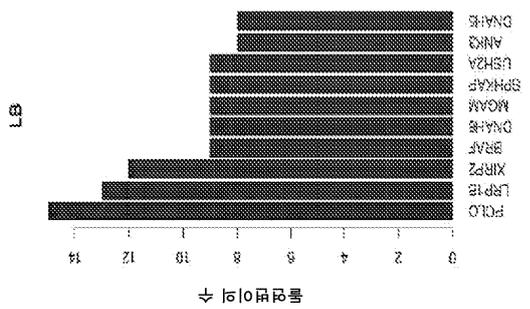
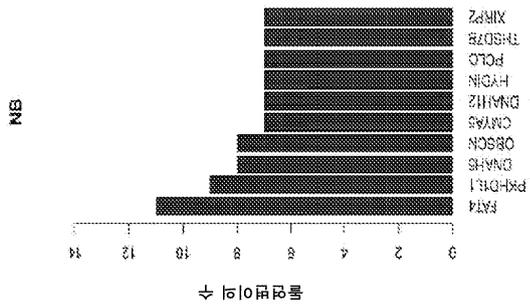
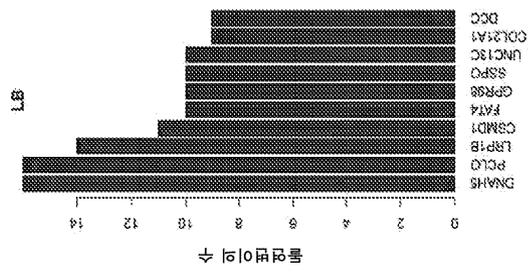
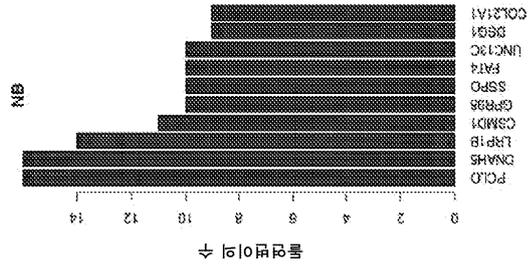
	야생형	돌연변이체
SD1494	yII Gssalt	yII Essalt
CR9306	vGssadily	vEssadily
PR4092	yFpeessal	ySpeessal

도면5

발견 세트를 위한 역순 분석 파이프라인



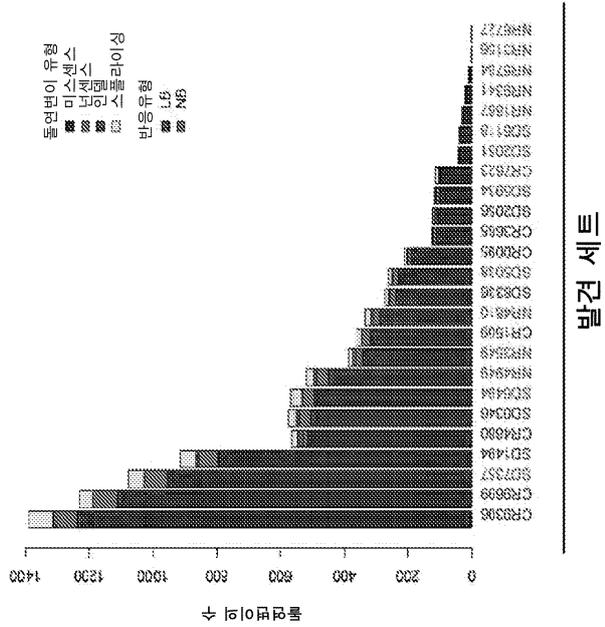
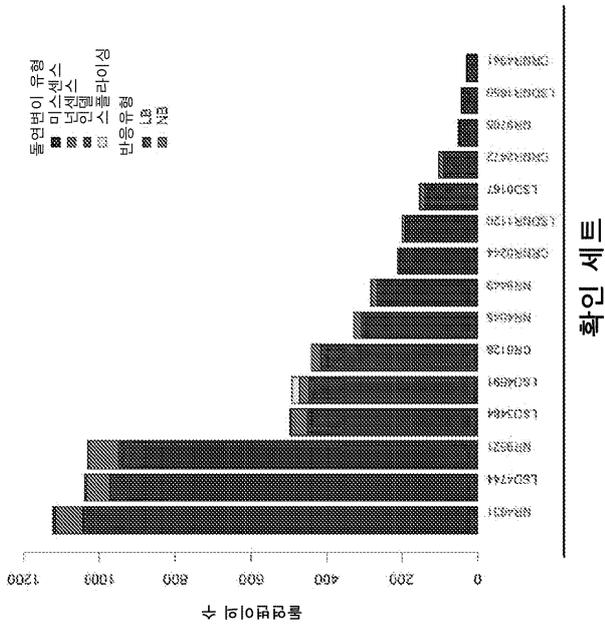
도면6a



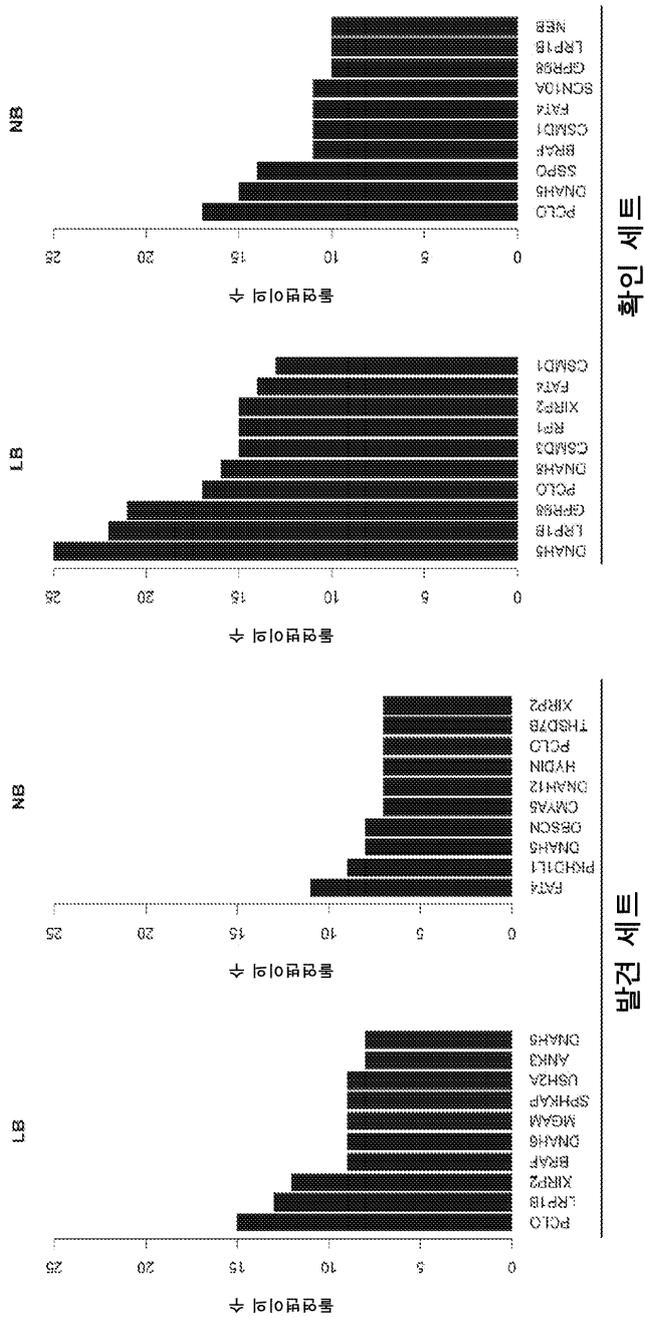
확인 세트

발견 세트

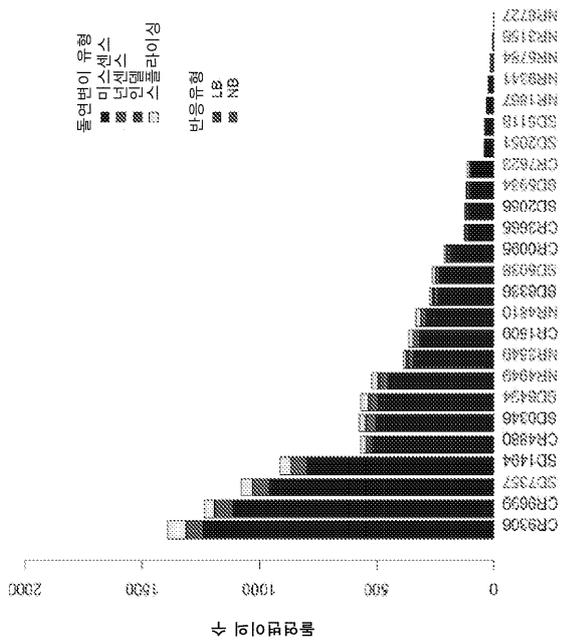
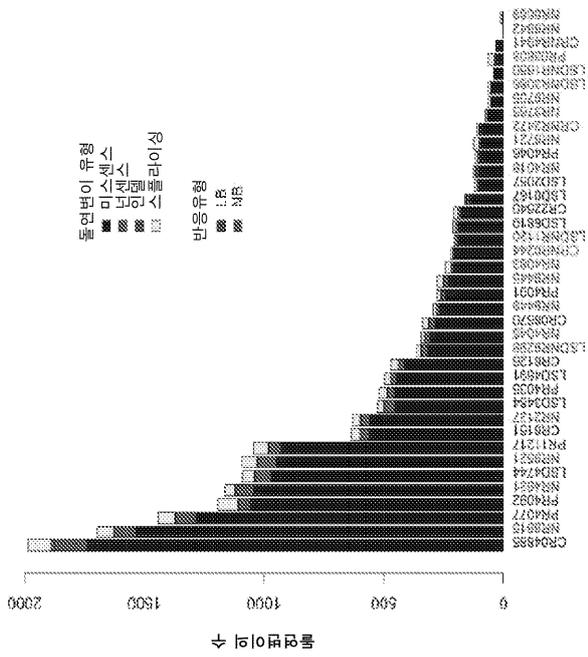
도면6b



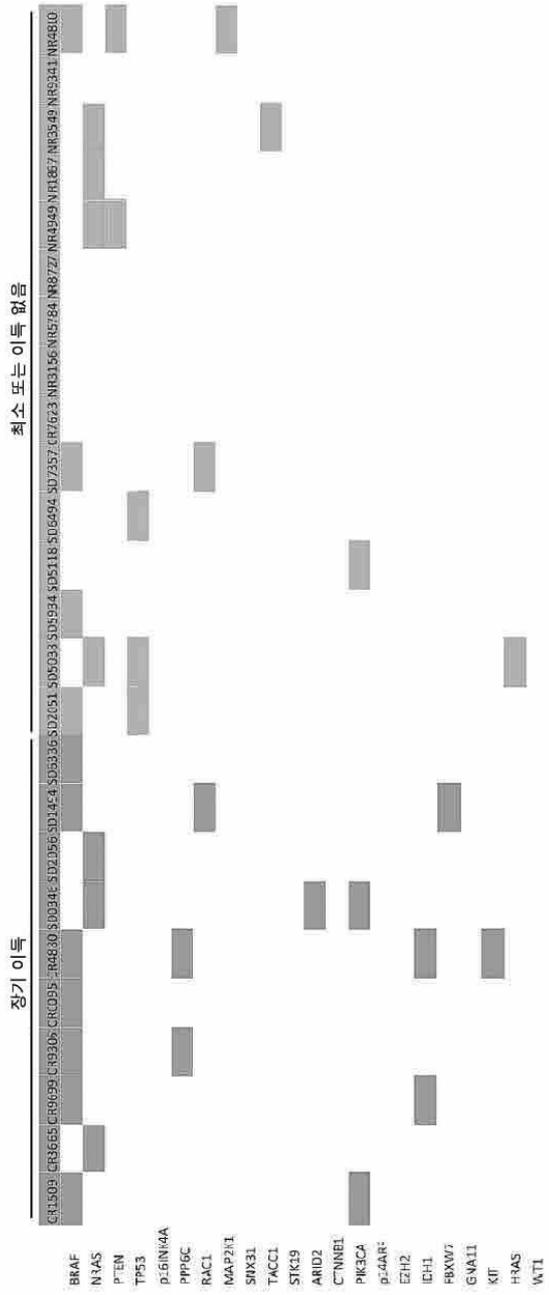
도면6c



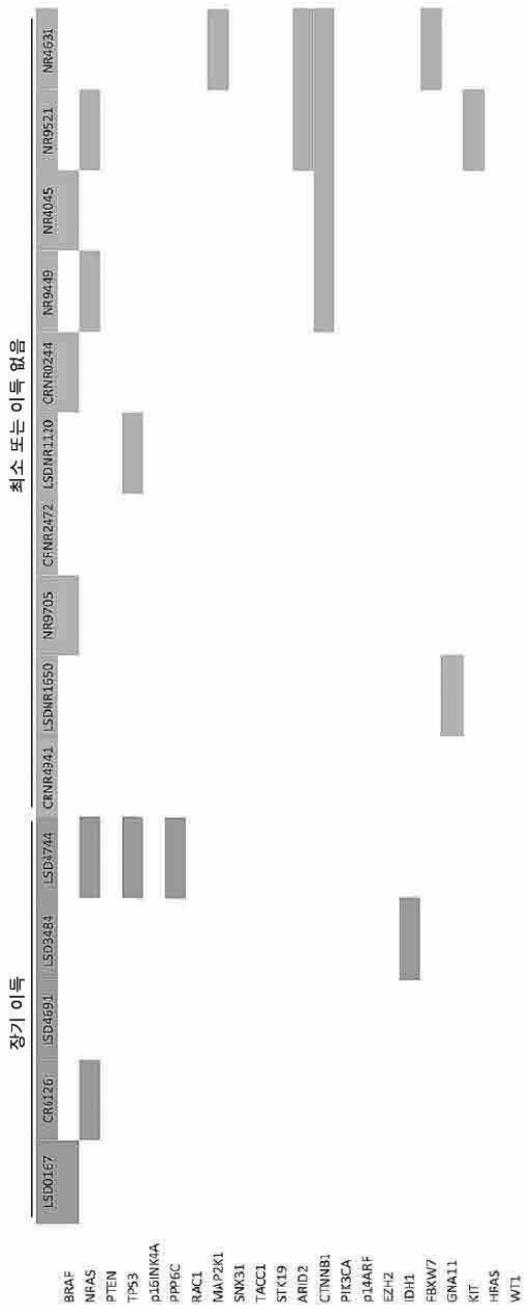
도면6d



도면7a



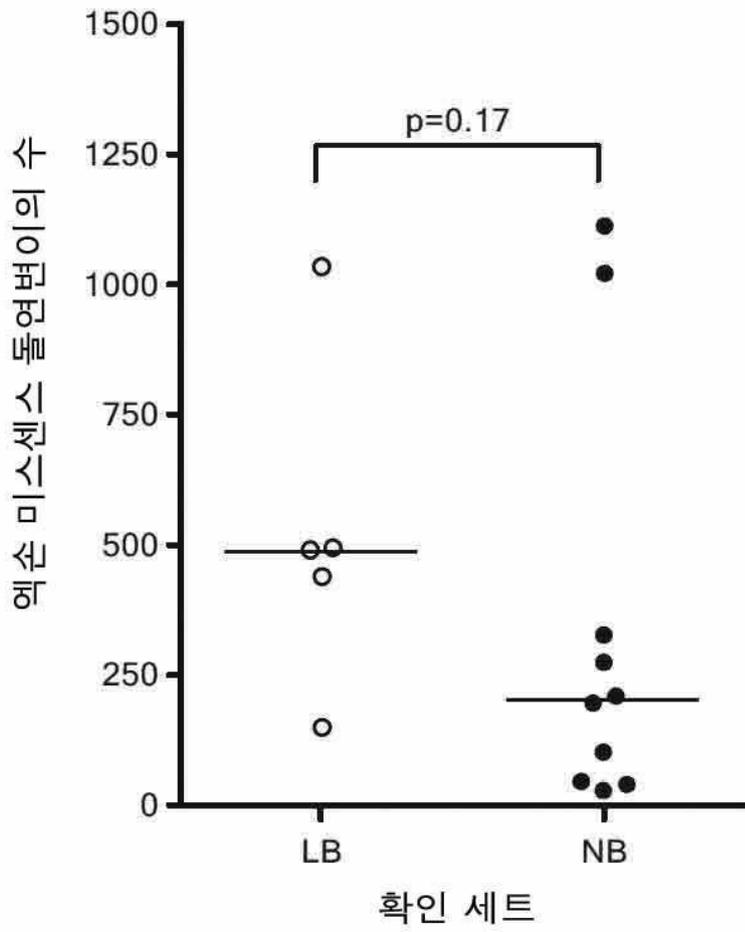
도면7b



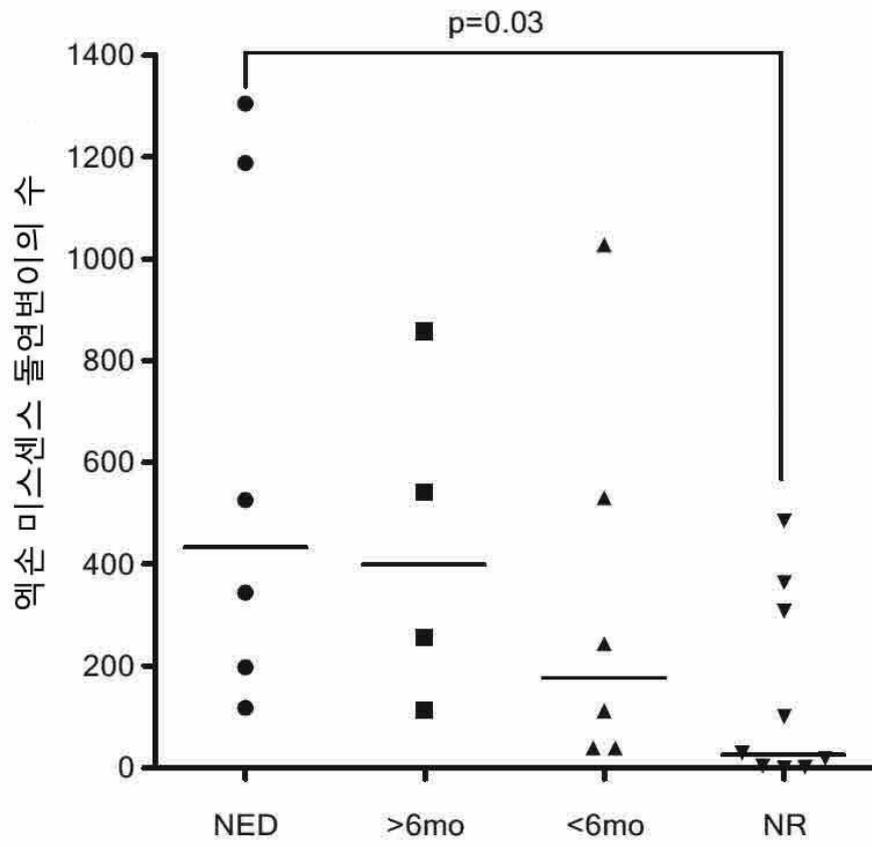
도면7c

샘플	돌연변이
장기 이득	
LSD0167	152
CR6126	442
LSD4691	491
LSD3484	495
LSD4744	1037
최소 또는 이득 없음	
CRNR4941	29
LSDNR1650	42
NR9705	49
CRNR2472	102
LSDNR1120	198
CRNR0244	211
NR9449	278
NR4045	330
NR9521	1026
NR4631	1116

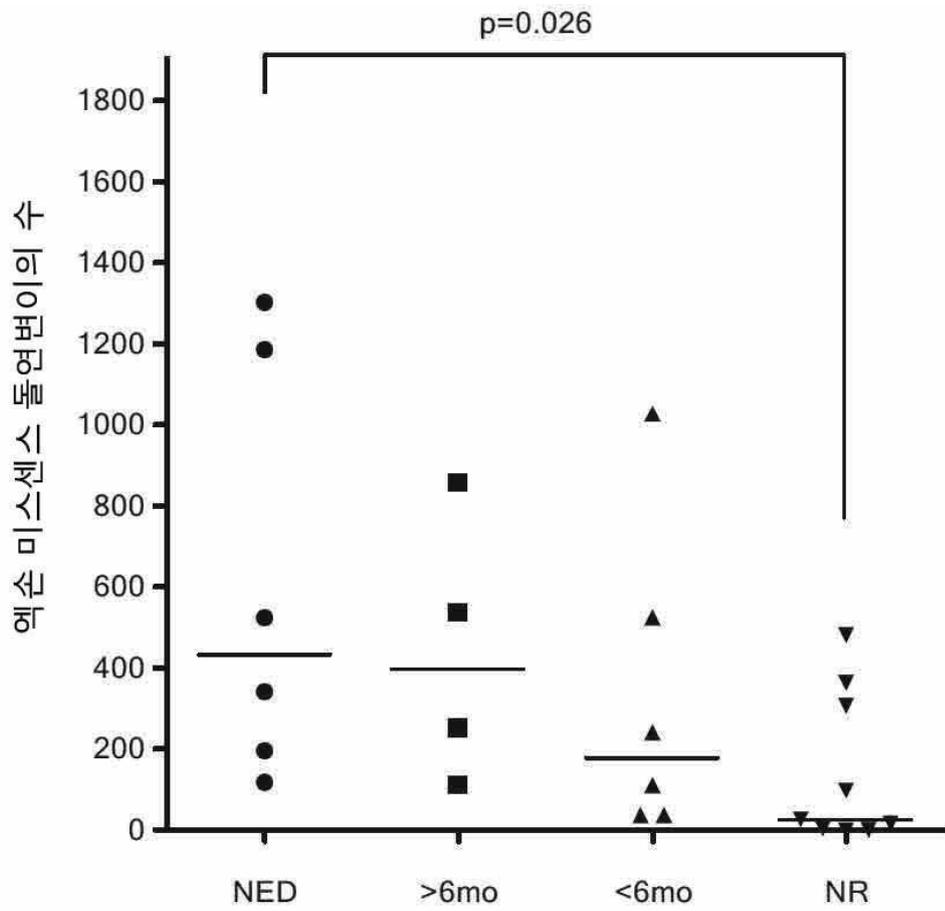
도면7d



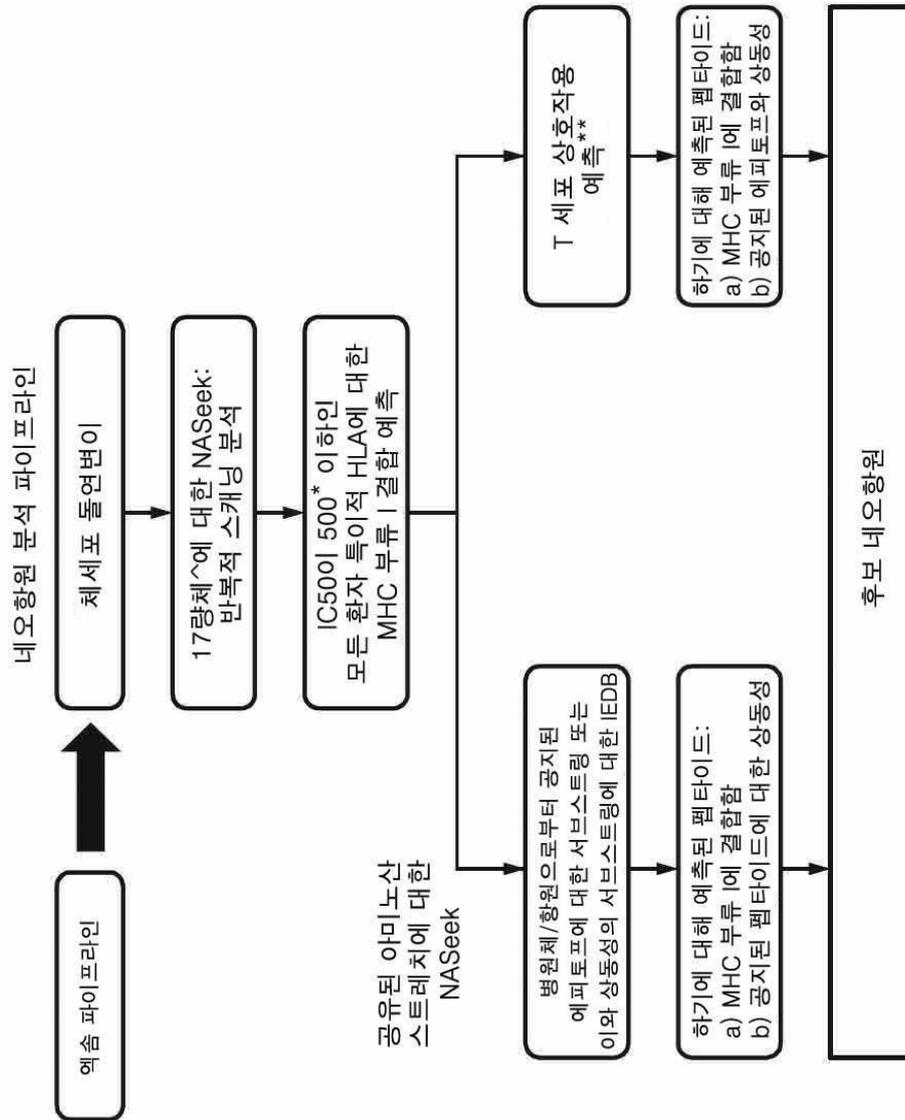
도면7e



도면7f

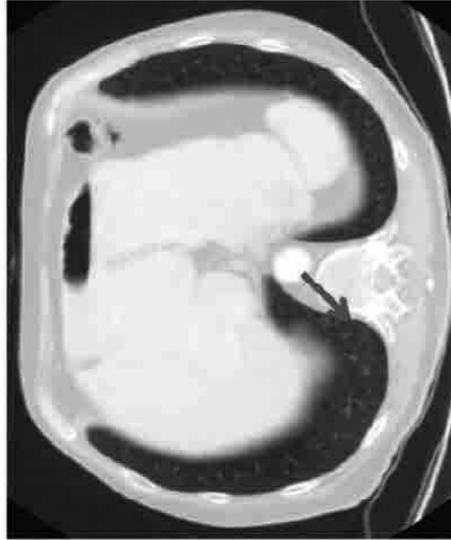
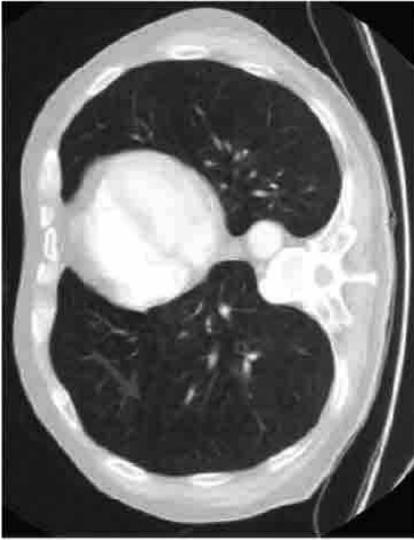


도면8



도면9a

치료 후

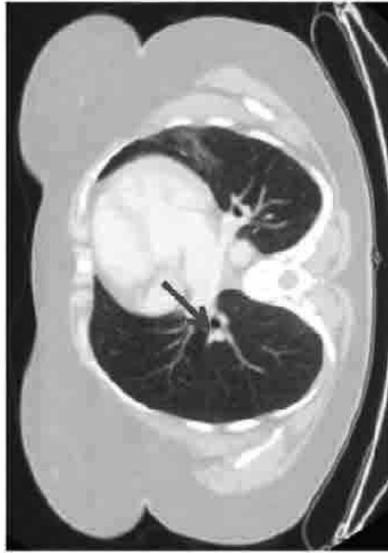


치료 전

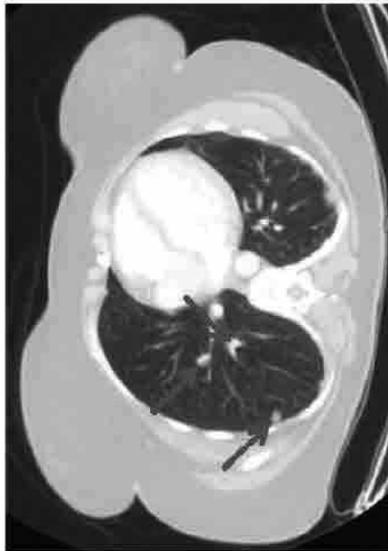


도면9b

치료 후

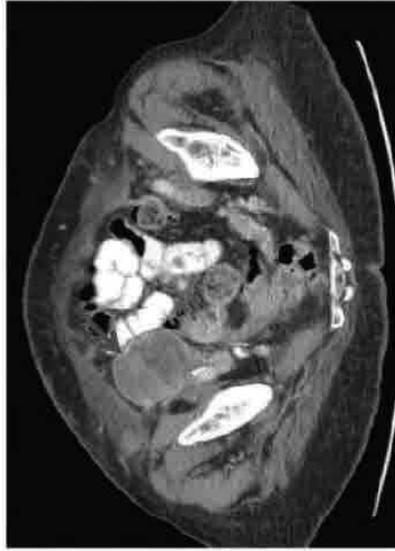


치료 전

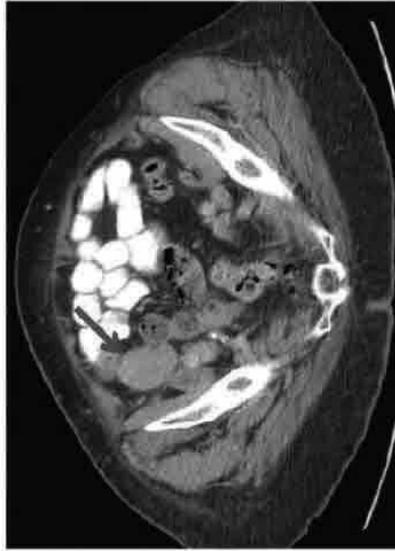


도면9c

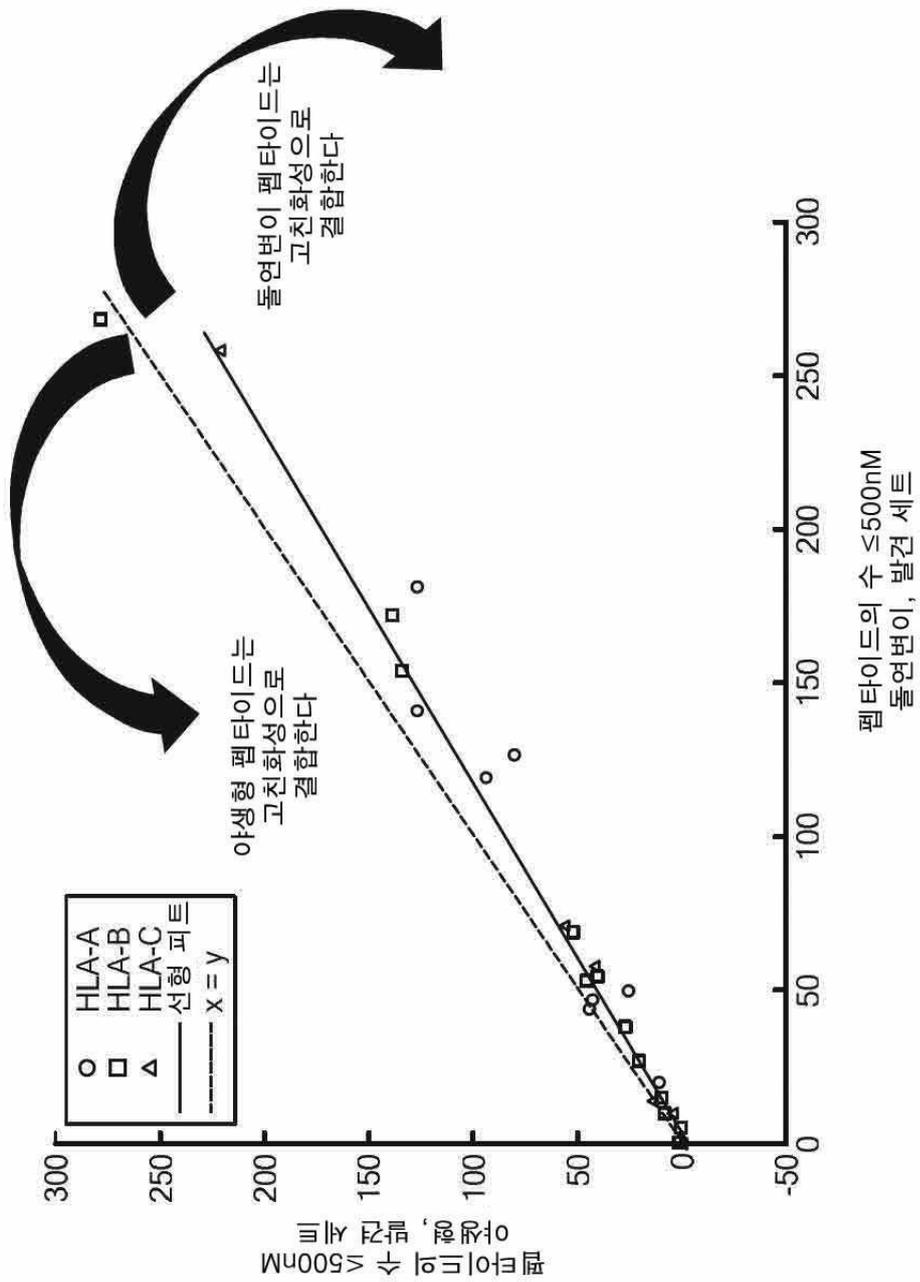
치료 후



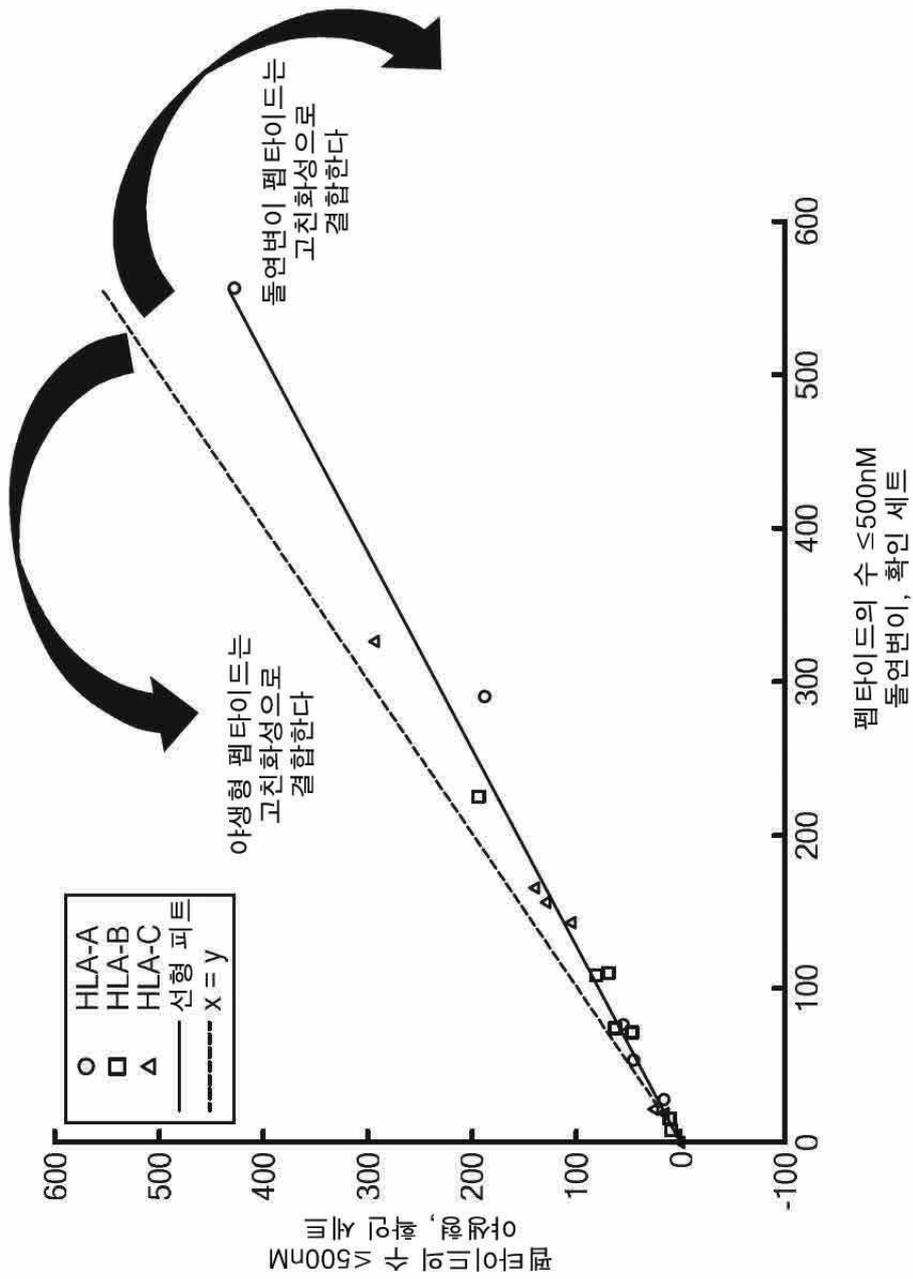
치료 전



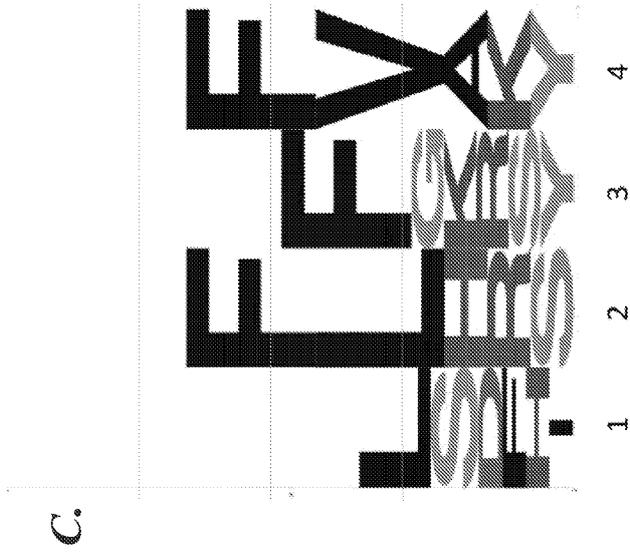
도면10a



도면10b

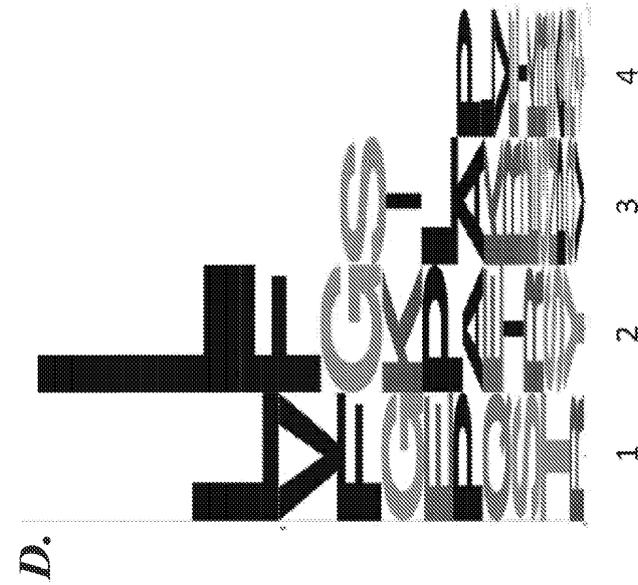


도면10c



테트라펠타이드 내 아미노산 위치
장기 이득 그룹

도면10d

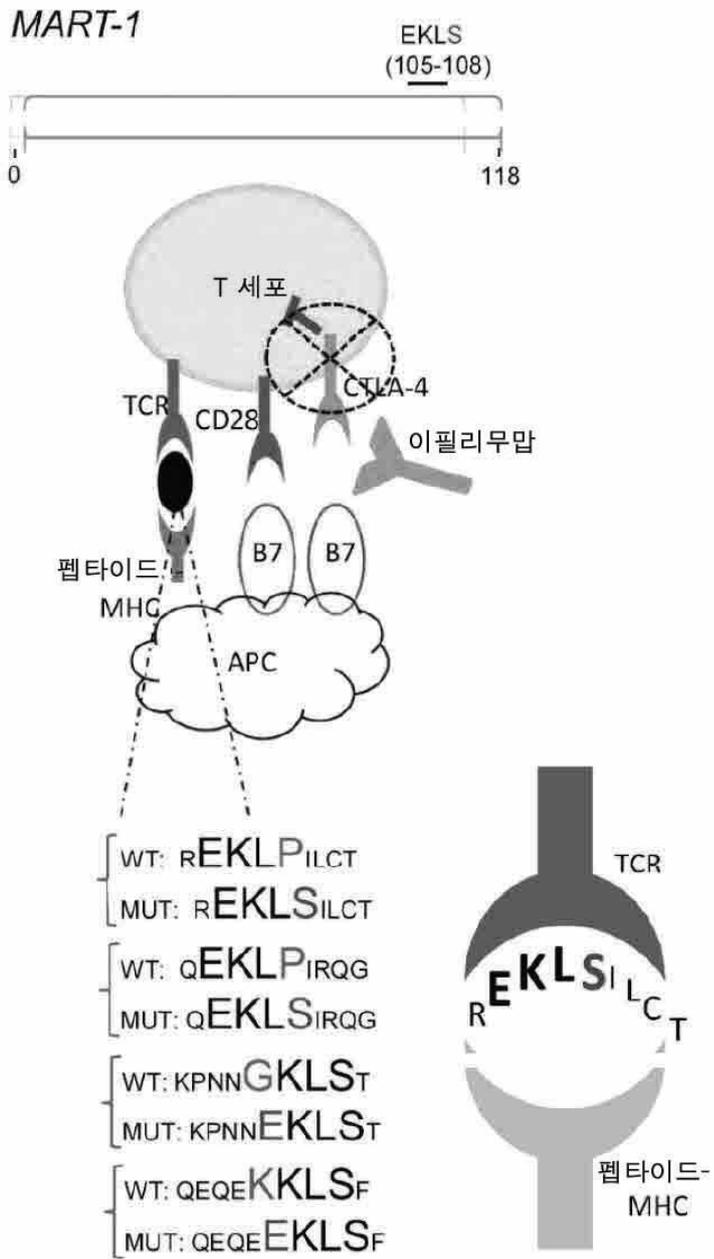


테트라펠타이드 내 아미노산 위치,
최소 또는 이득 없음

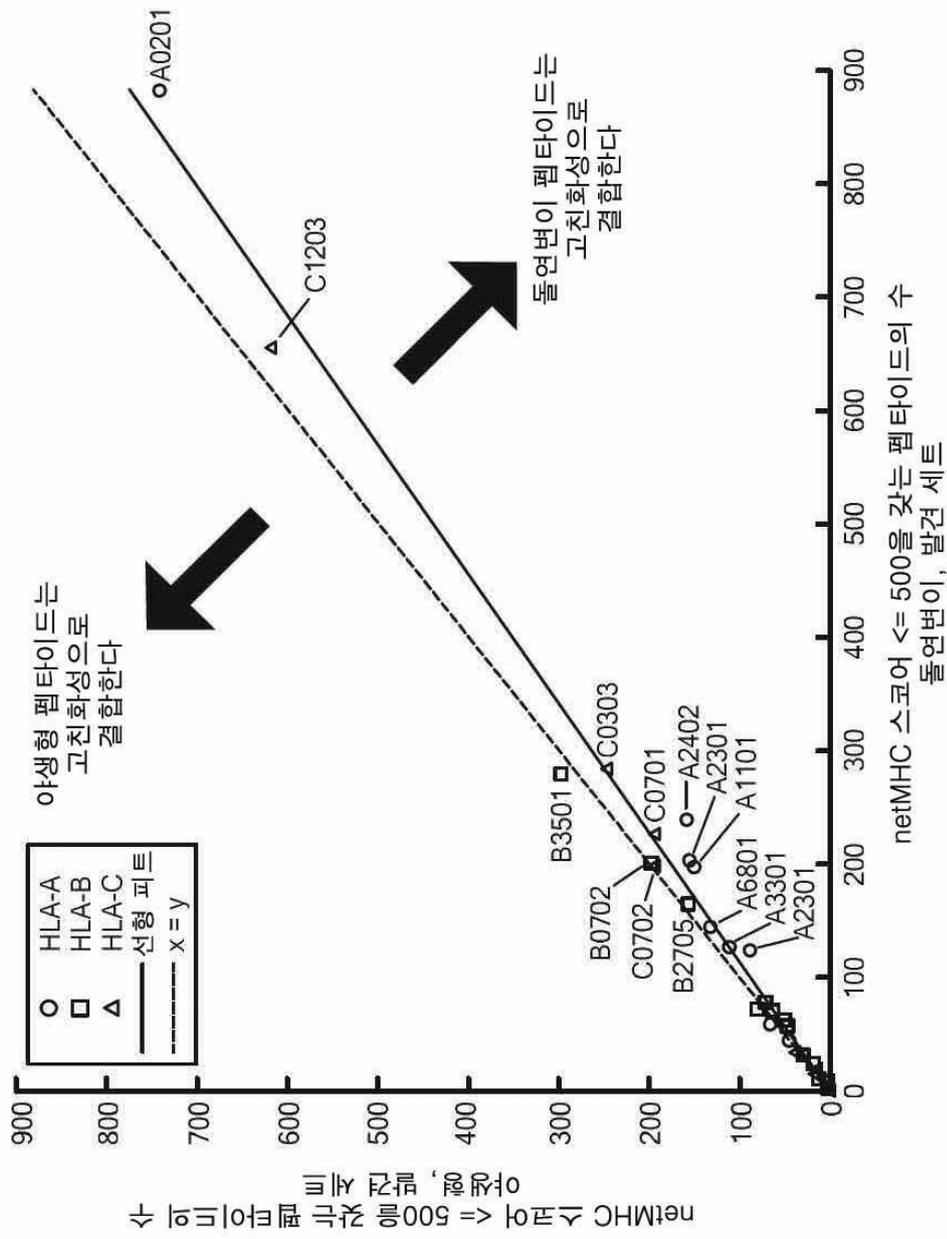
도면10e

병원체	LB	NB
바릴러스 안트라시스		
부르크홀데리아 슈도말레이		
칸디다 알비칸스		
코리네박테리움 디프테리아		
콕삭키바이러스		
뎅기 바이러스		
한탄 바이러스		
헤파티티스 A 바이러스		
헤파티티스 B 바이러스		
헤파티티스 C 바이러스		
인간 헤르페스바이러스-1		
인간 헤르페스바이러스-2		
인간 헤르페스바이러스-3		
인간 헤르페스바이러스-4		
인간 헤르페스바이러스-5		
인간 헤르페스바이러스-8		
인간 T-세포 림프구성 바이러스		
인간 아데노바이러스 5		
인플루엔자 A		
인플루엔자 B		
JC 폴리오마바이러스 홍역		
바이러스 마이코박테리움		
튜버큐로시스 마이코박테리움		
보비스 마이코박테리움 레프라		
플라스모디움 팔시파룸		
플라스모디움 비벡스		
프로피로모나스 긴기발리스		
슈도모나스 아에루기노사		
호흡 신시티알 바이러스		
루벨라 바이러스		
SARS 바이러스		
스트렙토코쿠스 유탄스		
스트렙토코쿠스 피오게네스		
톡소플라스마 곤디		
트리파노소마 크루지		
백시니아 바이러스		
베리올라 바이러스 웨스트		
닐 바이러스 멜로우		
열 바이러스		
예르시니아 엔테로콜리티카		

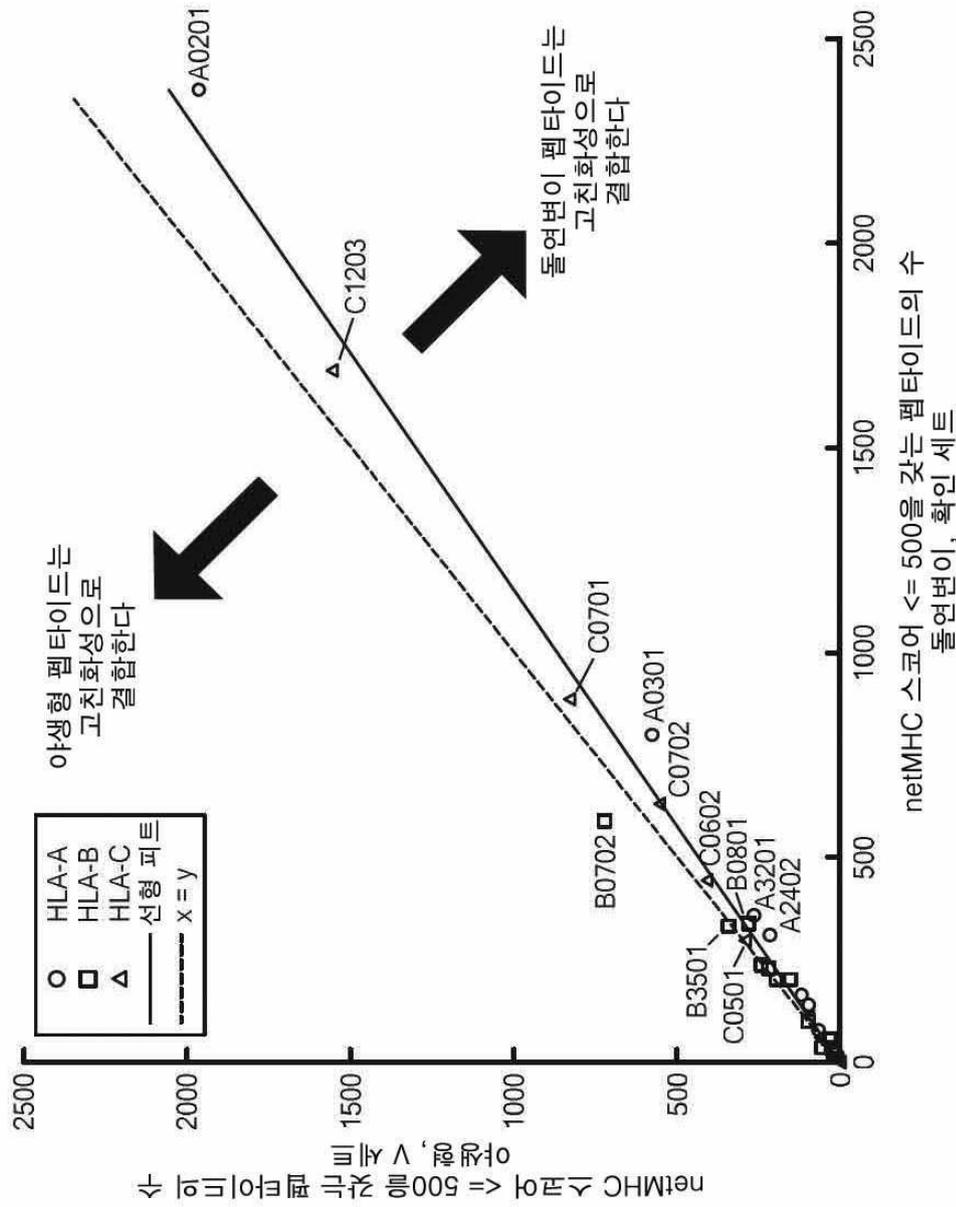
도면10f



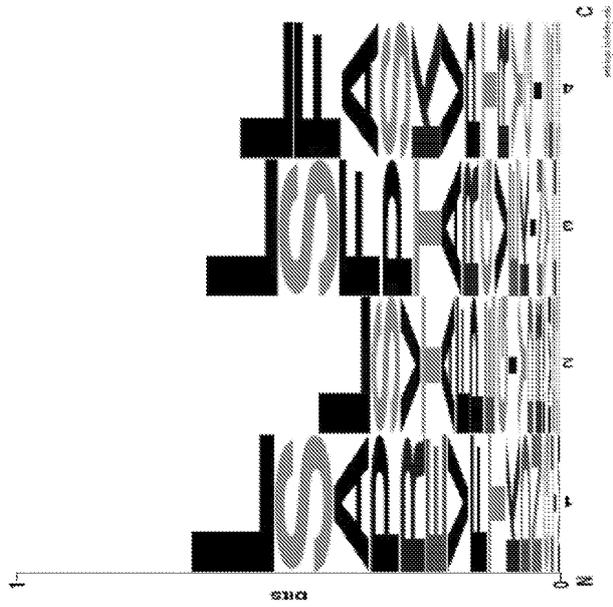
도면10g



도면10h

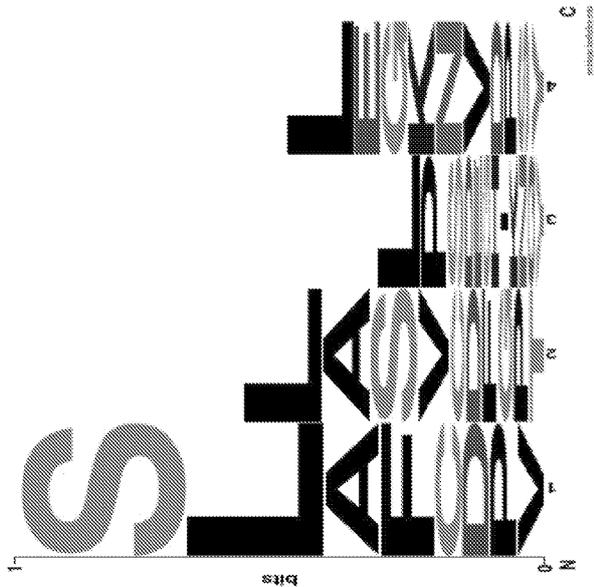


도면10i



테트라펩타이드 내 아미노산 위치
장기 이득 그룹

도면10j

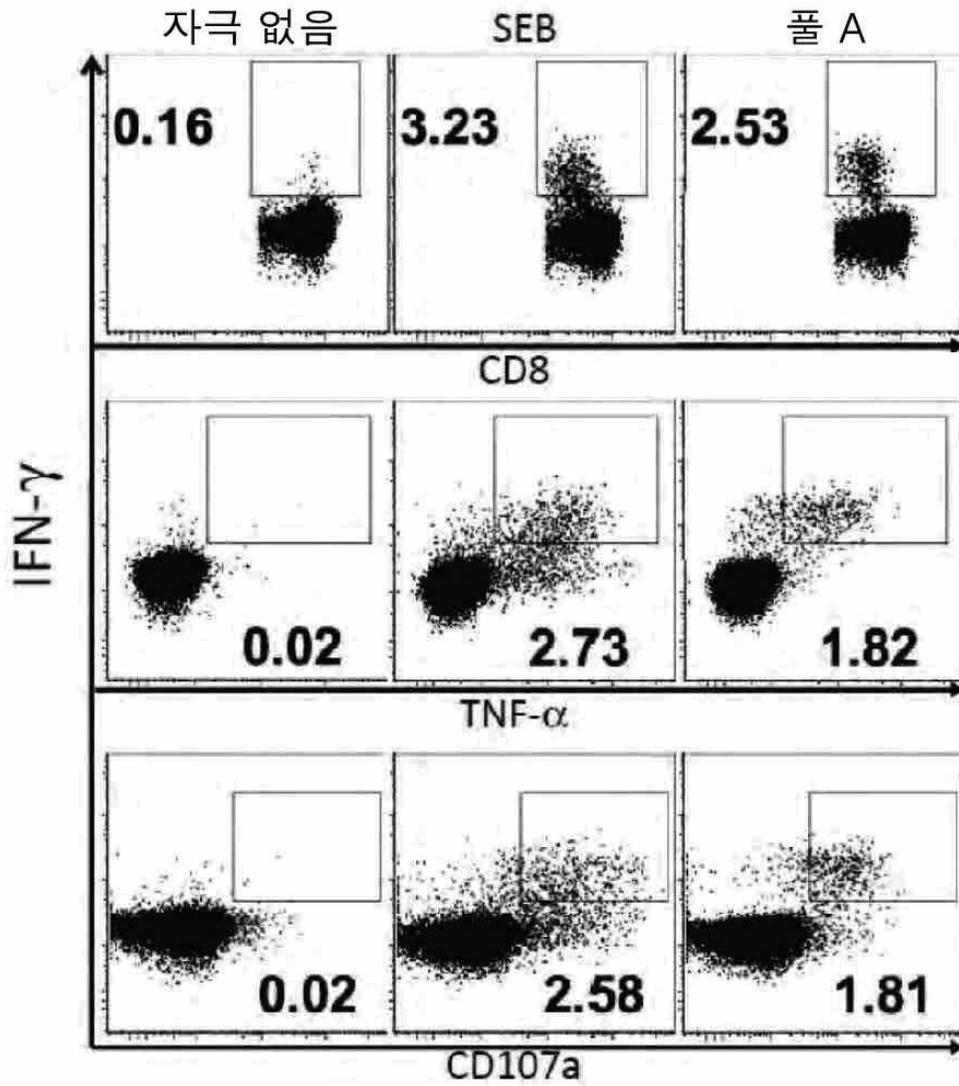


테트라펩타이드 내 아미노산 위치,
최소 또는 이득 없음

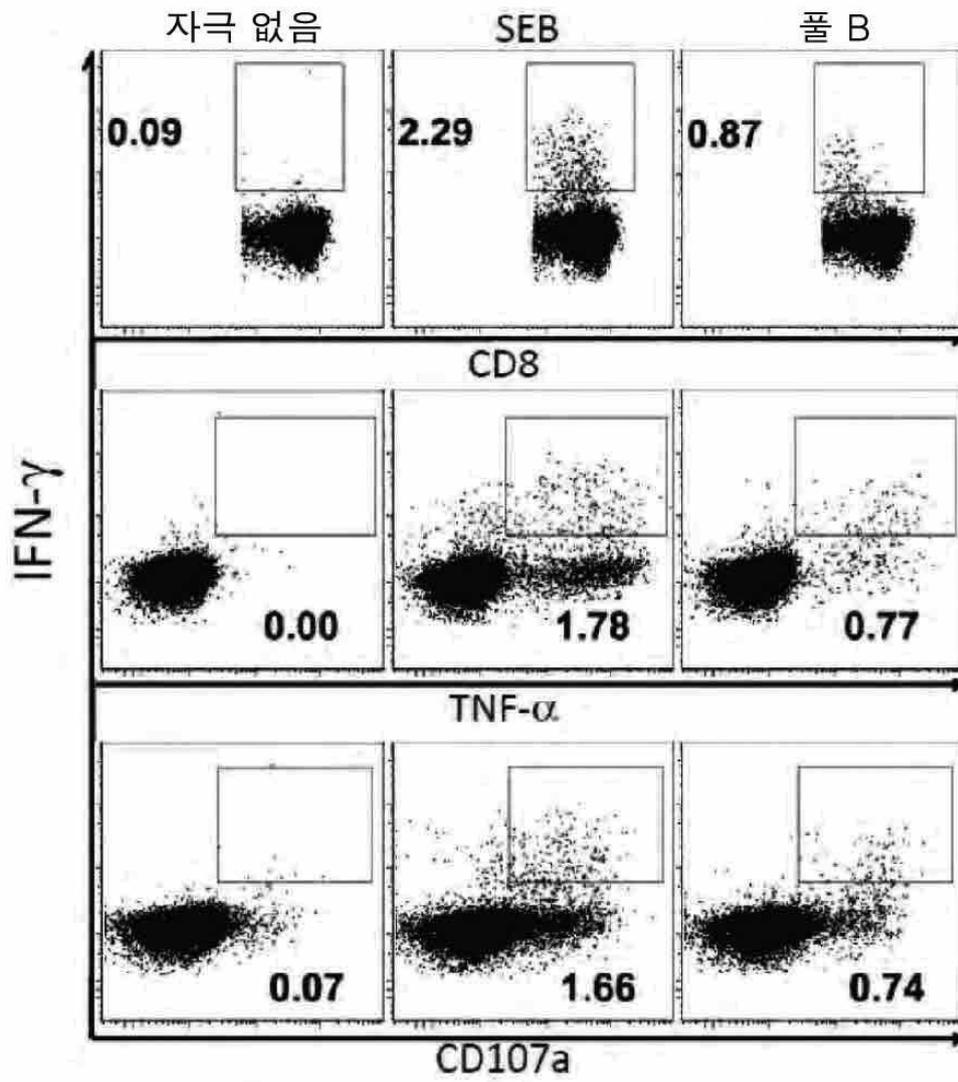
도면10k

병원체	LB	NB
아데노-관련 바이러스-2		
아데노바이러스		
아스페르길루스 푸미가투스		
바필러스 안트라시스		
BK 폴리오마바이러스		
보데텔라 페르투스시스		
보데텔라 버그도르페리		
부르크홀데리아 슈도말레이		
C. 디프테리아에		
C. 테타니		
C. 트라코마티스		
칸디다 알비칸스		
족삭바이러스 B4		
댕기 바이러스		
프란시셀라 톨라렌시스		
그룹 A 스트렘		
H. 파일로리		
한탄 바이러스		
헤파티티스 B 바이러스		
헤파티티스 C 바이러스		
헤파티티스 E 바이러스		
인간 헤르페스바이러스 1		
인간 헤르페스바이러스 2		
인간 헤르페스바이러스 3		
인간 헤르페스바이러스 4		
인간 헤르페스바이러스 5		
인간 헤르페스바이러스 6		
인간 헤르페스바이러스 8		
인간 파필로마바이러스 16		
인간 파필로마바이러스 33		
인간 파필로마바이러스 6		
인간 파필로마바이러스 1a		
HTLV-1		
인플루엔자 A		
일본 엔세팔리티스 바이러스		
JC 폴리오마바이러스		
립프구실 핵락수막염 바이러스		
M. 보비스		
M. 리프리에		
주요 프라이온 단백질		
홍역 바이러스		
변형 백시니아 앙카라 바이러스		
M. 투베르쿨로시스		
파필로마바이러스		
파필로마바이러스 1		
P. 팔시파렴		
P. 비벡스		
프로피로모나스 긴기발리스		
립프 벨리얼 바이러스		
루멜라 바이러스		
SARS 코로나바이러스		
신 농래 바이러스		
스트렙토코쿠스 피오케네스		
스트렙토코쿠스 류탄스		
진드기 매개 뇌염 바이러스		
토크 테노 바이러스		
톡소플라스마 곤디		
트리파노소마 크루지		
백시니아 바이러스		
소두창		
웨스트 닐 바이러스		
옐로우 열 바이러스		
에르시니아 엔테로콜리티카		

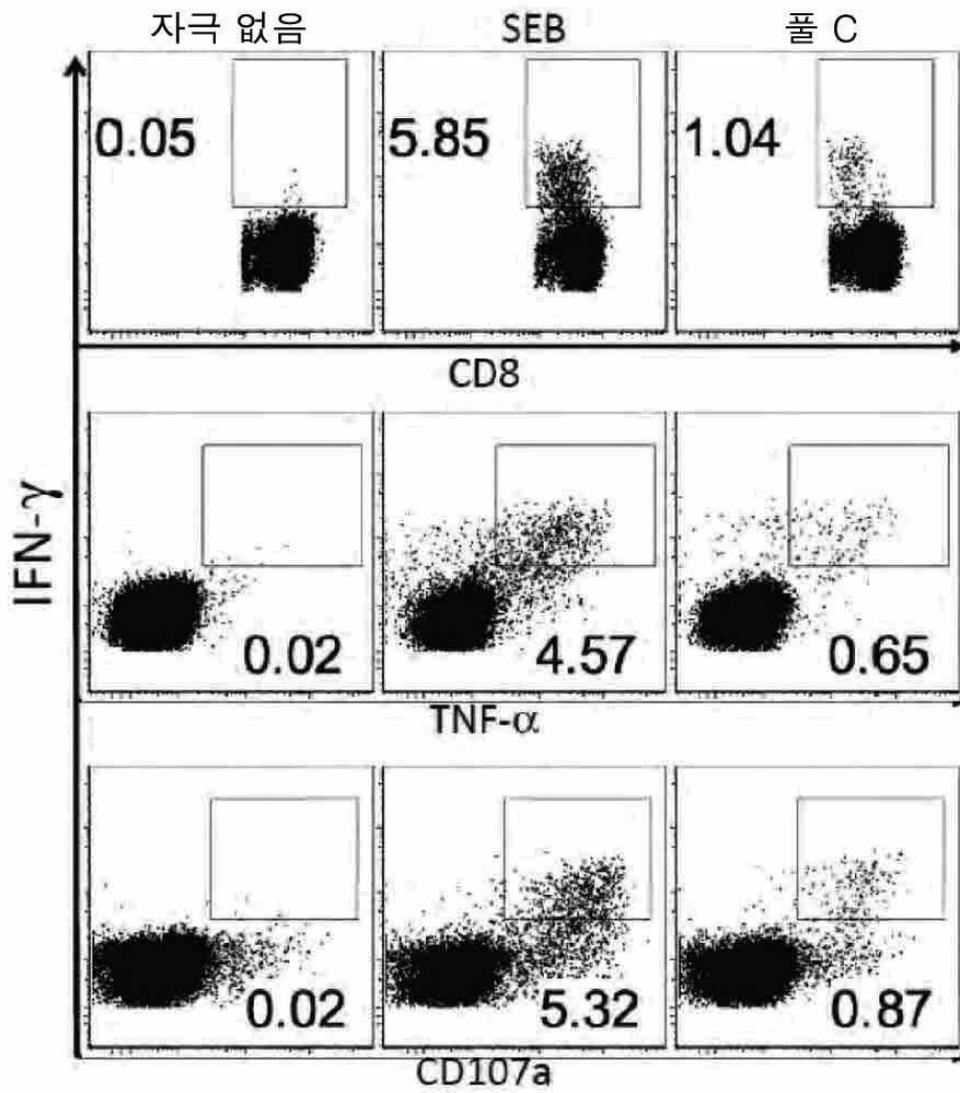
도면11a



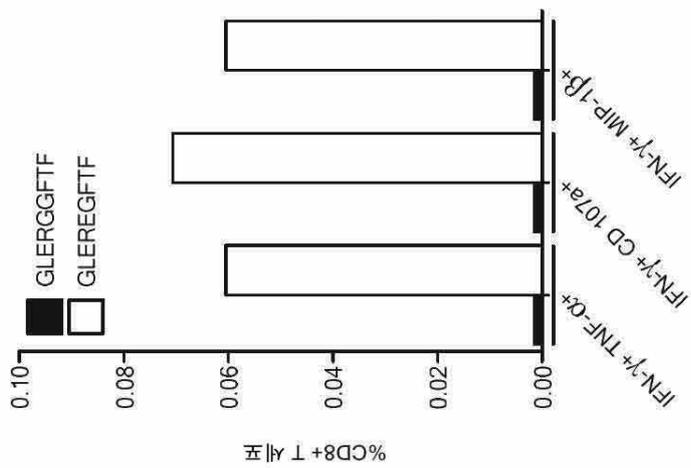
도면11b



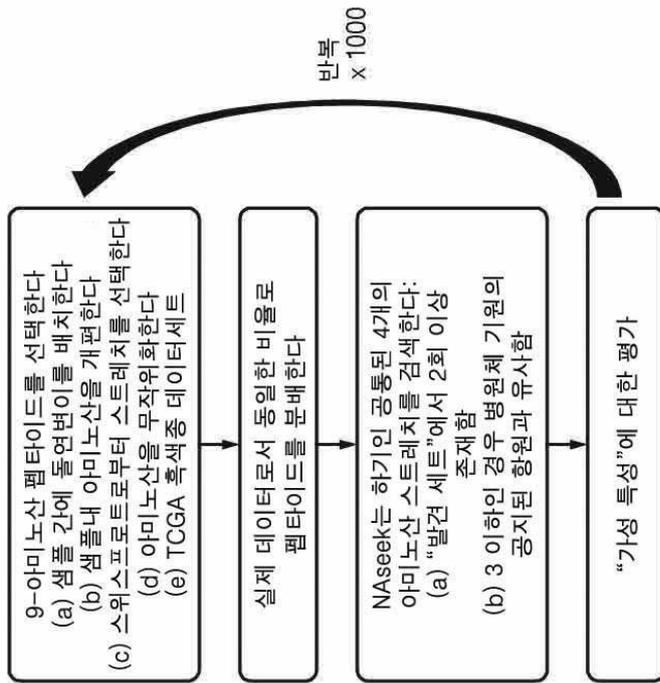
도면11c



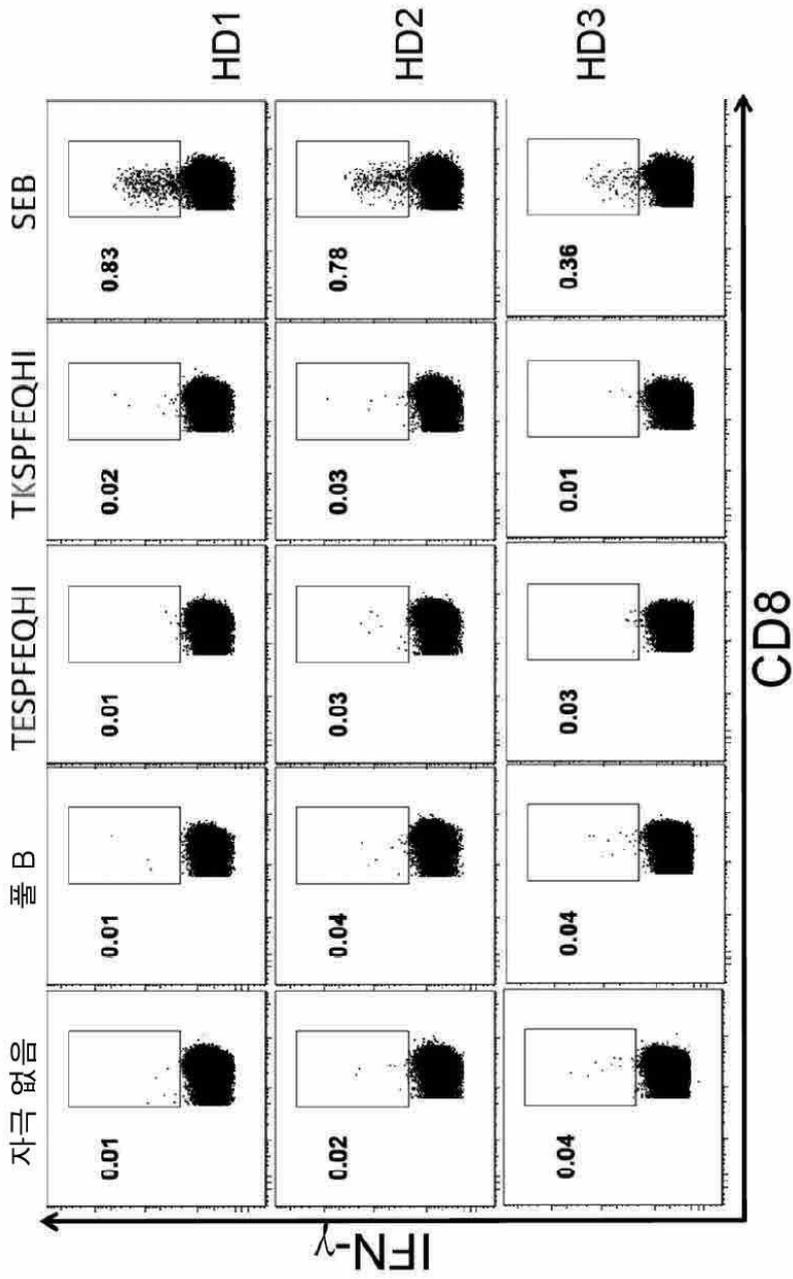
도면11d



도면12

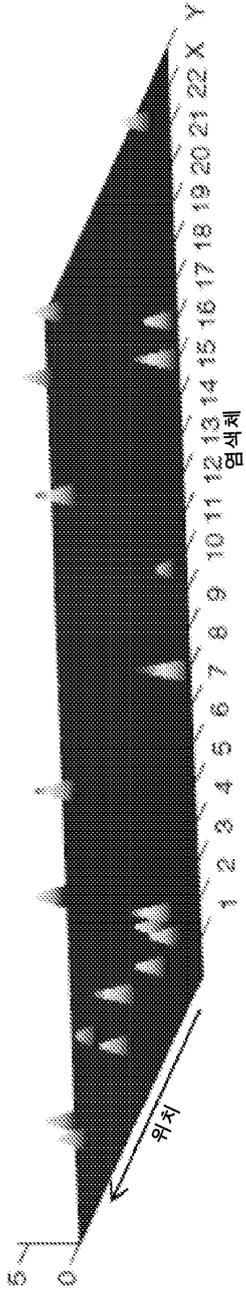


도면13

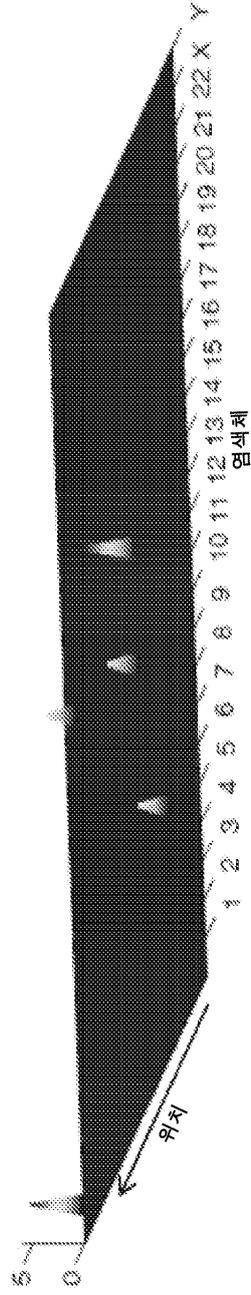


도면14

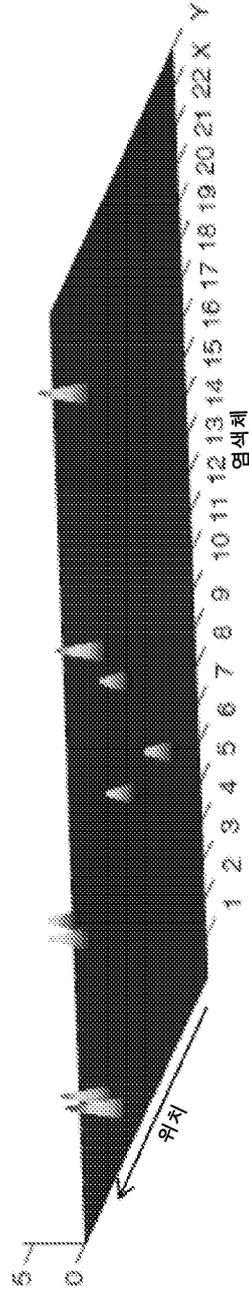
CR1509



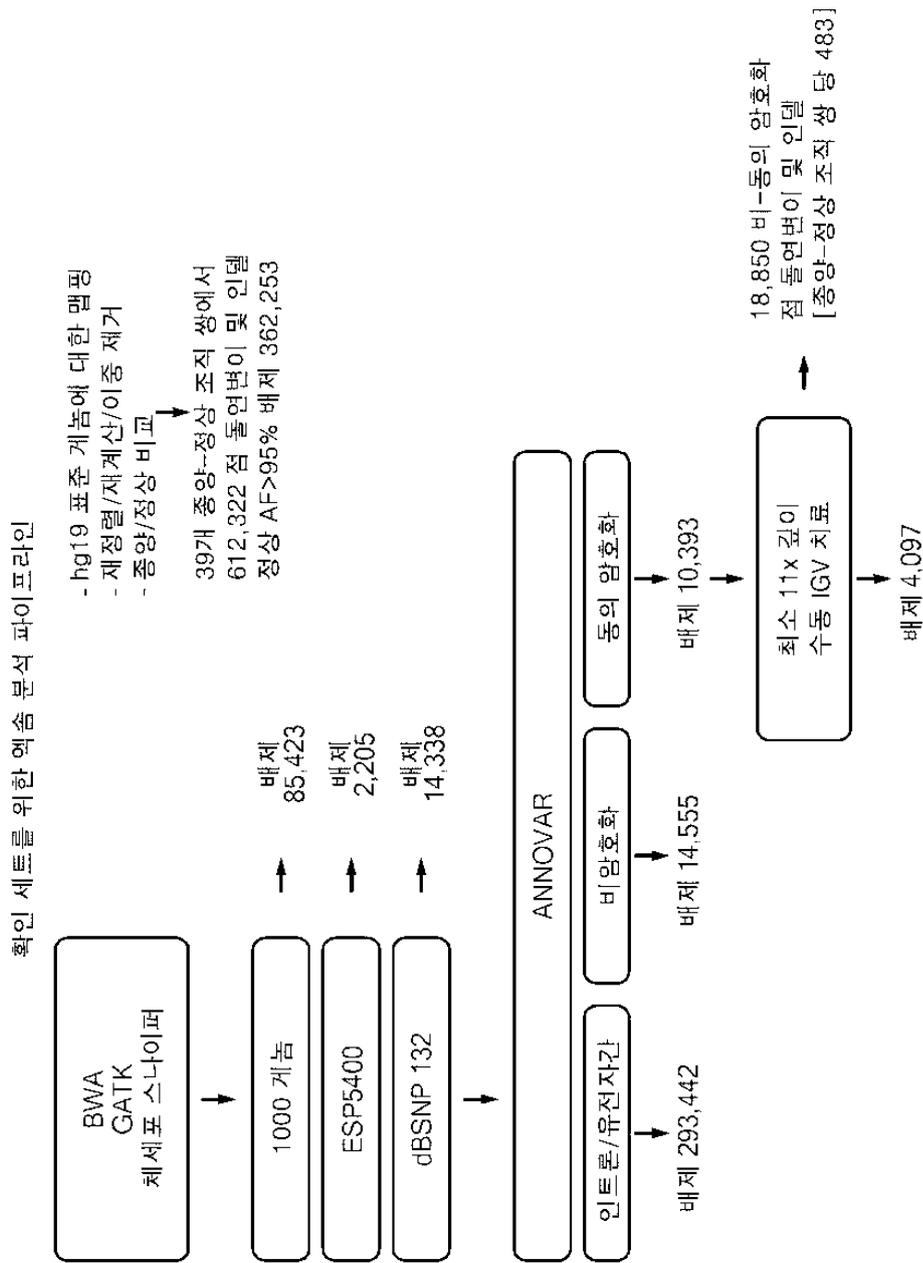
CR6126



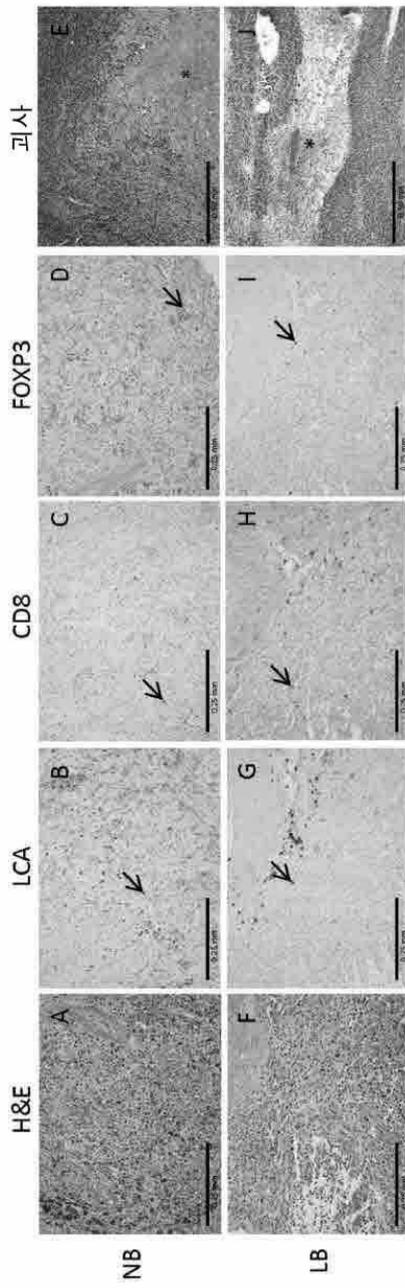
LSD3484



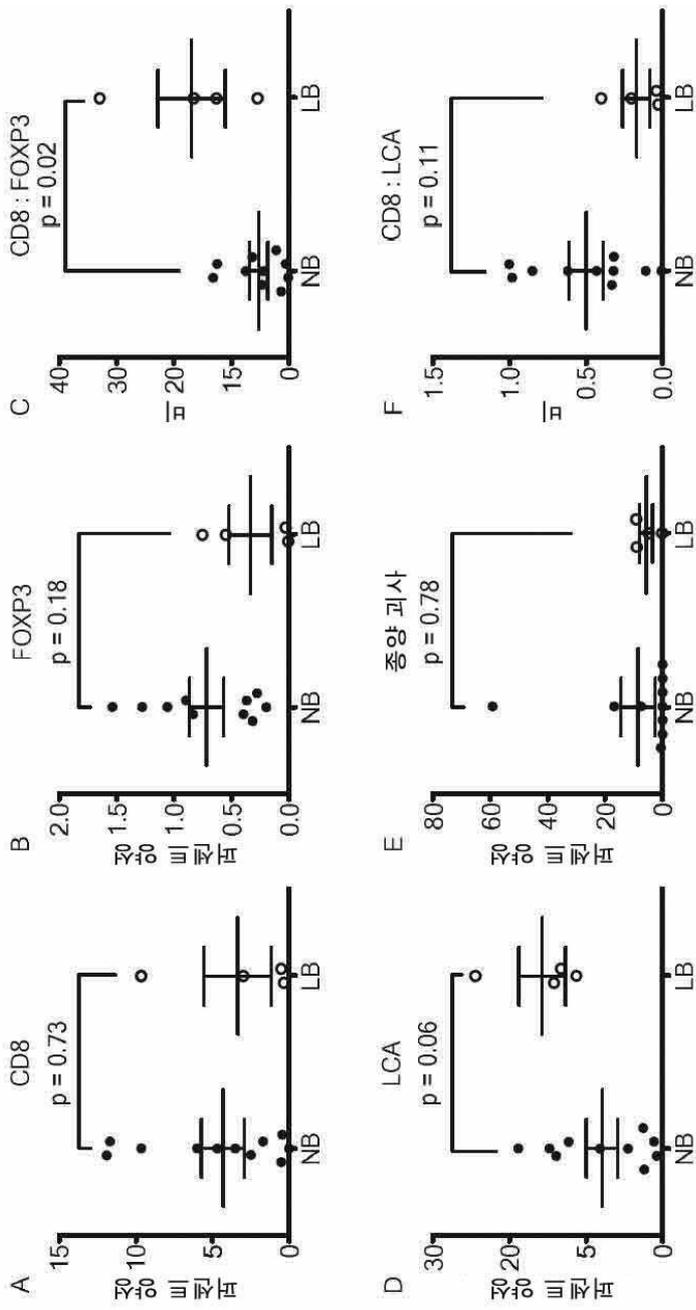
도면15



도면16a



도면16b



도면17

연구 ID	연령	성별	원발성 흑색종 유형	M 단계	이전 것	오범(n mg/kg x no. 용량)**	반응 기간 (주)	LDH (정상 <25G)	BRAF/NRAS 상태	OS (yr)	생검 전 또는 후 Ipi
CR04885*	49	F	피부	IIIc	0	트레멜리유맙 h 15x4	85	이용불가능	WT BRAF, WT NRAS	2.1	전
CR06670**	79	F	피부	IIIc	0	트레멜리유맙 b 15x4	168	이용불가능	BRAF V600K	3.7	후
CR22640*	71	M	피부	M1c	1	3x4	216	이용불가능	WT BRAF, WT NRAS	4.3	전
CR6126*	66	F	피부	M1b	1	3x4	101	211	NRAS Q61K	1.9	전
CR6161**	81	M	피부	M1b	0	3x4	136	이용불가능	NRAS Q61L	2.6	전
CRNR0244*	49	M	미궁지	M1c	0	3x4	109	180	BRAF V600E	2.1	후
CRNR2472*	71	M	피부	M1c	0	무작위 3 vs 10 x4	89	129	WT BRAF, NRAS	1.7	후
CRNR 4941*	40	F	미궁지	M1c	0	10x20 그 다음 3x1	376	이용불가능	WT BRAF, NRAS	7.2	후
LSD0167*	33	M	피부	M1c	0	3x3	140	156	BRAF V600E	2.7	전
LSD2057*	36	F	피부	M1c	0	3x4	64	327	BRAF V600E	3.3	전
LSD3484*	74	M	피부	M1c	1	3x4	154	664	WT BRAF, NRAS	2.9	전
LSD4691*	62	M	피부	M1c	2	3x14	383	이용불가능	WT BRAF, NRAS	7.3	후
LSD4711*	52	M	피부	M1c	0	3x7	80	250	NRAS Q61K	2.1	전
LSD6819*	55	M	선단	M1c	0	3x3	67	178	BRAF V600E	3.4	전
LSDNR 1120*	68	M	미궁지	M1a	0	10x13	242	178	NRAS Q61R	4.6	전
LSDNR 1650	71	F	uvea	M1c	0	3x7	73	286	WT BRAF, NRAS	2.7	후
LSDNR 3086	43	M	피부	M1c	2	무작위 0.3, 3 또는 10x4; 10x10	135	이용불가능	BRAF V600E	2.6	후
LSDNR 9298*	82	F	피부	M1c	1	3x4	217	232	BRAF L597R	4.2	후
NR2137	18	M	피부	M1c	0	3x4	8	293	BRAF V600E	0.8	전
NR4018	55	M	이용불가능	M1c	예	10X4	11	이용불가능	BRAF V600K	0.3	전
NR4045	42	M	피부	M1c	0	3x4	11	237	BRAF V600E	1.7	후
NR4083	54	M	이용불가능	M1c	0	3X4	12	이용불가능	NRAS Q61K	0.2	전
NR4631	59	M	피부	M1c	1	3x4	13	341	WT BRAF, NRAS	0.5	후
NR6689	46	F	피부	M1c	2	3X4	11	209	WT BRAF, WT NRAS	1.2	후
NR6721	64	M	피부	M1a	2	10x4	3	144	NRAS Q61R	0.8	후
NR6842	64	M	피부	M1c	0	3x4 그 다음 3x3	12	176	WT BRAF, WT NRAS	0.8	전
NR8815	67	F	피부	M1b	3	3x4	9	180	BRAF S383F	1.2	후
NR9445	50	M	피부	M1c	0	3x3+vem	8	2502	BRAF V600E	0.2	전
NR9449	64	F	피부	M1c	0	3x4	10	202	NRAS Q61R	0.6	후
NR9521	74	M	피부	M1b	0	3x4	12	169	NRAS Q61L	2.7	후
NR9705	63	F	선단	M1c	0	3x4	29	167	BRAF V600E	1.2	후
NR9765	38	F	피부	M1b	1	3x4 그 다음	22	187	BRAF V600E	2.1	전
PR03803**	90	M	피부	IIIc	2	트레멜리유맙 b 10x5	236	이용불가능	BRAF A652T	7.9	후
PR12117	66	M	피부	M1c	0	트레멜리유맙 b 15x4	73	이용불가능	BRAF V600K	1.6	전
PR4035*	78	M	이용불가능	M1c	예	3X6	218	이용불가능	BRAF G469E	4.2	전
PR4046*	44	M	이용불가능	M1a	예	10X5	110	이용불가능	BRAF V600E	2.1	전
PR4077*	75	M	이용불가능	M1c	예	10x4	316	이용불가능	BRAF, WT NF	6.1	전
PR4091*	65	F	이용불가능	M1a	예	3X4	314	이용불가능	BRAF V600E	6.0	전
PR4092*	57	F	이용불가능	M1a	예	10X4	315	이용불가능	BRAF V600E	6.1	전

도면18

발견 세트	
샘플	돌연변이
장기 이득	
SD2056	115
CR3665	120
CR0095	198
CR6336	256
CR1509	344
CR4880	527
SD0346	540
SD1494	858
CR9699	1188
CR9306	1304
샘플	돌연변이
최소 또는 이득 없음	
NR8727	1
NR3156	2
NR5784	3
NR9341	19
NR1867	28
NR5118	39
SD2051	39
CR7623	99
SD5934	112
SD5038	245
NR4810	307
NR3549	364
NR4949	484
SD6494	529
SD7357	1028

확인 세트	
샘플	돌연변이
장기 이득	
PR4046	106
LSD2057	109
LSD0167	152
CR22640	192
LSD6819	200
PR4091	259
CR06670	315
CR6126	442
PR4035	485
LSD4691	491
LSD3484	495
CR6161	603
PR11217	980
LSD4744	1037
PR4092	1108
PR4077	1371
CR04885	1875
샘플	돌연변이
최소 또는 이득 없음	
NR6689	3
NR6842	3
CRNR4941	29
PR03803	34
LSDNR1650	42
LSDNR3086	48
NR9705	49
NR9765	70
NR6721	98
CRNR2472	102
NR4018	114
LSDNR1120	198
CRNR0244	211
NR4083	218
NR9445	250
NR9449	278
NR4045	330
LSDNR9298	342
NR2137	598
NR9521	1026
NR4631	1116
NR8815	1625

도면19a

4량체	샘플	Chr	위치	유전자	돌연변이	아미노산	WTSeq	MTSeq
AALL								
AALL	CR9699	chrX	14708901	GLRA2	c.G1000A	p.E334K	fvfaallEy	fvfaallKy
AALL	SD1494	chr9	94486131	ROR2	c.C2645T	p.S882F	Smadraall	Fmadraall
AALL	CR0095	chrX	11197491	ARHGAP6	c.G1411A	p.E471K	aalkEfir	aalkKfir
AALL	CR04885	chr19	8389389	KANK3	c.G2326A	p.D776N	Devaallha	Nevaallha
AALL	PR11217	chr19	50209622	CPT1C	c.C1295T	p.S432L	dpaaSlday	dpaaLlday
AATA								
AATA	CR9699	chr22	32555082	C22orf42	c.C121T	p.P41S	etvaataPa	etvaataSa
AATA	SD1494	chr20	61528063	DID01	c.C1874T	p.S625F	apaaataaS	apaaataaF
AATA	CR4880	chrX	24382384	FAM4881	c.G1507A	p.A503T	alaaaAaaa	alaaaTaaa
AATA	LSD3484	chr20	44580928	ZNF335	c.C3047T	p.S1016L	saataaSkk	saataaLkk
AFPS								
AFPS	CR9699	chr10	63852764	ARID5B	c.C3542T	p.S1181F	afpssqlsS	afpssqlsF
AFPS	SD1494	chr7	12409653	VWDE	c.C2279T	p.P760L	fpPIfafps	fpLIfafps
AFPS	LSD4691	chr3	188202427	LPP	c.241C>T	p.L81F	aLpsisgnf	aFpsisgnf
AFPS	PR4092	chr2	237076596	GBX2	c.C19T	p.P7S	aafpPslmm	aafpSslmm
AGAA								
AGAA	CR9699	chr14	94909083	SERPINA11	c.C1129T	p.L377F	teagaasgL	teagaasgF
AGAA	SD1494	chr19	10946865	TMED1	c.G3A	p.M1I	Mmaagaala	Imaagaala
AGAA	LSD3484	chr7	27282896	EVX1	c.G247A	p.E83K	Epqvagaam	Kpqvagaam
ALLK								
ALLK	CR9699	chrX	14708901	GLRA2	c.G1000A	p.E334K	fvfaallEy	fvfaallKy
ALLK	CR0095	chrX	11197491	ARHGAP6	c.G1411A	p.E471K	aalkEfir	aalkKfir
ALLK	CR04885	chrX	122801099	THOC2	c.G1048A	p.E350K	gllEallki	gllKallki
ALLN								
ALLN	CR9699	chr12	29596410	OVCH1	c.C3041T	p.P1014L	wrivaPlnh	wrivaLlnh
ALLN	SD0346	chr19	11132542	SMARCA4	c.G2758A	p.E920K	Eiwallnfi	Kiwallnfi
ALLN	CR0095	chr7	142638364	KEL	c.C2174T	p.P725L	gallnPssr	gallnLssr
ALPA								
ALPA	SD0346	chr1	228480244	OBSCN	c.G10624A	p.E3542K	ralparfiE	ralparfiK
ALPA	SD1494	chr10	55587247	PCDH15	c.G4060A	p.A1354T	alpaakpAv	alpaakpTv
ALPA	CR04885	chr14	73958585	C14orf169	c.C863T	p.P288L	alpaawSl	alpaawLl
ANLA								
ANLA	CR9699	chr10	115388765	NRAP	c.G2056A	p.D686N	ykaDlawmk	ykaNlawmk
ANLA	CR9306	chr21	30949420	GRIK1	c.C1949T	p.S650F	Sytanlaaf	Fytanlaaf
ANLA	PR4092	chr7	36445925	ANLN	c.C623T	p.T208I	rianlaaTi	rnanlaali
ASHL								

도면19b

ASHL	CR9699	chr19	48244574	EHD2	c.T1517A	p.F506Y	eeFalashI	eeYalashI
ASHL	SD1494	chr19	48244597	EHD2	c.G1540A	p.E514K	alashliEa	alashliKa
ASHL	CR04885	chr19	48197717	GLTSCR1	c.C2629T	p.P877S	gpIppaPhI	gpIppaShI
ASHL	PR4092	chr17	73914062	FBF1	c.C2291T	p.T764I	rveashlIT	rveashlII
ATAA								
ATAA	SD1494	chr20	61528063	DIDO1	c.C1874T	p.S625F	apaaataaS	apaaataaF
ATAA	SD6336	chr1	179659981	TDRD5	c.G3011A	p.R1004Q	ipRstataa	ipQstataa
ATAA	CR4880	chrX	24382384	FAM48B1	c.G1507A	p.A503T	aiaaaAaaa	aiaaaTaaa
ATAA	LSD3484	chr20	44580928	ZNF335	c.C3047T	p.S1016L	saataaSkk	saataaLkk
ATAA	CR06670	chr1	25812259	TMEM57	c.G1469C	p.R490P	eeataaRav	eeataaPav
DLFF								
DLFF	CR1509	chr3	100014010	TBC1D23	c.C680T	p.P227L	dPffiyfIm	dLffiyfIm
DLFF	CR9699	chr1	67313257	WDR78	c.C1201T	p.H401Y	kfHqdIffm	kfYqdIffm
DLFF	CR9306	chr6	159029368	TMEM181	c.C1088T	p.P363L	lyndPffpl	lyndLffpl
DLFF	LSD3484	chr7	138967933	UBN2	c.C2282T	p.S761F	dsIdedISf	dsIdedIFF
DSL G								
DSL G	CR1509	chr2	219128379	GPBAR1	c.C932T	p.P311L	dsPggsIay	dsLggsIay
DSL G	CR9699	chr5	137537135	CDC23	c.C418T	p.P140S	etvdsIglPI	etvdsIglSI
DSL G	CR06670	chr20	58587745	CDH26	c.C2459T	p.P820L	dsIgskatP	dsIgskatL
DSLY								
DSLY	CR1509	chrX	131188855	MST4	c.C239T	p.S80L	vIsqcdsSy	vIsqcdsLy
DSLY	SD1494	chr12	50185650	NCKAP5L	c.C3977T	p.S1326L	sIsdsIyds	sIsdsIydl
DSLY	CR9306	chr3	62180758	PTPRG	c.C1241T	p.S414L	vSpdsIyIf	vLpdsIyIf
EILF								
EILF	SD0346	chr12	55714592	OR6C1	c.C209T	p.S70L	sIleISItt	sIleILftt
EILF	SD1494	chrX	140969364	MAGEC3	c.G691A	p.E231K	Efiellfgj	Kfiellfgj
EILF	CR06670	chr8	55542837	RP1	c.A6395T	p.N2132I	fegeNIffw	fegeLIffw
EKVL								
EKVL	CR9699	chr11	106810262	GUCY1A2	c.G1130A	p.R377K	tfeRvlrI	tfeKvlrI
EKVL	CR0095	chr11	61915971	INCENP	c.C2228T	p.A743V	lqerekAIr	lqerekVlr
EKVL	PR11217	chr13	28624307	FLT3	c.G667A	p.E223K	keekvlhEI	keekvlhKI
EPLK								
EPLK	CR9699	chr4	79369245	FRAS1	c.G6049A	p.E2017K	rqtaseplE	rqtaseplK
EPLK	CR4880	chr18	54362273	WDR7	c.C1201T	p.P401S	iPnsnepIk	iSnsnepIk
EPLK	PR4092	chr5	38407973	EGFLAM	c.C1214T	p.S405F	vtfeplknS	vtfeplknF
ESPF								
ESPF	SD1494	chr2	74275277	TET3	c.C1828T	p.P610S	lpaPespfa	lpaSespfa
ESPF	CR4880	chr9	79321681	PRUNE2	c.G5509A	p.G1837R	eGrIiespf	eRrIiespf
ESPF	CR9306	chr7	120991214	FAM3C	c.A577G	p.K193E	tKspfeqhi	tEspfeqhi
ESSA								
ESSA	SD1494	chr8	2836196	CSMD1	c.G8504A	p.G2835E	yIlGssalt	yIlEssalt
ESSA	CR9306	chr2	207833051	CPO	c.G842A	p.G281E	vGssadily	vEssadily
ESSA	PR4092	chr3	122414465	PARP14	c.T791C	p.F264S	yFpeessal	ySpeessal
ETLV								
ETLV	CR1509	chr2	61298844	KIAA1841	c.C254T	p.A85V	spvetIAty	spvetIVty
ETLV	CR9699	chr4	123269787	KIAA1109	c.C13195T	p.P4399S	tPwetlvvf	tSwetlvvf
ETLV	CR04885	chr7	149191085	ZNF746	c.C401T	p.S134F	yetlvSIdy	yetlvFIdy

도면19c

FAGV								
FAGV	SD0346	chr3	33134448	TMPPE	c.C829G	p.L277V	llnpffagL	llnpffagV
FAGV	SD1494	chr17	55068515	SCPEP1	c.C602T	p.S201F	fagvalgdS	fagvalgdF
FAGV	PR11217	chr6	137243796	SLC35D3	c.C230T	p.S77F	slarSfagv	slarFfagv
FHFY								
FHFY	CR3665	chr17	80047175	FASN	c.C2051T	p.S684F	gmafhSyfm	gmafhFyfm
FHFY	CR9699	chr1	210522381	HHAT	c.C62T	p.S21F	sigfhfySf	sigfhfyFf
FHFY	CR9306	chr1	210522381	HHAT	c.C62T	p.S21F	sigfhfySf	sigfhfyFf
FHFY	CR06670	chr15	83456063	FSD2	c.A80T	p.Y27F	fhfyhmdfY	fhfyhmdfF
FLGL								
FLGL	CR9699	chr17	7605749	WRAP53	c.C1043T	p.S348F	grSiglyaw	grFgllyaw
FLGL	SD0346	chr7	141423024	WEE2	c.C971T	p.S324F	ilqiqiSgl	ilqiqiFgl
FLGL	SD1494	chr17	45367057	ITGB3	c.C950T	p.S317F	Siglmteki	Fglmteki
FLGL	CR4880	chr13	84455321	SIITRK1	c.G322A	p.V108M	afglqlVlk	afglqlMk
FLNL								
FLNL	CR1509	chr11	120702563	GRIK4	c.C514T	p.L172F	Linleklr	Finleklr
FLNL	CR9699	chr10	96707646	CYP2C9	c.A592T	p.M198L	qflnlMeikl	qflnlLekl
FLNL	PR4092	chr10	15138408	C10orf111	c.C416T	p.P139L	ylPpflnl	ylLpflnl
FYFF								
FYFF	CR9699	chr1	210522381	HHAT	c.C62T	p.S21F	sigfhfySf	sigfhfyFf
FYFF	CR9306	chr1	210522381	HHAT	c.C62T	p.S21F	sigfhfySf	sigfhfyFf
FYFF	CR04885	chrX	106065412	TBC1D8B	c.C566T	p.S189F	fstfySfl	fstfyFfl
FYFF	PR11217	chr14	20665925	OR11G2	c.C431T	p.S144F	lqfyffSi	lqfyfffFf
GQPA								
GQPA	SD0346	chr18	34850797	CELF4	c.C1003T	p.P335S	Ppqangqpa	Sqqangqpa
GQPA	SD0346	chr4	87691045	PTPN13	c.C4040T	p.P1347L	kifPqqpaa	kifLqqpaa
GQPA	SD1494	chr9	134074163	NUP214	c.C5282T	p.S1761F	vpatgqpaS	vpatgqpaF
GSTL								
GSTL	SD2056	chr8	110504194	PXHD1L1	c.A10207G	p.S3403G	nrkdIGstl	nrkdIGstl
GSTL	CR9306	chr17	48166555	ITGA3	c.C3127A	p.P1043I	rylppgstl	rylppgstl
GSTL	CR9306	chr7	141635657	CLEC5A	c.G302A	p.G101E	kGkgstlar	kEkgstlar
HFYF								
HFYF	CR3665	chr17	80047175	FASN	c.C2051T	p.S684F	gmafhSyfm	gmafhFyfm
HFYF	CR9699	chr1	210522381	HHAT	c.C62T	p.S21F	sigfhfySf	sigfhfyFf
HFYF	CR9306	chr1	210522381	HHAT	c.C62T	p.S21F	sigfhfySf	sigfhfyFf
IFFA								
IFFA	CR1509	chr3	38739301	SCN10A	c.C5410T	p.L1804F	hcdilFaf	hcdiFfaf
IFFA	CR9699	chr19	14744049	EMR3	c.C1550T	p.S517F	ifsanlvif	iffanlvif
IFFA	SD1494	chr14	77605618	ZDHHC22	c.C484T	p.S155F	ifshplaf	iffahplaf
IFFA	CR4880	chr11	58190112	OR5B2	c.T623C	p.V208A	iffvllvif	iffAilvif
KFLK								
KFLK	SD2056	chr2	21230262	APOB	c.G9478A	p.E3160K	ktgkKflk	ktgkKflk
KFLK	SD0346	chr5	78324306	DMGDH	c.C1982T	p.S661F	flqtkSikv	flqtkFlkv
KFLK	CR22640	chr13	25376549	RNF17	c.G1789A	p.E597K	Eflkmvnnk	Kflkmvnnk
KLLS								
KLLS	CR3665	chr19	30935897	ZNF536	c.G1428A	p.M476I	kllspisM	kllspisL
KLLS	SD6336	chr11	65713252	TSGA10IP	c.G106A	p.G36R	Gllkllstv	Rllkllstv

도면19d

KLLS	CR04885	chr11	59620709	TCN1	c.G1207A	p.E403K	Ellsggepl	Kllsggepl
KLLS	PR4077	chr1	196459020	KCNT2	c.T223G	p.L75V	sikllscLI	sikllscVI
KVLR								
KVLR	CR1509	chr17	685413	GLOD4	c.G83A	p.G28E	dvlGmkvIr	dvlEmkvIr
KVLR	SD0346	chr6	158923106	TULP4	c.C2411T	p.A804V	kAlrptpqI	kVlrptpqI
KVLR	CR0095	chr11	61915971	INCENP	c.C2228T	p.A743V	lqerekAlr	lqerekVlr
KYFQ								
KYFQ	CR1509	chrX	19984255	CXorf23	c.C554T	p.S185F	eekySqstr	eekyFqstr
KYFQ	CR3665	chr3	151156186	IGSF10	c.G6163T	p.D2055Y	vihgkDfqv	vihgkYfqv
KYFQ	LSD4691	17	61615575	KCNH6	c.1282G>A	p.E428K	leEYfqhaw	leKyfqhaw
LATV								
LATV	SD1494	chr2	202074201	CASP10	c.C1331T	p.P444L	fliglatvP	fliglatvL
LATV	SD6336	chr12	20874827	SILCO1C1	c.G865A	p.A289T	giislaAv	giislaTv
LATV	CR04885	chr2	183848046	NCKAP1	c.C1087T	p.L363F	alkeLatvL	alkeLatvF
LDKK								
LDKK	CR4880	chr14	23857401	MYH6	c.C4322T	p.A1441V	aaAaaldkk	aaVaaldkk
LDKK	CR0095	chr10	133948560	JAKMIP3	c.G865A	p.E289K	qqldEkdar	qqldKkdar
LDKK	LSD4744	chr12	66638947	IRAK3	c.G1036A	p.V346M	fldkkVppc	fldkkMppc
LDKK	CR6161	chrX	105449561	MUM1L1	c.G136A	p.E46K	lsidEkiki	lsidKkiki
LDKK	CR04885	chrX	140984916	MAGEC3	c.G1372A	p.E458K	aldEkvael	aldKkvael
LDPL								
LDPL	CR9699	chr15	56981277	ZNF280D	c.C742T	p.H248Y	iHfnldpl	iYfnldpl
LDPL	SD0346	chrX	122551389	GRIA3	c.C1637T	p.S546L	gvfSfdpl	gvfLfdpl
LDPL	PR11217	chr9	131038615	SWI5	c.C191T	p.P64L	PaIdplapl	LaIdplapl
LDTL								
LDTL	SD2056	chr2	1204859	SNTG2	c.C662T	p.S221F	krwdtISv	krwdtIFv
LDTL	SD1494	chr1	201190860	IGFN1	c.C10187T	p.A3396V	saldtlvqA	saldtlvqV
LDTL	CR04885	chr15	45895336	PLDN	c.A263T	p.E88V	vldtleqE	vldtleqV
LDTL	PR11217	chr2	228883477	SPHKAP	c.C2093T	p.S698L	hSseildtl	hLseildtl
LEEK								
LEEK	CR9699	chr10	61843365	ANK3	c.G1487A	p.G496E	evleGkpiy	evleEkpiy
LEEK	SD0346	chr1	17690111	PADI4	c.C1853T	p.S618F	cleekvcSI	cleekvcFI
LEEK	LSD0167	chr8	116599568	TRPS1	c.A2360G	p.D787G	kleekDgIk	kleekGgIk
LEES								
LEES	CR1509	chr18	61325797	SERPINB3	c.C419T	p.P140L	fanaPeesr	fanaLeesr
LEES	SD2056	chr11	66472841	SPTBN2	c.C1906T	p.R636W	rraRleesr	rraWleesr
LEES	CR06670	chr16	24826503	TNRC6A	c.C4708T	p.P1570S	frleesPfv	frleesSfv
LEES	PR4035	chr10	26822444	APBB1IP	c.C890T	p.S297F	Sileesfcg	Fileesfcg
LEKL								
LEKL	CR1509	chr11	120702563	GRIK4	c.C514T	p.L172F	Linleklr	Finleklr
LEKL	CR9699	chr10	96707646	CYP2C9	c.A592T	p.M198L	qfniMekl	qfniLekl
LEKL	PR4091	chr1	53544404	PODN	c.G1309A	p.E437K	fleElnsy	fleKlnsy
LEKL	PR4092	chr1	86905990	CLCA2	c.G1363A	p.E455K	saapnleEI	saapnleKI
LFFV								
LFFV	CR9699	chr4	39436053	KLB	c.C1049T	p.S350F	mrkkIFsvI	mrkkIFvI
LFFV	CR0095	chr19	52714697	PPP2R1A	c.C455T	p.S152F	glfSvocypr	glfFvocypr
LFFV	CR6126	chr11	56949669	LRRCS5	c.C302T	p.S101F	cssqrIFsv	cssqrIFv

도면19e

LFNI								
LFNI	SD0346	chr5	115323616	AQPEP	c.G1085A	p.S362N	dIfniSysl	dIfniNysl
LFNI	SD6336	chr17	40639291	ATP6VDA1	c.G929T	p.C310F	tInICnIdv	tInIFnIdv
LFNI	PR11217	chr8	39645760	ADAM2	c.C653T	p.S218L	vSfnItiil	vLfnItiil
LGST								
LGST	CR9699	chr11	89896757	NAALAD2	c.G1250A	p.G417E	fGlgstew	fElgstew
LGST	SD2056	chr8	110504194	PXHD1L1	c.A10207G	p.S3403G	nrkdISstl	nrkdIGstl
LGST	LSD2057	chr7	142749763	OR6V1	c.C326T	p.S109F	slgstSfli	slgstFfli
LGST	PR4092	chr11	123909399	OR10G7	c.C310T	p.H104Y	Hflgstecf	Yflgstecf
LLPK								
LLPK	CR9699	chr9	27197325	TEK	c.C1637T	p.P546L	PrgInlPpk	LrgInlPpk
LLPK	SD2056	chr1	220298644	IARS2	c.C1706T	p.P569L	lPpeqlPpk	lLpeqlPpk
LLPK	LSD4744	chr12	124821593	NCOR2	c.C5821T	p.R1941W	lPkeapFv	lPkeapWv
LLPK	PR11217	chr3	33106995	GLB1	c.C422T	p.P141L	vllPkmkPl	vllPkmkLl
LLRI								
LLRI	SD0346	chr11	63137755	SLC22A9	c.C227T	p.S76F	aIrlrISipl	aIrlrIFipl
LLRI	CR9306	chr19	8321888	CERS4	c.C668T	p.S223F	SysanlIri	FysanlIri
LLRI	CR6161	chr20	25398764	GINS1	c.G263A	p.R88K	lIrlrIalrw	lIrlrIalrw
LLSE								
LLSE	CR4880	chr16	84522897	KIAA1609	c.C516G	p.D172E	aaqlISDmk	aaqlISEmk
LLSE	CR4880	chr4	55956220	KOR	c.G3095A	p.R1032Q	aQnIlIsek	aQnIlIsek
LLSE	CR0095	chr20	2636301	NOP56	c.C818T	p.P273L	rvvSlseyr	rvvLlseyr
LLSP								
LLSP	CR3665	chr19	30935897	ZNF536	c.G1428A	p.M476i	kllspISSM	kllspISSl
LLSP	CR9306	chr17	62049773	SCN4A	c.C331T	p.L111F	Lyllspfvsv	Fyllspfvsv
LLSP	PR11217	chr14	95572107	DICER1	c.A3001T	p.T1001S	rInIlTprh	rInIlSPrh
LMPR								
LMPR	CR1509	chr22	46761515	CELSR1	c.C8372T	p.S2791F	epdaSlmpr	epdaFlmpr
LMPR	SD1494	chr8	2824146	CSMD1	c.A0046C	p.T3016P	gImTehcta	gImTPhcta
LMPR	CR4880	chr19	9068409	MUC16	c.C19037T	p.S6346L	tSmpRSSam	tLmpRSSam
LRFL								
LRFL	CR9699	chr11	111796877	C11orf52	c.C326T	p.P109L	lrlFqatpr	lrlLqatpr
LRFL	CR4880	chr4	46995366	GABRA4	c.C76A	p.L26M	fallrlfcl	fallrlfclM
LRFL	PR4091	chr9	27949714	LINGO2	c.G956A	p.G319E	hsfqGlrfl	hsfqEIrfl
LRPT								
LRPT	SD0346	chr6	158923106	TULP4	c.C2411T	p.A804V	kAlrptpqI	kVlrptpqI
LRPT	SD1494	chr1	152733398	KPRP	c.G1334A	p.R445Q	alrptpRpv	alrptpQpv
LRPT	PR4077	chr2	70917932	ADD2	c.G835A	p.G279R	lGptckilv	lRptckilv
LSFA								
LSFA	CR9699	chr5	178392595	ZNF454	c.C1190T	p.S397L	frdnSsfar	frdnLsfar
LSFA	SD0346	chr10	21962359	MLLT10	c.A1132G	p.T378A	fIsfTdsdl	fIsfAdsdI
LSFA	LSD4744	chr5	178392595	ZNF454	c.C1190T	p.S397L	Ssfarhrki	Lsfarhrki
LSVL								
LSVL	SD0346	chr11	123676589	OR6M1	c.C469T	p.P157S	fIsvlFPti	fIsvlFSti
LSVL	SD1494	chr19	8320744	CERS4	c.G449A	p.G150D	fvgGlsvly	fvgDisvly
LSVL	PR11217	chrX	151900131	MAGEA12	c.G670A	p.E224K	kiweElsvl	kiweKlsvl
LSVL	PR4092	chr2	135199369	MGAT5	c.C1910T	p.A637V	vmwppIsAl	vmwppIsVl

도면19f

LTAT								
LTAT	CR1509	chr16	396856	AXIN1	c.C170T	p.S57L	etStatpr	etLtatpr
LTAT	CR4880	chr2	228883099	SPHKAP	c.C2471T	p.S824L	sStattssk	sltattssk
LTAT	CR04885	chr10	20432254	PLXDC2	c.G572A	p.R191Q	Rmitatqyi	Qmitatqyi
LTAT	PR4035	chr15	91312735	BLM	c.C2474T	p.P825L	Pvmaltata	Lvmaltata
LVAf								
LVAf	CR1509	chr9	140943746	CACNA1B	c.C3689T	p.A1230V	vvsgAlvaf	vvsgVlvaf
LVAf	CR9306	chr20	8609038	PLCB1	c.C344T	p.S115F	iShinlvaf	iFhinlvaf
LVAf	LSD3484	chr8	139164989	FAM135B	c.G1729A	p.E577K	lvafnaqhE	lvafnaqhK
LVCF								
LVCF	CR9699	chr1	235316029	RBM34	c.C649T	p.R217C	vrfRslvcf	vrfCslvcf
LVCF	SD2056	chr3	193182748	ATP13A4	c.A1442G	p.N481S	qINlvcfdk	qSlvcfdk
LVCF	SD1494	chr4	110447532	SEC24B	c.C2942T	p.A981V	slvcfqtAl	slvcfqtVl
LVV								
LVV	SD2056	chr1	248004462	OR11L1	c.C737T	p.A246V	hIAvvtlyy	hIVvvtlyy
LVV	SD1494	chr21	33689013	URB1	c.C6398T	p.P2133L	hilphVvv	hilphLvv
LVV	PR11217	chr19	49926533	PTH2	c.C64G	p.L22V	llLvvpwgv	llVvvpwgv
MGLA								
MGLA	SD0346	chr2	15768938	DDX1	c.C1850T	p.S617F	rmglaISiv	rmglaIFlv
MGLA	SD6336	chr14	73418535	DCAF4	c.C575T	p.P192L	clmglaetP	clmglaetL
MGLA	LSD3484	chr11	65779543	CST6	c.C28A	p.L10M	lplaLglal	lplaMglal
NILL								
NILL	CR4880	chr4	55956220	KDR	c.G3095A	p.R1032Q	aRnillsek	aQnillsek
NILL	CR9306	chr2	69759293	AAK1	c.T536C	p.V179A	Venillhdr	Aenillhdr
NILL	CR9306	chr2	148657367	ACVR2A	c.C428T	p.S143F	yynillySl	yynillyFl
NILL	PR11217	chr20	6065834	FERMT1	c.C1472T	p.S491L	vinilSlr	vinilLlr
NKSF								
NKSF	CR9699	chr2	168106685	XIRP2	c.C8117T	p.S2706F	itqnksffS	itqnksffF
NKSF	SD1494	chr21	47697629	MCM3AP	c.C1670T	p.S557F	slInksSpv	slInksFpv
NKSF	CR0667U	chr2	160676423	LY75-CD302	c.C3967I	p.L1323F	ityrnksLm	ityrnksFm
NVTS								
NVTS	SD0346	chr17	4836677	GP1BA	c.G778A	p.A260T	amtsnvAsv	amtsnvTsv
NVTS	SD1494	chr7	141478878	TAS2R4	c.C590T	p.S197F	finvtsaS	finvtsaF
NVTS	CR4880	chr1	227921252	JMJD4	c.G823A	p.D275N	lpyDvtspa	lpyNvtspa
PGST								
PGST	CR4880	chr20	61528271	DIDO1	c.G1666A	p.A556T	ktappgsAv	ktappgsTv
PGST	CR9306	chr17	48166555	ITGA3	c.C3127A	p.P1043T	ryPppgstl	ryTppgstl
PGST	PR4092	chr5	101794186	SLCO6A1	c.G1031A	p.R344Q	nnmpgstRl	nnmpgstQl
PLAG								
PLAG	SD1494	chr11	66189614	NPAS4	c.G199A	p.G67R	tplagptGl	tplagptRl
PLAG	CR4880	chr20	464670	C5NK2A1	c.C703T	p.P235S	gplagsPvl	gplagsSvl
PLAG	PR4035	chr1	8419972	RERE	c.C3470T	p.S1157F	fmplagSkI	fmplagFkI
PLLK								
PLLK	CR1509	chr11	8953807	C11orf16	c.G49A	p.V17M	mplikycv	mplikycM
PLLK	CR4880	chr1	6279370	RNF207	c.G1808C	p.G603A	Gbeepllk	Alseepllk
PLLK	CR4880	chr20	58559795	CDH26	c.G643A	p.E215K	lsqcpllkE	lsqcpllkK
PPGP								

도면19g

PPGP	SD0346	chr1	103461577	COL11A1	c.C2299G	p.P767A	gppgpgPi	gppgpgAi
PPGP	CR0095	chr19	41133045	LTBP4	c.C4150T	p.P1384S	Pvppppgpf	Svppppgpf
PPGP	PR4092	chr11	67267634	PITPNM1	c.C899T	p.S300F	eappgpdaS	eappgodaf
PPSY								
PPSY	SD1494	chr11	60482834	MS4A8B	c.G700A	p.E234K	Epvtspssy	Kpvtspssy
PPSY	SD6336	chr19	40151075	LGALS16	c.G344A	p.R115Q	fvhRippsy	fvhQippsy
PPSY	CR04885	chr12	57181053	HSD17B6	c.T881C	p.L294P	fflipLsyI	fflipPsyI
PSLL								
PSLL	SD1494	chr2	239033956	ESPNL	c.C1033T	p.P345S	fpppPilat	foopSilat
PSLL	CR9306	chr12	48919977	OR8S1	c.C563T	p.S188F	empSilolS	empSilplf
PSLL	PR4092	chr3	126291205	TXNRD3NB	c.C182T	p.P61L	fgoqfPspI	fgoqfPslI
PVFF								
PVFF	SD1494	chr13	38266339	TRPC4	c.C1031T	p.S344F	glfpvfvSv	glfpvfvFv
PVFF	CR9306	chr2	30966427	CAPN13	c.C1267T	p.P423S	fPpvfssf	fSpvfssf
PVFF	LSD3484	chr8	69058575	PREX2	c.C4219T	p.L1407F	hpvLfaqaI	hpvFfaqaI
PVTS								
PVTS	CR1509	chr3	195510707	MUC4	c.T7744C	p.S2582P	lpvtsTssa	lpvtsPssa
PVTS	SD0346	chr6	39311572	KIF6	c.T2341A	p.S781T	ipkrpvSsi	ipkrpvTsi
PVTS	SD1494	chr11	60482834	MS4A8B	c.G700A	p.E234K	Epvtspssy	Kpvtspssy
RILK								
RILK	CR9699	chr19	8131060	FBN3	c.G8173A	p.E2725K	graerilEI	graerilKI
RILK	SD1494	chr20	47991189	KCNB1	c.G908A	p.R303Q	mRilrilKI	mQilrilKI
RILK	PR11217	chr2	40656427	SLC8A1	c.G994A	p.E332K	rilkElkqk	rilkKlkqk
RLIE								
RLIE	SD1494	chr2	179584548	TTN	c.A19939C	p.I6647L	rliEkepM	rLiekepM
RLIE	CR4880	chr9	79321681	PRUNE2	c.G5509A	p.G1837R	eRliespf	eRliespf
RLIE	LSD4744	chr1	207639988	CR2	c.G176A	p.G59E	rlieGekslI	rlieEekslI
RPPS								
RPPS	SD0346	chrX	19568102	SH3KBP1	c.C1373T	p.S458F	grrppsqSi	grrppsqFi
RPPS	CR9306	chr10	123969975	TACC2	c.C269T	p.P90L	Pfrppshsf	Lfrppshsf
RPPS	PR4077	chr11	56258054	OR5M8	c.G793A	p.E265K	lrppskEsv	lrppskKsv
RRRP								
RRRP	CR9699	chr11	92623974	FAT3	c.C13369T	p.H4457Y	rrrpqfIps	rrrpqfYps
RRRP	SD0346	chr2	202899974	FZD7	c.G604A	p.G202R	grRrpafpf	grRrpafpf
RRRP	LSD4744	chr1	152484264	LCESA	c.C254T	p.S85F	slrrrpqsS	slrrrpqsF
RRRP	CR04885	chr16	28936429	RABEP2	c.G56A	p.G19E	rrrrpGaal	rrrrpEaal
RSQR								
RSQR	CR9699	chr16	3078222	CCDC64B	c.A1412G	p.E471G	lrsqrqEI	lrsqrqGI
RSQR	CR4880	chr15	71535130	THSD4	c.G607A	p.G203R	srhsrsqGa	srhsrsqRa
RSQR	LSD0167	chr6	94066492	EPHA7	c.G1267A	p.D423N	sDlrsqrI	sNlrsqrI
RTFS								
RTFS	CR9699	chr11	118243875	UBE4A	c.C796T	p.P266S	eevrtfPev	eevrtfSev
RTFS	SD1494	chr21	45924705	TSPEAR	c.C1814T	p.S605F	Sfdgrtfsv	Ffdgrtfsv
RTFS	PR4092	chr20	35675503	RBL1	c.C1558T	p.P520S	rtfPwiiev	rtfSwiiev
RYLL								
RYLL	CR9699	chr14	31952774	GPR33	c.C398T	p.P133L	rylltlhPv	rylltlhLv
RYLL	CR9306	chr1	9100180	SLC2A5	c.C640T	p.P214S	PespryllI	SespryllI

도면19h

RYLL	CR9306	chr17	73658885	RECQL5	c.C445T	p.H149Y	rHllsylvv	rYllsylvv
RYLL	PR4092	chr4	8229546	SH3TC1	c.T2125C	p.C709R	wlscCylll	wlscRylll
SESP								
SESP	SD1494	chr2	74275277	TET3	c.C1828T	p.P610S	lpaPespfa	lpaSespfa
SESP	CR9306	chr1	9100180	SLC2A5	c.C640T	p.P214S	Pesprylll	Sesprylll
SESP	CR06670	chr3	184039531	EIF4G1	c.C898T	p.P300S	cPsespvpl	cSsespvpl
SIFL								
SIFL	SD0346	chr1	158326293	CD1E	c.T745A	p.Y249N	mrggYsifl	mrggNsifl
SIFL	CR4880	chr15	79586810	ANKRD34C	c.C1184T	p.S395F	nsiSlesgk	nsiFlesgk
SIFL	CR06670	chr1	53542960	PODN	c.A767T	p.N256I	lssNflrhv	lsslflrhv
SIFL	PR4091	chr16	75563904	CHST5	c.G379A	p.D127N	siflcdmDv	siflcdmNv
SLGF								
SLGF	CR9699	chr1	210522381	HHAT	c.C62T	p.S21F	slghfySf	slghfyFf
SLGF	CR9306	chr1	210522381	HHAT	c.C62T	p.S21F	slghfySf	slghfyFf
SLGF	CR6126	chr13	103703659	SLC10A2	c.G709A	p.G237S	aGyslglfll	aSyslglfll
SLRF								
SLRF	CR1509	chr4	153691936	TIGD4	c.C221T	p.P74L	eslrfdPkr	eslrfdLkr
SLRF	CR1509	chr4	153691937	TIGD4	c.C220T	p.P74S	eslrfdPkr	eslrfdSkr
SLRF	SD1494	chr12	10962383	TAS2R9	c.T292C	p.W98R	fannsslWf	fannsslRf
SLSV								
SLSV	CR9699	chr8	69031678	PREX2	c.C3433T	p.P1145S	delPlsvri	delSlsvri
SLSV	SD1494	chr10	25887245	GPR158	c.C2690T	p.S897L	Smlqkslsv	Lmlqkslsv
SLSV	CR6126	chr14	44975064	FSCB	c.C1127T	p.P376L	aeksPsvl	aeksLsvl
SLSV	CR6161	chr12	7528442	CD163L1	c.G2540A	p.G847E	islsvGdhf	islsvEdhf
SLSV	CR04885	chr14	64408423	SYNE2	c.C152T	p.P51L	arhtsPsvi	arhtsLsvi
SLVC								
SLVC	CR9699	chr1	235316029	RBM34	c.C649T	p.R217C	vrfRslvcf	vrfCslvcf
SLVC	SD2056	chr3	193182748	ATP13A4	c.A1442G	p.N481S	qINlvcfdk	qISlvcfdk
SLVC	SD1494	chr4	110447532	SEC24B	c.C2942T	p.A981V	slvcqtAl	slvcqtVl
SLYL								
SLYL	CR9699	chr2	178095680	NFE2L2	c.C1582T	p.H528Y	gendkslHl	gendkslYl
SLYL	CR9306	chr3	62180758	PTPRG	c.C1241T	p.S414L	vSpdslylf	vLpdslylf
SLYL	PR4035	chr4	125600025	ANKRD50	c.C11T	p.P4L	Pqqslylv	Lqqslylv
SMSS								
SMSS	CR9699	chr12	57431379	MYO1A	c.C2008A	p.L670I	gclsmssgE	gclsmssgl
SMSS	SD2056	chr6	105563561	BVES	c.C958T	p.H320Y	gtssmsslH	gtssmsslY
SMSS	PR4035	chr2	182766586	SSFAZ	c.G806A	p.G269E	qriGsmssv	qriEmssv
SPRS								
SPRS	SD0346	chr1	234743424	IRF2BP2	c.A1175G	p.H392R	spHsnrttp	spRsnrttp
SPRS	SD0346	chr2	60695941	BCL11A	c.C413T	p.S138F	glSsprsah	glFsprsah
SPRS	CR4880	chr19	55944849	SHISA7	c.C1291T	p.P431S	Pprspalpp	Sprspalpp
SPRS	CR9306	chr1	236368453	GPR137B	c.G994A	p.G332R	Gfsprsyff	Rfsprsyff
SPRS	LSD4744	chr7	150027875	C7orf29	c.G382A	p.G128S	spIqsprGl	spIqsprSl
SPRS	CR04885	chr1	38018280	SNIP1	c.G293A	p.R98Q	sprskmRs	sprskrnQs
SPSA								
SPSA	SD0346	chr4	100340221	ADH7	c.C943T	p.P315S	vvgvPpsak	vvgvSpsak
SPSA	CR4880	chr2	29294070	C2orf71	c.C3058A	p.Q1020K	rpaQpspsa	rpaKpspsa

도면19i

SPSA	LSD00167	chr12	3129847	TEAD4	c.G502A	p.A168T	apspsappA	apspsappT
SPSA	LSD3484	chr13	75886912	TBC1D4	c.C2345T	p.S782F	Spmnkpsa	Fpmnkpsa
SPSA	PR4035	chr19	5832235	FUT6	c.A344G	p.N115S	vmyNpsaqI	vmySpsaqI
SST								
SST	SD0346	chr17	61607835	KCNH6	c.G607A	p.E203K	hrsssttEi	hrsssttKi
SST	CR4880	chr19	9063678	MUC16	c.A23768C	p.D7923A	IDtssttsI	IAtssttsI
SST	LSD4691	16	22358405	CDR2	c.1246C>T	p.P416S	ssPtttpey	ssSttpey
SST	PR11217	chr11	61026248	VWCE	c.C2767T	p.P923S	rvisPttsr	rvisSttsr
STLA								
STLA	CR4880	chr19	9066259	MUC16	c.A21187G	p.T7063A	stIqrfph	stIAqrfph
STLA	CR9306	chr7	141635657	CLECSA	c.G302A	p.G101E	kGkstlai	kEkstlai
STLA	LSD4691	1	17265597	CROCC	c.1568T>A	p.L523Q	csdsstlaL	csdsstlaQ
STLA	CR04885	chr11	59210760	ORSA1	c.C119G	p.T40S	ylTtlawnI	ylStlawnI
STSf								
STSf	CR1509	chr8	1719731	CLN8	c.C511T	p.P171S	llemstPf	llemstSf
STSf	SD0346	chr19	9061746	MUC16	c.C25700T	p.S8567L	Spamtstsf	Lpamtstsf
STSf	SD1494	chr20	24646031	SYNDIG1	c.C668T	p.S223F	dihqastsS	dihqastsF
STSf	LSD3484	chr2	179615759	TTN	c.C11368T	p.P3790S	eseelPtsf	eseelStsf
STSf	CR04885	chr2	179616637	TTN	c.C10490T	p.S3497F	stsSwpeyf	stsFwpeyf
SVLY								
SVLY	CR9699	chr12	40668499	LRRK2	c.C1771T	p.H591Y	svlHtlqmy	svlYtlqmy
SVLY	SD1494	chr19	8320744	CERS4	c.G449A	p.G150D	fvGDisvly	fvGDisvly
SVLY	LSD3484	chr1	158517061	OR6Y1	c.G835A	p.V279I	kvVsvlytv	kvisvlytv
SVLY	CR04885	chr1	17550161	PADI1	c.C319G	p.R107G	algRsvlyI	algGsvlyI
SVLY	PR4077	chr9	21141329	IFNW1	c.C241T	p.H81Y	kahvmsvIH	kahvmsvIY
SVLY	PR4091	chr7	100086830	NYAP1	c.C1486T	p.H496Y	tekeisvIH	tekeisvIY
SVTF								
SVTF	CR9699	chr2	174230225	CDCA7	c.C940T	p.L314F	rrsrsvtL	rrsrsvtF
SVTF	SD1494	chr2	11725930	GREB1	c.G1058A	p.G353E	Gpasvtfpv	Epasvtfpv
SVTF	LSD4744	chr19	59022914	SLC27A5	c.G409A	p.G137R	Gpgagsvtf	Rpgagsvtf
SYSG								
SYSG	CR0095	chr10	124396799	DMBT1	c.C4642T	p.P1548S	Pysgcgtfk	Sysgcgtfk
SYSG	CR9306	chr5	170351515	RANBP17	c.C1429T	p.P477S	Pysgvtvdi	Sysgvtvdi
SYSG	CR6161	chr10	124396799	DMBT1	c.C6496T	p.P2166S	iPysgcgtf	iSysgcgtf
SYSG	CR6161	chr20	23064942	CD93	c.T1888G	p.W630G	naadsysWv	naadsysGv
TAAF								
TAAF	CR9699	chr9	94495705	ROR2	c.G636A	p.M212I	nritaftM	nritaftI
TAAF	SD1494	chr20	61528063	DIDO1	c.C1874T	p.S625F	apaaataaS	apaaataaF
TAAF	SD1494	chr3	11871244	TAMM41	c.C506T	p.P169L	vtaafimIP	vtaafimIL
TLKF								
TLKF	SD1494	chr15	86940677	AGBL1	c.G2317A	p.E773K	wvmkgtIEf	wvmkgtIKf
TLKF	CR4880	chr3	193081122	ATP13A5	c.C287A	p.S96Y	Stlkfpvsk	Ytlkfpvsk
TLKF	CR04885	chr4	170994369	AADAT	c.C572T	p.P191L	ntPkflytv	ntLkflytv
TQRL								
TQRL	CR1509	chr3	49662596	BSN	c.C413T	p.S138L	dsrtqrSgr	dsrtqrLgr
TQRL	SD0346	chr8	22332474	PPP3CC	c.C57A	p.S19R	vPfpptqrl	vRfpptqrl
TQRL	CR04885	chr3	44776017	ZNF501	c.C104T	p.S35L	kfftqrSsl	kfftqrLsl

도면19j

TSFK								
TSFK	CR1509	chr2	133541142	NCKAP5	c.C3242T	p.S1081F	eplemtsSk	eplemtsFk
TSFK	SD0346	chr10	26463019	MYO3A	c.G3826A	p.E1276K	laEnetsfk	laKnetsfk
TSFK	CR6126	chr6	38942156	DNAHR	c.C12685T	p.L4229F	itlqtsLk	itlqtsFk
TTSS								
TTSS	SD0346	chr19	9046526	MUC16	c.C35105A	p.S11702Y	pvSrttssf	pvYrttssf
TTSS	SD6336	chr3	195508070	MUC4	c.C10381A	p.P3461T	lpvtDtssa	lpvtTtssa
TTSS	CR4880	chr2	228883099	SPHKAP	c.C2471T	p.S824L	sStattssk	sLtattssk
TTSS	CR6126	chr1	247695581	OR2C3	c.T233G	p.I785	ttslvpqll	ttsVvpqll
TTSS	PR11217	chrX	154158785	F8	c.G3280A	p.E1094K	kttsknmE	kttsknmK
TTSS	SD6336	chr3	195508070	MUC4	c.C10381A	p.P3461T	lpvtDtssa	lpvtTtssa
TTTS	CR6161	chr6	56035512	COL21A1	c.T961A	p.L321I	lllftttsv	lllftttsv
TTTS	CR04885	chr6	45514911	RUNX2	c.G1369A	p.G457S	tttsnGstl	tttsnSstl
TTTS	PR11217	chr11	40136495	LRRC4C	c.C1348T	p.P450S	aatttPfsy	aattt5fsy
VAIC								
VAIC	CR9699	chr9	35957729	OR2S2	c.C367T	p.R123C	Ryvaicnpl	Cyvaicnpl
VAIC	SD1494	chr1	248756685	OR2T10	c.C385T	p.P129S	vaichPiry	vaichSiry
VAIC	CR9306	chr14	20389150	OR4K5	c.C385T	p.P129S	ryvaickPl	ryvaickSl
VAIC	LSD6819	chr11	4843021	OR51F2	c.C406T	p.R136C	fdRfvaicy	fdCfvaicy
VESV								
VESV	SD1494	chr12	13769447	GRIN2B	c.C1270T	p.P424S	vivesvdPl	vivesvdSl
VESV	CR9306	chr8	113812420	CSMD3	c.G1823A	p.G608E	desvGsvgf	desvEsvgf
VESV	LSD4744	chr4	106292020	PPA2	c.C644T	p.S215L	slvesvssS	slvesvssL
VGSi								
VGSi	SD1494	chr14	77917664	C14orf133	c.C209T	p.S70F	epvgslswS	epvgslswF
VGSi	CR0095	chrX	153035987	PLXNB3	c.C1969T	p.R657C	Racvgsiwr	Cacvgsiwr
VGSi	CR06670	chr12	29786178	TMTC1	c.C1030T	p.P344S	wqvgslPlv	wqvgslSlv
VLEP								
VLEP	CR1509	chr2	33759460	RASGRP3	c.C1154T	p.S385F	lvleprnSk	lvleprnFk
VLEP	SD1494	chr6	29342932	OR12D3	c.G133A	p.V45M	Vmvvlepql	Mmvvlepql
VLEP	LSD4744	chr2	62067423	FAM161A	c.C716T	p.P239L	tvPepfqmm	tvlepfqmm
VLLR								
VLLR	CR9699	chr11	106810262	GUCY1A2	c.G1130A	p.R377K	tfeRvlrl	tfeKvlrl
VLLR	CR4880	chr3	193081168	ATP13A5	c.G241A	p.E81K	tvllrttdE	tvllrttdK
VLLR	CR4880	chr8	87076354	P5KH2	c.C692T	p.P231L	iaPevllrk	iaLevllrk
VLLR	LSD4744	chr1	247921663	OR1C1	c.G46A	p.G16R	vllGlpssa	vllRlpssa
VLLR	LSD4744	chr20	58514589	PPP1R3D	c.C398T	p.S133L	lhvlsrlai	lhvllrlai
VTSV								
VTSV	SD0346	chr17	4836677	GP18A	c.G778A	p.A260T	amtsnvAsv	amtsnvTsv
VTSV	SD1494	chr14	61180493	SIX4	c.A1978T	p.N660Y	tvtsvsntN	tvtsvsntY
VTSV	CR04885	chr9	126794916	LHX2	c.C1151T	p.S384F	tvtsvltSv	tvtsvltFv

도면20a

<u>유전자명</u>	<u>평균 발현</u>
AADAT	111.43
AAK1	884.00
ACVR2A	257.69
ADAM2	0.00
ADD2	103.07
ADH7	35.97
AGBL1	104.73
ANK3	164.70
ANKRD34C	16.36
ANKRD50	1301.51
ANLN	1316.31
APBB1IP	369.96
APOB	45.58
AQPEP	335.50
ARHGAP6	142.42
ARID5B	1790.27
ATP13A4	68.88
ATP13A5	48.97
ATP6V0A1	3337.35
AXIN1	1121.68
BCL11A	128.48
BLM	317.51
BSN	71.81
BVES	310.79
C10orf111	11.84
C11orf16	0.00
C11orf52	30.42
C14orf133	588.74
C14orf169	520.01
C22orf42	0.00
C2orf71	24.45
C7orf29	168.21
CACNA1B	80.52
CAPN13	29.03
CASP10	209.01
CCDC64B	145.70
CD163L1	112.19
CD1E	43.83

도면20b

CD93	1064.01
CDC23	768.52
CDCA7	336.40
CDH26	23.52
CDR2	545.50
CELF4	40.86
CELSR1	1394.02
CERS4	882.04
CHST5	18.71
CLCA2	911.37
CLEC5A	71.69
CLN8	473.46
COL11A1	1821.15
COL21A1	40.50
CPO	15.23
CPT1C	133.77
CR2	1144.47
CROCC	672.58
CSMD1	322.88
CSMD3	101.10
CSNK2A1	1555.32
CST6	715.66
CXorf23	133.04
CYP2C9	0.00
DCAF4	374.38
DDX1	2462.15
DICER1	1233.93
DIDO1	1942.29
DMBT1	197.41
DMGDH	56.59
DNAH8	37.79
EGFLAM	208.77
EHD2	1826.37
EIF4G1	11246.04
EMR3	15.78
EPHA7	162.78
ESPNL	55.43
EVX1	26.22
F8	262.78
FAM135B	167.90
FAM161A	178.10
FAM3C	1595.78
FAM48B1	0.00
FASN	13421.22
FAT3	156.77
FBF1	204.96
FBN3	475.81

도면20c

FERMT1	162.99
FLT3	43.27
FRAS1	338.32
FSCB	0.00
FSD2	0.00
FUT6	30.16
FZD7	1017.65
GABRA4	135.53
GBX2	44.73
GIN51	381.96
GLB1	1643.12
GLOD4	1371.07
GLRA2	178.97
GLTSCR1	379.81
GP1BA	125.30
GPBAR1	30.70
GPR137B	2631.83
GPR158	261.25
GPR33	0.00
GREB1	1863.30
GRIA3	41.99
GRIK1	169.56
GRIK4	54.25
GRIN2B	33.82
GUCY1A2	38.30
HHAT	330.03
HSD17B6	26.93
IARS2	3896.80
IFNW1	0.00
IGFN1	100.98
IGSF10	53.49
INCENP	1142.15
IRAK3	206.35
IRF2BP2	3241.75
ITGA3	8376.46
ITGB3	3026.49
JAKMIP3	24.67
JMJD4	702.69
KANK3	83.94
KCNB1	37.24
KCNH6	0.00
KCNT2	41.36
KDR	625.82
KEL	77.69
KIAA1109	1136.49
KIAA1609	407.46
KIAA1841	139.85

도면20d

KIF6	142.75
KLB	27.25
KPRP	1938.99
LCE5A	74.63
LGALS16	0.00
LHX2	121.89
LINGO2	69.01
LPP	219.05
LRRC4C	42.26
LRRC55	51.73
LRRK2	407.38
LTBP4	1753.76
LY75-CD302	0.00
MAGEA12	821.95
MAGEC3	50.55
MCM3AP	2533.18
MGAT5	504.17
MLLT10	562.96
MS4A8B	194.98
MST4	167.95
MUC16	68.38
MUC4	53.37
MUM1L1	216.16
MYH6	23.28
MYO1A	18.51
MYO3A	85.80
NAALAD2	57.31
NCKAP1	3490.43
NCKAP5	165.96
NCKAP5L	1401.73
NCOR2	5198.49
NFE2L2	2775.35
NOP56	3568.72
NPAS4	0.00
NRAP	60.56
NUP214	2006.26
NYAP1	55.52
OBSCN	388.46
OR10G7	0.00
OR11G2	0.00
OR11L1	0.00
OR12D3	0.00
OR1C1	0.00
OR2C3	86.18
OR2S2	0.00
OR2T10	0.00
OR4K5	0.00

도면20e

OR51F2	0.00
OR5A1	0.00
OR5B2	0.00
OR5M8	33.98
OR6C1	0.00
OR6M1	0.00
OR6V1	0.00
OR6Y1	0.00
OR8S1	40.63
OVCH1	15.99
PADI1	59.14
PADI4	29.03
PARP14	2304.96
PCDH15	72.32
PITPNM1	968.15
PKHD1L1	122.73
PLCB1	225.64
PLDN	1467.10
PLXDC2	200.02
PLXNB3	1684.27
PODN	358.43
PPA2	734.41
PPP1R3D	311.16
PPP2R1A	7106.96
PPP3CC	404.09
PREX2	39.11
PRUNE2	796.48
PSKH2	0.00
PTH2	0.00
PTPN13	1014.73
PTPRG	1140.13
RABEP2	516.11
RANBP17	150.79
RASGRP3	276.12
RBL1	276.87
RBM34	727.77
RECQL5	704.21
RERE	3243.22
RNF17	231.35
RNF207	148.02
ROR2	122.56
RP1	68.86
RUNX2	269.40
SCN10A	21.81
SCN4A	34.67
SCPEP1	1760.51
SEC24B	972.42

도면20f

SERPINA11	36.31
SERPINB3	1423.56
SH3KBP1	2460.86
SH3TC1	812.89
SHISA7	35.45
SIX4	68.59
SLC10A2	0.00
SLC22A9	21.60
SLC27A5	139.95
SLC2A5	230.84
SLC35D3	17.36
SLC8A1	169.62
SLCO1C1	55.93
SLCO6A1	26.11
SLITRK1	139.93
SMARCA4	4755.57
SNIP1	288.13
SNTG2	0.00
SPHKAP	112.68
SPTBN2	884.10
SSFA2	3427.29
SWI5	411.83
SYNDIG1	43.79
SYNE2	2231.28
TACC2	385.20
TAMM41	180.46
TAS2R4	10.94
TAS2R9	0.00
TBC1D23	738.15
TBC1D4	1742.64
TBC1D8B	176.52
TCN1	784.20
TDRD5	52.31
TEAD4	477.70
TEK	112.25
TEI3	615.54
THOC2	1269.42
THSD4	129.76
TIGD4	25.48
TMED1	791.99
TMEM181	1171.25
TMEM57	701.28
TMPPE	59.09
TMTC1	483.47
TNRC6A	1075.38
TRPC4	37.93
TRPS1	336.45

도면20g

TSGA10IP	46.11
TSPEAR	39.10
TTN	149.00
TULP4	1299.44
TXNRD3NB	186.51
UBE4A	1558.99
UBN2	512.76
URB1	1812.42
VWCE	36.54
VWDE	48.84
WDR7	543.47
WDR78	45.53
WEE2	0.00
WRAP53	335.35
XIRP2	102.84
ZDHHC22	52.66
ZNF280D	489.78
ZNF335	661.91
ZNF454	32.23
ZNF501	66.30
ZNF536	226.14
ZNF746	674.59

도면21

환자 ID	샘플 부위	최대 치수 (cm)	생검 유형
CR1509	둔부 전이	2.5	절제
CR9306	부리돌기 전이	4.7	절제
CR0095	사타구니 전이	0.8	절제
CR4880	사타구니 전이	0.6	절제
CR7623	비-반응 부신 전이	1	절제
CR3665	유방 전이	21x16	절제
CR9699	문맥 림프절 전이	기록되지 않음	절제
SD0346	거드랑 연조직 전이	5	전절제
SD6336	둔부 전이	기록되지 않음	절제
SD1494	두덩 전이	2.1	절제
SD2056	폐 전이	1.5	절제
SD2051	사타구니 림프절 전이	0.5 내지 3	절제
SD5038	상배부 전이	6.5	전절제
SD5934	복부 중앙 결절	4.5	전절제
SD5118	팔꿈치 전이	3	전절제
SD6494	소장 전이	10	절제
SD7357	피부 및 유방 전이	12	절제
NR3156	둔부 전이	1.4mm	전절제
NR5784	거드랑 림프절	2	절제
NR8727	거드랑 림프절	0.2 내지 2.2	절제
NR4949	두덩 전이	1.2	절제
NR1867	사타구니 림프절	0.3 내지 4	절제
NR3549	살고랑 림프절	3.2	전절제
NR9341	피부 결절	1.2	절제
NR4810	소장 전이	4.5x3.5x3	절제
LSD2057	좌측 두덩 뇌 전이	0.5x0.3x0.1	전절제
LSDNR9298	림프절 전이	2.7x2.7	전절제
LSD6819	피부 결절	0.6	전절제
LSDNR3086	비-반응 피부 전이	1.6x1.5x1.1	전절제
CR6161	좌측 거드랑이 림프절	2.6x2x1.5	전절제
NR6689	좌측 측두 뇌 전이	1.8x1.5x0.5	전절제
NR2137	우측 후두 뇌	2x1.3x0.3	전절제
NR6721	우측 흉벽 결절 전이	2.2x2x0.5	전절제
NR8815	앞 흉부, 피부 전이	3.3x2.5	전절제
NR9445	복부 결절	0.6x0.3x0.3	전절제
NR6842	우측 거드랑 림프절 전이	0.2 내지 2.5	전절제
NR9765	좌측 살고랑 림프절	0.2 내지 3	전절제
CR22640	폐 전이	1.1	절제
PRO3803	아래 팔 전이	0.6	편치
CR06670	좌측 넓적다리 전이	1.4	전절제
PR12117	목 림프절	1	전절제
CR04885	두피 전이	0.5	면도
PR4046	림프절	자료 없음	전절제
PR4092	림프절	자료 없음	절제
PR4091	피부 전이	자료 없음	전절제
NR4018	피부 전이	자료 없음	전절제
PR4077	자료 없음	자료 없음	바늘
NR4083	자료 없음	자료 없음	바늘
PR4035	연조직 전이	자료 없음	전절제
CRNR2472	비-반응 비장 전이	2.8x2.7x2.2	전절제
CRNR4941	비-반응 살고랑 전이	3.1x1.1x1.1	전절제
LSD4691	척추 전이	4.1x2.6x0.6	전절제
LSD4744	자료 없음	자료 없음	자료 없음
LSD0167	소장 흑색종	3.5x3x1.5	전절제
NR4631	총추신경계 전이	3.3x1.7x0.8	전절제
NR4045	우측 팔꿈치 전이	0.5x0.4x0.4	편치
CR6126	팔꿈치 전이	1x0.9	전절제
CRNR0244	소장 비-반응 전이	4x3x1.5	전절제
LSD3484	림프절 전이	0.5 내지 3.5	전절제
LSDNR1120	좌측 거드랑 림프절 바리	2.7x2.5x2	전절제
LSDNR1650	치골 비-반응 전이	3.5x3x1.8	전절제
NR9449	소장 절제	0.9 내지 11	전절제
NR9521	좌측 팔 흑색종	0.5 내지 5.7	전절제
NR9705	피부/흉벽 전이	9.2x7.5x7	전절제

서열 목록

- <110> MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER
- <120> DETERMINANTS OF CANCER RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY
- <130> 2003080-0788
- <140> PCT/US2014/072125
- <141> 2014-12-23
- <150> 62/072,893
- <151> 2014-10-30
- <150> 62/066,034

<151> 2014-10-20
<150> 61/923,183
<151> 2014-01-02
<160> 1406
<170> KoPatentIn 3.0
<210> 1
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1

Ala Ala Arg Ala

1
<210> 2
<211> 4
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 2

Ala Leu Leu Asn

1
<210> 3
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 3

Ala Leu Ser Val

1
<210> 4
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4

Ala Val Leu Ser

1
<210> 5
<211> 4

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5

Asp Ser Ser Glu

1

<210> 6

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Glu Ala Asp Leu

1

<210> 7

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Lys Glu Glu Phe

1

<210> 8

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Leu Glu Arg Glu

1

<210> 9

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Leu Ser Leu Ala

1

<210> 10

<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 10

Leu Ser Ser Val

1
<210> 11
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Pro Asn Ser Ser

1
<210> 12
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 12

Ser Leu Gly Leu

1
<210> 13
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 13

Ser Ser Gly Leu

1
<210> 14
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 14

Ser Ser Val Leu

1

<210> 15
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 15
Glu Lys Leu Ser
1

<210> 16
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 16
Phe Leu Gly Ser
1

<210> 17
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 17
Phe Ser Leu Asn
1

<210> 18
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 18
Lys Lys Ile Leu
1

<210> 19
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 19
Leu Ser Leu Leu

1
<210> 20
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20
Leu Thr Ala Thr

1
<210> 21
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21
Gln Leu Pro Pro

1
<210> 22
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22
Ser Ala Ser Ala

1
<210> 23
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23
Ser Ser Ala Phe

1
<210> 24
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Val Leu Ser Ser

1

<210> 25

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Asp Lys Ser Leu

1

<210> 26

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Glu Val Leu Leu

1

<210> 27

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Leu Ala Pro Glu

1

<210> 28

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Leu Lys Glu Leu

1

<210> 29

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Leu Leu Phe Leu

1

<210> 30

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Leu Leu Gln Leu

1

<210> 31

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Leu Pro Pro Leu

1

<210> 32

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Leu Ser Pro Gly

1

<210> 33

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Pro Pro Leu Leu

1

<210> 34

<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 34

Arg Gly Ser Ser

1
<210> 35
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 35

Ser Pro Pro Pro

1
<210> 36
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 36

Ser Pro Ser Ser

1
<210> 37
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 37

Ser Ser Leu Glu

1
<210> 38
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

Ser Ser Arg Ser

1

<210> 39
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 39

Val Ala Ala Leu

1
<210> 40
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 40

Glu Glu Glu Glu

1
<210> 41
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 41

Leu Ala Ala Leu

1
<210> 42
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 42

Leu Gly Ser Leu

1
<210> 43
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 43

Leu Lys Lys Lys

1
<210> 44
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 44
Leu Leu Leu Leu

1
<210> 45
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 45
Leu Leu Leu Val

1
<210> 46
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 46
Leu Leu Ser Leu

1
<210> 47
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47
Leu Pro Pro Pro

1
<210> 48
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 48

Leu Ser Ser Leu

1

<210> 49

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Ser Ser Leu Ala

1

<210> 50

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Val Thr Lys Glu

1

<210> 51

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Glu Leu Glu Glu

1

<210> 52

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Lys Ile Lys Ala

1

<210> 53

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53
Lys Ile Leu Ser

1

<210> 54
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 54

Lys Leu Gly Ile

1

<210> 55
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 55

Lys Leu Pro Ala

1

<210> 56
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Leu Ser Lys Ala

1

<210> 57
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 57

Pro Pro Ser Gln

1

<210> 58
<211> 4
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Gln Lys Leu Gly

1

<210> 59

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Ser Leu Leu Ala

1

<210> 60

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Val Ser Phe Val

1

<210> 61

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Glu Asp Leu Leu

1

<210> 62

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Glu Ile Leu Glu

1

<210> 63

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Leu Glu Asn Phe

1

<210> 64

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Val Leu Glu Glu

1

<210> 65

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Gly Pro Ser Pro

1

<210> 66

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Gly Ser Phe Ser

1

<210> 67

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Leu Phe Gly Asn

1

<210> 68

<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 68

Leu Lys Lys Arg

1
<210> 69
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 69

Pro Phe Leu Pro

1

<210> 70
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 70

Pro Pro Pro Pro

1
<210> 71
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 71

Arg Lys Leu Ser

1
<210> 72
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 72

Leu Ser Leu Ser

1

<210> 73
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 73
 Arg Thr Ala Ala Arg Ala Val Ser Pro
 1 5

<210> 74

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 74

Gln Gly Ala Ala Arg Ala Arg Val Leu
 1 5

<210> 75

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 75

Glu Glu Ala Ala Arg Ala Val Asp Asp
 1 5

<210> 76

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 76

Arg Leu Val Ala Leu Leu Asn His Ile
 1 5

<210> 77

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 77

Ser Leu Ser Ala Leu Leu Asn Ile Phe

1 5
 <210> 78
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 78

Ala Leu Leu Asn Leu Ser Ser Arg Cys

1 5
 <210> 79
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 79

Val Pro Ala Leu Ser Val Ile Thr Asp

1 5
 <210> 80
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 80

Ala Leu Ser Val Ser Gly Lys Arg Glu

1 5
 <210> 81
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 81

Ser Gln Gln Tyr Gln Ala Leu Ser Val

1 5
 <210> 82
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 82
 Leu Ala Val Leu Ser Ser Leu Phe Leu
 1 5

<210> 83
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 83

Ser Arg Ala Val Leu Ser Ser Phe Ser
 1 5

<210> 84

 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 84

Asn Thr Ser Ala Val Leu Ser Gln Ser
 1 5

<210> 85
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 85

Ala Val Leu Ser Leu Pro Gly Ala Gln
 1 5

<210> 86
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 86

Gly Asp Ser Ser Glu Asp Ser Ser Gly
 1 5

<210> 87
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Asp Ser Ser Glu Ile Gly Ala Val Leu

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Ala Leu Gly Asp Ser Ser Glu Arg Val

1 5

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Ala Glu Ile Leu Glu Ala Asp Leu Gln

1 5

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Asp Ala Glu Ala Asp Leu Val Gly Arg

1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Val Glu Ala Asp Leu Thr Ala Val Gly

1 5

<210> 92

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 92
 Asn Ile Ala Val Lys Glu Glu Phe Asn

1 5
 <210> 93
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 93

Ile Lys Glu Glu Phe Asp Tyr Ile Ser
 1 5
 <210> 94

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 94

Gln Gly Glu Glu Ile Lys Glu Glu Phe
 1 5
 <210> 95
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 95

Glu Glu Asp Ala Leu Glu Arg Glu Gly
 1 5
 <210> 96
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 96

Gly Leu Glu Arg Glu Gly Phe Thr Phe
 1 5

<210> 97
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (5)
 <223> Any amino acid
 <400> 97

Arg Glu Ile Val Xaa Leu Glu Arg Glu
 1 5

<210> 98
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 98

Lys Arg Leu Leu Ser Leu Ala Thr Thr
 1 5

<210> 99
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 99

Ile Ser Tyr Leu Ser Leu Ala His Met
 1 5

<210> 100
 <211> 9
 <212> PRT
 <213>

> Homo sapiens
 <400> 100

Gly Asp Val Met Phe Leu Ser Leu Ala
 1 5

<210> 101
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 101

Leu Phe Asn Asp His Leu Ser Leu Ala
 1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Leu Ser Ser Val Phe Phe Val Glu Val
 1 5

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Ile Ser Pro Leu Leu Ser Ser Val Leu

1 5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Leu Leu Ser Ser Val Asp Gly Val Ser
 1 5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Cys Asn Pro Asn Ser Ser Gly Leu Asn
 1 5

<210> 106

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 106

Phe Met Tyr Leu Gln Pro Asn Ser Ser
 1 5

<

<210> 107
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 107

Pro Val Gly Pro Asn Ser Ser Lys Gly
 1 5

<210> 108
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 108

Phe Leu Asp Ser Ser Leu Gly Leu Cys
 1 5

<210> 109
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 109

Lys Leu Ser Ser Leu Gly Leu Arg Gly
 1 5

<210> 110
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 110

Gly Pro Ala Ser Leu Gly Leu Pro Ala

1 5
 <210> 111
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 111
 Cys Asn Pro Asn Ser Ser Gly Leu Asn

1 5
 <210> 112
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 112
 Pro Gly Leu Phe Ser Ser Gly Leu Tyr

1 5
 <210> 113
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 113

Gly Pro Ala Ser Ser Gly Leu Pro Ala
 1 5
 <210> 114
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 114

Glu Phe Arg Gly Ser Ser Gly Leu Leu
 1 5
 <210> 115
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 115

Phe Ser Thr Asn Ser Ser Leu Ala Lys

1 5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

Gln Gly Met Pro Ser Ser Leu Ala Gln

1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Ser Val Leu Pro Ser Ser Leu Ala Ala

1 5

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Glu Asp Ile Leu Asn Ser Ser Leu Glu

1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Ser Gly Ser Ser Leu Glu Lys Glu Leu

1 5

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Lys Gln Lys Ser Ser Leu Glu Thr Pro

1 5

<210> 121

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Val Leu Ser Ser Leu Glu Gly Asn Ile

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Tyr Thr Thr Ser Ser Leu Glu Cys Gly

1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Ile Ser Pro Leu Leu Ser Ser Val Leu

1 5

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Ser Pro Ser Ser Val Leu Gly Phe His

1 5

<210> 125

<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 125
 Ser Ser Val Leu Pro Val Asn Gly Lys
 1 5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Arg Glu Lys Leu Ser Ile Leu Cys Thr
 1 5

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Gln Glu Lys Leu Ser Ile Arg Gln Gly
 1 5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Lys Pro Asn Asn Glu Lys Leu Ser Thr
 1 5

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Gln Glu Gln Glu Glu Lys Leu Ser Phe
 1 5

<210> 130

<211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 130

Arg Tyr Thr Thr Ile Glu Lys Leu Ser
 1 5

<210> 131
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 131

Phe Leu Gly Ser Leu Gly Ala Glu Gly
 1 5

<210> 132
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 132

Gly Ser Ser Asp Phe Leu Gly Ser Gly
 1 5

<210> 133
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 133

Gly Asn Val Val Phe Leu Gly Ser Ala
 1 5

<210> 134
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 134

Ser Glu Lys Thr Cys Phe Leu Gly Ser

1 5
 <210> 135
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 135
 Asn Ser Cys Ile Leu Phe Leu Gly Ser

1 5
 <210> 136
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 136
 Leu Pro Pro Asp Asn Phe Leu Gly Ser

1 5
 <210> 137
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 137

Val Ser Ile Leu Phe Ser Leu Asn Leu
 1 5
 <210> 138
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 138

Val Phe Ser Leu Asn Pro Asp Thr Gly
 1 5
 <210> 139
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 139

Lys Phe Ser Leu Asn Gly Gly Tyr Trp

1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Gly Trp Ala Asn Phe Ser Leu Asn Pro

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Gln Phe Ser Leu Asn Arg Gly Cys Lys

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Ser Leu Lys Ala Ile Lys Lys Ile Leu

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Val His Gly Lys Lys Ile Leu Arg Thr

1 5

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 144
 Val Lys Ser Met Lys Lys Lys Ile Leu

1 5

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Ser Ala Thr Lys Lys Ile Leu Ile Val

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Leu Lys Arg Lys Lys Lys Ile Leu Ser

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Leu Leu Ser Leu Leu Val Thr Thr Ser

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

His Lys Val Leu Ser Leu Leu Trp Asn

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 149
 Ile Gly Arg Leu Ser Leu Leu Asn Pro
 1 5

<210> 150
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 150
 Ser Phe Leu Ser Leu Leu Phe Phe Cys
 1 5

<210> 151
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 151
 Lys Gly Glu Thr Leu Thr Ala Thr Pro
 1 5

<210> 152
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 152
 Ala His Asn Leu Cys Leu Thr Ala Thr
 1 5

<210> 153
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 153

Val Pro Asp Ser Leu Thr Ala Thr Thr
 1 5

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Asn Leu Thr Ala Thr Glu Val Val Val

1 5

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Lys Ser Pro Ser Asn Gln Leu Pro Pro

1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Lys Ser Pro Ser Asn Gln Leu Pro Pro

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Ser Val Gly Asp Cys Gln Leu Pro Pro

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Phe Leu Ser Gln Asn Gln Leu Pro Pro

1 5
 <210> 159
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 159
 Ser Ala Ser Ala Thr His Gln Ala Asp

1 5
 <210> 160
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 160
 Val Cys Ser Ala Ser Ala Gly Arg Asn

1 5
 <210> 161
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 161
 Tyr Met Asp Leu Met Ser Ala Ser Ala

1 5
 <210> 162
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 162
 Ser Ser Lys Gly Leu Ser Ala Ser Ala

1 5
 <210> 163
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 163

Gly Thr Val Ser Ser Ser Ala Phe Leu

1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Tyr Pro Phe Ser Ser Ser Ala Phe Asn

1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Glu Ser Ser Ala Phe Leu Leu Asn Ser

1 5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Leu Ser Ser Ala Phe Arg Arg Ser Cys

1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Asp Tyr Val Leu Ser Ser Glu Tyr Tyr

1 5

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Leu Ala Val Leu Ser Ser Leu Phe Leu

1 5

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Ser Arg Ala Val Leu Ser Ser Phe Ser

1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Val Leu Ser Ser Leu Glu Gly Asn Ile

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Ala Val Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Val Met Gln Gly Ile Val Leu Ser Ser

1 5

<210> 173

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 173

Thr Glu Ser Pro Phe Glu Gln His Ile

1 5
 <210> 174
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 174

Thr Lys Ser Pro Phe Glu Gln His Ile

1 5
 <210> 175
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 175

Gly Leu Glu Arg Gly Gly Phe Thr Phe

1 5
 <210> 176
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 176

Leu Leu Lys Lys

1
 <210>
 > 177
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 177

Glu Ser Ser Ala

1
<210> 178
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 178
Ala Ala Thr Ala

1
<210> 179
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 179
Ala Phe Pro Ser

1
<210> 180
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 180
Ala Thr Ala Ala

1
<210> 181
<211> 4
<212> PRT
<213>
> Homo sapiens
<400> 181
Asp Leu Phe Phe

1
<210> 182
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 182

Asp Ser Ala Ser

1

<210> 183

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Glu Ser Pro Phe

1

<210> 184

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Glu Ser Ser Phe

1

<210> 185

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

Phe Phe Tyr Val

1

<210> 186

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Phe Leu Gly Leu

1

<210> 187

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Phe Pro Gly Pro

1

<210> 188

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Ile Phe Phe Ala

1

<210> 189

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Lys Leu Leu Lys

1

<210> 190

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Lys Thr Pro Phe

1

<210> 191

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Lys Tyr Phe Gln

1

<210> 192

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Leu Ala Ile Phe

1

<210> 193

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Leu Ala Thr Leu

1

<210> 194

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 194

Leu Glu Glu Lys

1

<210> 195

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Leu Phe Phe Val

1

<210> 196

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Leu Leu Lys Lys

1

<210> 197

<211> 4

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 197

Leu Pro Leu Ala

1

<210> 198

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Leu Ser Arg Ser

1

<210> 199

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Leu Ser Ser Val

1

<210> 200

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

Leu Val Ala Phe

1

<210> 201

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Leu Val Ala Leu

1

<210> 202

<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 202

Met Gly Leu Ala

1
<210> 203
<211> 4
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 203

Pro Val Phe Phe

1
<210> 204
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 204

Gln Lys Gly Val

1
<210> 205
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 205

Arg Ser Gln Arg

1
<210> 206
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 206

Ser Ala Pro Ser

1

<210> 207
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 207
Ser Asp Ser Tyr

1
<210> 208
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 208
Ser Leu Gly Phe

1
<210> 209
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 209
Ser Leu Ser Val

1
<210> 210
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 210
Ser Pro Leu Tyr

1
<210> 211
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 211
Ser Pro Arg Ser

1
<210> 212
<211> 4

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 212
Ser Pro Ser Ala

1
<210> 213
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 213
Ser Arg Leu Lys

1
<210> 214
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 214
Ser Arg Ser Gln

1
<210> 215
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 215
Ser Ser Pro Leu

1
<210> 216
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400>

> 216

Ser Ser Thr Leu

1

<210> 217

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Ser Ser Thr Thr

1

<210> 218

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Ser Thr Leu Ala

1

<210> 219

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Ser Thr Ser Phe

1

<210> 220

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Ser Val Leu Tyr

1

<210> 221

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 221

Thr Lys Ser Phe

1

<210> 222

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

Thr Leu Ala Gln

1

<210> 223

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

Thr Gln Ser Ala

1

<210> 224

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

Thr Ser Phe Lys

1

<210> 225

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Thr Thr Ser Ser

1

<210> 226

<211> 4

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 226

Val Asp Ser Leu

1
<210> 227

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Val Ile Leu Ser

1
<210> 228

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Val Val Leu Leu

1
<210> 229

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

Tyr Pro Ser Ser

1
<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

Ala Ile Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

1 5
<210> 231

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 231

Glu Thr Val Ala Ala Thr Ala Pro Ala
 1 5

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Ser Ala Ala Thr Ala Ala Ser Lys Lys
 1 5

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ser
 1 5

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

Ala Leu Pro Ser Ile Ser Gly Asn Phe
 1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

Ala Phe Pro Ser Ser Gln Leu Ser Ser
 1 5

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

Phe Pro Pro Leu Phe Ala Phe Pro Ser

1 5

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 237

Ala Ile Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

1 5

<210> 238

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

Ser Ala Ala Thr Ala Ala Ser Lys Lys

1 5

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ser

1 5

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Ile Pro Arg Ser Thr Ala Thr Ala Ala

1 5

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Asp Pro Phe Phe Ile Tyr Phe Leu Met

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Asp Ser Leu Asp Glu Asp Leu Ser Phe

1 5

<

210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 243

Leu Tyr Asn Asp Pro Phe Phe Pro Leu

1 5

<210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 244

Lys Phe His Gln Asp Leu Phe Phe Met

1 5

<210> 245

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245
 Gly Leu Gly Asp Ser Ala Asn Arg Val
 1 5

<210> 246
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 246

Thr Ile Ala Asp Asn Ala Ser Pro Lys
 1 5

<210> 247
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 247

Asp Ser Ala Ser Ala Asp Phe Pro Tyr
 1 5

<210> 248
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 248

Glu Ser Asp Ser Ala Ser Pro Gly Val
 1 5

<210> 249
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 249

Thr Lys Ser Pro Phe Glu Gln His Ile
 1 5

<210> 250
 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Leu Pro Ala Pro Glu Ser Pro Phe Ala

1 5

<210> 251

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Glu Gly Arg Leu Ile Glu Ser Pro Phe

1 5

<210> 252

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Asn Pro Arg Ile Glu Ser Ser Ser Leu

1 5

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

Thr Glu Pro Ser Phe Lys Thr Gly Ile

1 5

<210> 254

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Pro Met Gly Phe Glu Ser Ser Phe Leu

1 5

<210> 255

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 255
 Ala Arg Thr Ser Phe Phe His Val Lys

1 5

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

Cys Leu Phe Leu Tyr Val Lys Pro Lys

1 5

<210> 257

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 257

Ser Val Asp Ile Ala Phe Leu Tyr Val

1 5

<210> 258

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

Gly Arg Ser Leu Gly Leu Tyr Ala Trp

1 5

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Ile Leu Leu Gln Ile Ser Leu Gly Leu

1 5
 <210> 260
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 260
 Ser Leu Gly Leu Met Thr Glu Lys Leu

1 5
 <210> 261
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 261
 Ala Phe Leu Gly Leu Gln Leu Val Lys

1 5
 <210> 262
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 262
 Thr Tyr Leu Pro Gly Pro Pro Gly Leu

1 5
 <210> 263
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 263
 Asp Pro Phe Pro Gly Pro Ala Pro Val

1 5
 <210> 264
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 264

Phe Pro Gly Pro Ile Gly Pro Pro Gly

1 5
 <210> 265
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 265

His Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe

1 5
 <210> 266
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 266

Ile Phe Ser Ala Asn Leu Val Leu Phe

1 5
 <210> 267
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 267

Ile Ser Phe Ala His Pro Leu Ala Phe

1 5
 <210> 268
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 268

Ile Phe Phe Val Leu Leu Val Ile Phe

1 5
 <210> 269
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 269

Lys Leu Leu Glu Lys Gln Leu Pro Leu

1 5

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 270

Glu Leu Leu Lys His Asp Thr Asn Ile

1 5

<210> 271

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 271

Lys Leu Leu Lys Asp Leu Phe Phe Lys

1 5

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Arg Arg Ala Arg Thr Pro Phe Ile Met

1 5

<210> 273

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Leu Met Lys Thr Pro Ser Ile Ser Lys

1 5

<210> 274

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

Lys Thr Pro Phe Tyr Pro Pro Pro Leu

1 5

<210> 275

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Glu Glu Lys Tyr Ser Gln Ser Thr Arg

1 5

<210> 276

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 276

Val Leu His Gly Lys Asp Phe Gln Val

1 5

<210> 277

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

Leu Glu Glu Tyr Phe Gln His Ala Trp

1 5

<210> 278

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 278

Leu Ala Ile Leu Phe Val His Leu Leu

1 5

<210> 279

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 279

Lys Ile Ser Leu Ala Ile Ser Phe Arg

1 5
 <210> 280
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 280

Ile Glu Asp Pro Leu Ala Ile Leu Ile

1 5
 <210> 281
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 281

Arg Met Gly Leu Ala Ile Ser Leu Val

1 5
 <210> 282
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 282

Arg Pro Leu Ala Thr Leu Phe Pro Ile

1 5
 <210> 283
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 283

Leu Leu Ala Thr Leu Ser Ile Pro Ile

1 5
 <210> 284
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 284

Asn Ala Leu Ala Thr Leu Thr Gln Met

1 5
 <210> 285
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 285

Glu Val Leu Glu Gly Lys Pro Ile Tyr

1 5
 <210> 286
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 286

Lys Leu Glu Glu Lys Asp Gly Leu Lys

1 5
 <210> 287
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 287

Cys Leu Glu Glu Lys Val Cys Ser Leu

1 5
 <210> 288
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 288

Cys Ser Ser Gln Arg Leu Phe Ser Val

1 5
 <210> 289
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 289

Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu

1 5
 <210> 290
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 290

Gly Leu Phe Ser Val Cys Tyr Pro Arg

1 5
 <210> 291
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 291

Lys Leu Leu Glu Lys Gln Leu Pro Leu

1 5
 <210> 292
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 292

Leu Arg Gln His Leu Leu Leu Lys Glu

1 5
 <210> 293
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 293
 Ile Ser Gln Thr Pro Leu Leu Lys Glu

1 5

<210> 294

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

Ala Ala Leu Leu Lys Glu Phe Leu Arg

1 5

<210> 295

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

Leu Pro Leu Ala Leu Gly Leu Ala Leu

1 5

<210> 296

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 296

Ser Phe Leu Pro Leu Ala His Met Phe

1 5

<210> 297

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

Leu Pro Leu Ala Val Tyr His Val Ser

1 5

<210> 298

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Lys Leu Ser Arg Ser Pro Ser Pro Arg

1 5

<210> 299

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

Ser Asp Leu Ser Arg Ser Gln Arg Leu

1 5

<210> 300

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

Ile Val Ser Gln Leu Ser Arg Ser Lys

1 5

<210> 301

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 301

Pro Leu Ser Ser Ser Val Leu Lys Phe

1 5

<210> 302

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

Gly Leu Pro Ser Val Thr Pro Ala Ala

1 5

<210> 303

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

Arg Pro Val Ser Leu Ser Ser Val Ser

1 5

<210> 304

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

His Ala Ile Ala Thr Leu Ser Ser Val

1 5

<210> 305

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 305

Val Val Ser Gly Ala Leu Val Ala Phe

1 5

<210> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Leu Val Ala Phe Asn Ala Gln His Glu

1 5

<210> 307

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Ile Ser His Leu Asn Leu Val Ala Phe

1 5
 <210> 308
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 308
 Trp Arg Leu Val Ala Pro Leu Asn His

1 5
 <210> 309
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 309

Ser Ser Asp Leu Pro Val Ala Leu Leu
 1 5
 <210> 310
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 310

Lys Val Ser Gly Asp Leu Val Ala Leu
 1 5
 <210> 311
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 311

Ser Leu Ile Asp Ile Leu Val Ala Leu
 1 5
 <210> 312
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 312

Leu Pro Leu Ala Leu Gly Leu Ala Leu

1 5

<210> 313

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 313

Arg Met Gly Leu Ala Ile Ser Leu Val

1 5

<210> 314

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 314

Cys Leu Met Gly Leu Ala Glu Thr Pro

1 5

<210> 315

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 315

His Pro Val Leu Phe Ala Gln Ala Leu

1 5

<210> 316

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 316

Gly Leu Leu Phe Pro Val Phe Ser Val

1 5

<210> 317

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 317

Phe Pro Pro Val Phe Phe Ser Ser Phe

1 5

<210> 318

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Gly Glu Lys Asp Val Gln Lys Gly Val

1 5

<210> 319

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

Gln Leu Gln Lys Gly Val Gln Gln Lys

1 5

<210> 320

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

Leu His Lys Glu Gln Gln Lys Gly Val

1 5

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

Ser Arg His Ser Arg Ser Gln Gly Ala

1 5

<210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Leu Arg Ser Gln Arg Gln Lys Glu Leu

1 5

<210> 323

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

Ser Asp Leu Ser Arg Ser Gln Arg Leu

1 5

<210> 324

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 324

Leu Phe Thr Ser Ala Pro Pro Val Ile

1 5

<210> 325

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

Leu Ser Ala Pro Ser Ile Ser Phe Arg

1 5

<210> 326

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

Thr His Ser Ala Pro Ser Gln Met Ile

1 5

<210> 327

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 327

Arg Pro Ser Ser Ala Pro Ser Gln His

1 5

<210> 328

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 328

His Pro Val Ser Ala Pro Ser Ser Ser

1 5

<210> 329

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

Ser Ser Asp Pro Tyr His Ser Gly Tyr

1 5

<210> 330

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

Phe Ser Asp Pro Tyr Cys Leu Leu Gly

1 5

<210> 331

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 331

Gly Arg Met Phe Ala Ser Asp Ser Tyr

1 5
 <210> 332
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 332
 Ala Gly Tyr Ser Leu Gly Phe Leu Leu

1 5
 <210> 333
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 333
 Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Ser Phe

1 5
 <210> 334
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 334
 Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Ser Phe

1 5
 <210> 335
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 335
 Ala Glu Lys Ser Pro Ser Val Glu Leu

1 5
 <210> 336
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 336
 Asp Glu Leu Pro Leu Ser Val Arg Ile

1 5

<210> 337

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 337

Ser Met Leu Gln Lys Ser Leu Ser Val

1 5

<210> 338

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 338

Leu Pro Ser Pro Pro Tyr Gly Thr Met

1 5

<210> 339

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 339

Arg Ser Thr Leu His Ser Pro Leu Tyr

1 5

<210> 340

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 340

Asn Ser Val Pro Asp Ser Pro Leu Tyr

1 5

<210> 341

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 341
 Ser Pro Leu Gln Ser Pro Arg Gly Leu

1 5

<210> 342

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 342

Ser Pro His Ser Asn Arg Thr Thr Pro

1 5

<210> 343

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 343

Pro Pro Arg Ser Pro Ala Leu Pro Pro

1 5

<210> 344

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 344

Gly Leu Ser Ser Pro Arg Ser Ala His

1 5

<210> 345

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 345

Gly Phe Ser Pro Arg Ser Tyr Phe Phe

1 5

<210> 346

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 346

Val Val Gly Val Pro Pro Ser Ala Lys

1 5

<210> 347

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

Ala Pro Ser Pro Ser Ala Pro Pro Ala

1 5

<210> 348

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Ser Pro Met Asn Lys Ser Pro Ser Ala

1 5

<210> 349

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Arg Pro Ala Gln Pro Ser Pro Ser Ala

1 5

<210> 350

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 350

Arg Arg Trp His Lys Ser Arg Leu Leu

1 5

<210> 351

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 351

Ala Leu Val Gln Leu Pro Arg Leu Lys

1 5

<210> 352

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Glu Ser Arg Leu Lys Ala Phe Lys Val

1 5

<210> 353

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 353

His Glu Met Phe Ser Arg Gly Gln Val

1 5

<210> 354

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Ser Asp Leu Ser Arg Ser Gln Arg Leu

1 5

<210> 355

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 355

Ser Arg His Ser Arg Ser Gln Gly Ala

1 5
 <210> 356
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 356

Ser Arg Ser Lys Ser Arg Ser Gln Ser

1 5
 <210> 357
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 357

Met Thr Gln Asn Ser Ser Pro Pro Trp

1 5
 <210> 358
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 358

Ser Leu Glu Pro Pro Ser Arg Pro Leu

1 5
 <210> 359
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 359

Ser Gln Gly Ala Gln Ser Ser Pro Leu

1 5
 <210> 360
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 360
 Ala Ile Leu Gln Phe Pro Ser Thr Leu
 1 5

<210> 361

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 361

Cys Ser Asp Ser Ser Thr Leu Ala Leu
 1 5

<210> 362

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 362

Ser Ser Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu
 1 5

<210> 363

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 363

Ser Ser Pro Thr Thr Pro Pro Glu Tyr
 1 5

<210> 364

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 364

His Arg Ser Ser Ser Thr Thr Glu Ile
 1 5

<210> 365

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 365
 Leu Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ser Leu
 1 5

<210> 366
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 366
 Ser Thr Leu Thr Gln Arg Phe Pro His
 1 5

<210> 367
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 367
 Cys Ser Asp Ser Ser Thr Leu Ala Leu
 1 5

<210> 368
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 368
 Lys Gly Lys Gly Ser Thr Leu Ala Ile
 1 5

<210> 369
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 369

Leu Leu Leu Glu Met Ser Thr Pro Phe
 1 5
 <210> 370

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 370

Glu Ser Glu Glu Leu Pro Thr Ser Phe
 1 5

<210> 371
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 371

Asp Leu His Gln Ala Ser Thr Ser Ser
 1 5

<210> 372
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 372

Ser Pro Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe
 1 5

<210> 373
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 373

Ser Val Leu His Thr Leu Gln Met Tyr
 1 5

<210> 374
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 374

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Thr Val
 1 5

<210> 375

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 375

Phe Val Gly Gly Leu Ser Val Leu Tyr

1 5

<210> 376

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 376

Val Ser Val Thr Lys Pro Phe Met Leu

1 5

<210> 377

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 377

Leu Phe Thr Met Ser Phe Phe Asn Phe

1 5

<210> 378

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 378

Thr Gly Gly Thr Asp Thr Lys Ser Phe

1 5

<210> 379

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 379

Cys Ser Asp Ser Ser Thr Leu Ala Leu

1 5

<210> 380

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 380

Ser Thr Leu Thr Gln Arg Phe Pro His

1 5

<210> 381

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 381

Val Ile His Thr Leu Ala Gln Glu Phe

1 5

<210> 382

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 382

Leu Met Ser Ala Thr Arg Ser Ala Tyr

1 5

<210> 383

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 383

Thr Thr Gln Ser Ala Gly Gly Val Tyr

1 5

<210> 384

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384
 Gly Thr Gln Ser Ala Ser Leu Lys Tyr
 1 5

<210> 385

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 385

Glu Pro Leu Glu Met Thr Ser Ser Lys
 1 5

<210> 386

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 386

Ile Thr Leu Leu Gln Thr Ser Leu Lys
 1 5

<210> 387

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 387

Leu Ala Glu Asn Glu Thr Ser Phe Lys
 1 5

<210> 388

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 388

Thr Thr Ser Ile Val Pro Gln Leu Leu
 1 5

<210> 389

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 389

Leu Pro Val Thr Asp Thr Ser Ser Ala

1 5

<210> 390

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 390

Pro Val Ser Arg Thr Thr Ser Ser Phe

1 5

<210> 391

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 391

Ser Ser Thr Ala Thr Thr Ser Ser Lys

1 5

<210> 392

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 392

Lys Val Asp Pro Leu Cys Ser Ser Lys

1 5

<210> 393

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 393

Val Ile Val Glu Ser Val Asp Pro Leu

1 5

<210> 394

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 394

Glu Val Asp Ser Leu Met Cys Glu Lys
 1 5

<210> 395
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 395

Glu Thr Val Asp Ser Leu Gly Pro Leu
 1 5

<210> 396
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 396

Val Leu Trp Ala Val Ile Leu Ser Ile
 1 5

<210> 397
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 397

Val Ile Leu Ser Phe Leu Phe Leu Leu
 1 5

<210> 398
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 398

Val Ile Leu Ser Cys Leu Leu Met Met
 1 5

<210> 399
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 399

Tyr Pro Val Ala Leu Leu Leu Leu Val

1 5
 <210> 400
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 400

Tyr Val Val Val Pro Leu Leu Gly Val

1 5
 <210> 401
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 401

Gly His Asp Gln Val Val Ser Leu Leu

1 5
 <210> 402
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 402

Gly Val Ala Leu Leu Ile Val Leu Arg

1 5
 <210> 403
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 403

Arg Val Val Ser Leu Ser Glu Tyr Arg

1 5
 <210> 404
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 404

His Pro Ser Ser Tyr Gly Ala Gln Leu

1 5
 <210> 405
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 405

Arg Pro Ser Ser Pro Gly Ser Gly Leu

1 5
 <210> 406
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 406

Arg Pro Tyr Pro Ser Ser Ser Pro Met

1 5
 <210> 407
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 407

Ala Ile Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala

1 5
 <210> 408
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 408
 Glu Thr Val Ala Ala Thr Ala Ser Ala
 1 5
 <210> 409
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 409

Ser Ala Ala Thr Ala Ala Leu Lys Lys
 1 5
 <210> 410
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 410

Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Ala Phe
 1 5
 <210> 411
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 411

Ala Phe Pro Ser Ile Ser Gly Asn Phe
 1 5
 <210> 412
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 412

Ala Phe Pro Ser Ser Gln Leu Ser Phe
 1 5
 <210> 413
 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

Phe Pro Leu Leu Phe Ala Phe Pro Ser

1 5

<210> 414

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

Ala Ile Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala

1 5

<210> 415

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 415

Ser Ala Ala Thr Ala Ala Leu Lys Lys

1 5

<210> 416

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 416

Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Ala Phe

1 5

<210> 417

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

Ile Pro Gln Ser Thr Ala Thr Ala Ala

1 5

<210> 418

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 418
 Asp Leu Phe Phe Ile Tyr Phe Leu Met

1 5

<210> 419
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 419

Asp Ser Leu Asp Glu Asp Leu Phe Phe

1 5

<210> 420
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 420

Leu Tyr Asn Asp Leu Phe Phe Pro Leu

1 5

<210> 421
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 421

Lys Phe Tyr Gln Asp Leu Phe Phe Met

1 5

<210> 422
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 422

Gly Leu Gly Asp Ser Ala Ser Arg Val

1 5

<210> 423

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 423

Thr Ile Ala Asp Ser Ala Ser Pro Lys

1 5

<210> 424

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 424

Asp Ser Ala Ser Ala Asp Phe Ser Tyr

1 5

<210> 425

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 425

Glu Leu Asp Ser Ala Ser Pro Gly Val

1 5

<210> 426

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 426

Thr Glu Ser Pro Phe Glu Gln His Ile

1 5

<210> 427

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 427

Leu Pro Ala Ser Glu Ser Pro Phe Ala

1 5

<210> 428

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 428

Glu Arg Arg Leu Ile Glu Ser Pro Phe

1 5

<210> 429

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 429

Asn Pro Arg Ile Glu Ser Ser Phe Leu

1 5

<210> 430

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 430

Thr Glu Ser Ser Phe Lys Thr Gly Ile

1 5

<210> 431

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 431

Leu Met Gly Phe Glu Ser Ser Phe Leu

1 5

<210> 432

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 432

Ala Arg Thr Ser Phe Phe Tyr Val Lys

1 5

<210> 433

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 433

Cys Leu Phe Phe Tyr Val Lys Pro Lys

1 5

<210> 434

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 434

Ser Val Asp Ile Ala Phe Phe Tyr Val

1 5

<210> 435

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 435

Gly Arg Phe Leu Gly Leu Tyr Ala Trp

1 5

<210> 436

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 436

Ile Leu Leu Gln Ile Phe Leu Gly Leu

1 5

<210> 437

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 437

Phe Leu Gly Leu Met Thr Glu Lys Leu

1 5

<210> 438
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 438

Ala Phe Leu Gly Leu Gln Leu Met Lys

1 5

<210> 439
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 439

Thr Tyr Phe Pro Gly Pro Pro Gly Leu

1 5

<210> 440
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 440

Asp Ser Phe Pro Gly Pro Ala Pro Val

1 5

<210> 441
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 441

Phe Pro Gly Pro Ile Gly Leu Pro Gly

1 5

<210> 442

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 442

His Cys Leu Asp Ile Phe Phe Ala Phe
 1 5

<210> 443

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Ile Phe Phe Ala Asn Leu Val Leu Phe
 1 5

<210> 444

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 444

Ile Phe Phe Ala His Pro Leu Ala Phe
 1 5

<210> 445

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 445

Ile Phe Phe Ala Leu Leu Val Ile Phe
 1 5

<210> 446

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 446

Lys Leu Leu Lys Lys Gln Leu Pro Leu

1 5
 <210> 447
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 447

Lys Leu Leu Lys His Asp Thr Asn Ile

1 5
 <210> 448
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 448

Lys Leu Leu Lys Asn Leu Phe Phe Lys

1 5
 <210> 449
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 449

Arg Arg Ala Lys Thr Pro Phe Ile Met

1 5
 <210> 450
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 450

Leu Met Lys Thr Pro Phe Ile Ser Lys

1 5
 <210> 451
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 451

Lys Thr Pro Phe Tyr Pro Ser Pro Leu

1 5

<210> 452

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 452

Glu Glu Lys Tyr Phe Gln Ser Thr Arg

1 5

<210> 453

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 453

Val Leu His Gly Lys Tyr Phe Gln Val

1 5

<210> 454

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 454

Leu Glu Lys Tyr Phe Gln His Ala Trp

1 5

<210> 455

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 455

Leu Ala Ile Phe Phe Val His Leu Leu

1 5

<210> 456

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 456

Lys Ile Ser Leu Ala Ile Phe Phe Arg

1 5

<210> 457

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 457

Ile Glu Asp Pro Leu Ala Ile Phe Ile

1 5

<210> 458

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 458

Arg Met Gly Leu Ala Ile Phe Leu Val

1 5

<210> 459

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 459

Arg Pro Leu Ala Thr Leu Phe Ser Ile

1 5

<210> 460

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 460

Phe Leu Ala Thr Leu Ser Ile Pro Ile

1 5

<210> 461

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 461

Asn Val Leu Ala Thr Leu Thr Gln Met

1 5

<210> 462

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 462

Glu Val Leu Glu Glu Lys Pro Ile Tyr

1 5

<210> 463

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 463

Lys Leu Glu Glu Lys Gly Gly Leu Lys

1 5

<210> 464

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 464

Cys Leu Glu Glu Lys Val Cys Phe Leu

1 5

<210> 465

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 465

Cys Ser Ser Gln Arg Leu Phe Phe Val

1 5
 <210> 466
 <211> 9
 <212> PRT

 <213> Homo sapiens
 <400> 466
 Met Arg Lys Lys Leu Phe Phe Val Leu

1 5
 <210> 467
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 467
 Gly Leu Phe Phe Val Cys Tyr Pro Arg

1 5
 <210> 468
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 468
 Lys Leu Leu Lys Lys Gln Leu Pro Leu

1 5
 <210> 469
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 469

Leu Arg Gln His Leu Leu Leu Lys Lys
 1 5
 <210> 470
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 470
 Ile Ser Gln Thr Pro Leu Leu Lys Lys
 1 5

<210> 471

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 471

Ala Ala Leu Leu Lys Lys Phe Leu Arg
 1 5

<210> 472

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 472

Leu Pro Leu Ala Met Gly Leu Ala Leu
 1 5

<210> 473

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 473

Phe Phe Leu Pro Leu Ala His Met Phe
 1 5

<210> 474

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 474

Leu Pro Leu Ala Val Tyr His Val Phe
 1 5

<210> 475

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 475

Lys Leu Ser Arg Ser Pro Phe Pro Arg

1 5

<210> 476

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 476

Ser Asn Leu Ser Arg Ser Gln Arg Leu

1 5

<210> 477

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 477

Ile Val Leu Gln Leu Ser Arg Ser Lys

1 5

<210> 478

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 478

Pro Leu Leu Ser Ser Val Leu Lys Phe

1 5

<210> 479

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 479

Gly Leu Ser Ser Val Thr Pro Ala Ala

1 5

<210> 480

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 480

Arg Pro Val Ser Leu Ser Ser Val Phe

1 5

<210> 481

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 481

His Ala Thr Ala Thr Leu Ser Ser Val

1 5

<210> 482

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 482

Val Val Ser Gly Val Leu Val Ala Phe

1 5

<210> 483

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 483

Leu Val Ala Phe Asn Ala Gln His Lys

1 5

<210> 484

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 484

Ile Phe His Leu Asn Leu Val Ala Phe

1 5

<210> 485

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 485

Trp Arg Leu Val Ala Leu Leu Asn His

1 5

<210> 486

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 486

Ser Ser Asp Leu Leu Val Ala Leu Leu

1 5

<210> 487

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 487

Lys Val Ser Glu Asp Leu Val Ala Leu

1 5

<210> 488

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 488

Ser Leu Asn Asp Ile Leu Val Ala Leu

1 5

<210> 489

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 489

Leu Pro Leu Ala Met Gly Leu Ala Leu

1 5
 <210> 490
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 490

Arg Met Gly Leu Ala Ile Phe Leu Val

1 5
 <210> 491
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 491

Cys Leu Met Gly Leu Ala Glu Thr Leu

1 5
 <210> 492
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 492

His Pro Val Phe Phe Ala Gln Ala Leu

1 5
 <210> 493
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 493

Gly Leu Leu Phe Pro Val Phe Phe Val

1 5
 <210> 494
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 494
Phe Ser Pro Val Phe Phe Ser Ser Phe
1 5

<210> 495

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 495

Gly Glu Lys Asn Val Gln Lys Gly Val
1 5

<210> 496

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 496

Gln Leu Gln Lys Gly Val His Gln Lys
1 5

<210> 497

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 497

Leu His Arg Glu Gln Gln Lys Gly Val
1 5

<210> 498

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 498

Ser Arg His Ser Arg Ser Gln Arg Ala
1 5

<210> 499

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 499

Leu Arg Ser Gln Arg Gln Lys Gly Leu

1 5

<210> 500

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 500

Ser Asn Leu Ser Arg Ser Gln Arg Leu

1 5

<210> 501

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 501

Leu Phe Thr Ser Ala Pro Ser Val Ile

1 5

<210> 502

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 502

Leu Ser Ala Pro Ser Ile Trp Phe Arg

1 5

<210> 503

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 503

Thr His Ser Ala Pro Ser Gln Ile Ile

1 5

<210> 504

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 504

Arg Leu Ser Ser Ala Pro Ser Gln His
 1 5

<210> 505
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 505

His Pro Val Ser Ala Pro Ser Phe Ser
 1 5

<210> 506
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 506

Ser Ser Asp Ser Tyr His Ser Gly Tyr
 1 5

<210> 507
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 507

Phe Ser Asp Ser Tyr Cys Leu Leu Gly
 1 5

<210> 508
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 508

Arg Arg Met Phe Ala Ser Asp Ser Tyr
 1 5

<210> 509
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 509

Ala Ser Tyr Ser Leu Gly Phe Leu Leu

1 5

<210> 510
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 510

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Phe Phe

1 5

<210> 511
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 511

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Phe Phe

1 5

<210> 512
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 512

Ala Glu Lys Ser Leu Ser Val Glu Leu

1 5

<210> 513
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 513

Asp Glu Leu Ser Leu Ser Val Arg Ile

1 5
 <210> 514
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 514

Leu Met Leu Gln Lys Ser Leu Ser Val

1 5
 <210> 515
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 515

Leu Pro Ser Pro Leu Tyr Gly Thr Met

1 5
 <210> 516
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 516

Arg Leu Thr Leu His Ser Pro Leu Tyr

1 5
 <210> 517
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 517

Asn Ser Val Ser Asp Ser Pro Leu Tyr

1 5
 <210> 518
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 518
 Ser Pro Leu Gln Ser Pro Arg Ser Leu
 1 5
 <210> 519
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 519

Ser Pro Arg Ser Asn Arg Thr Thr Pro
 1 5
 <210> 520
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 520

Ser Pro Arg Ser Pro Ala Leu Pro Pro
 1 5
 <210> 521
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 521

Gly Leu Phe Ser Pro Arg Ser Ala His
 1 5
 <210> 522
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 522

Arg Phe Ser Pro Arg Ser Tyr Phe Phe
 1 5
 <210> 523
 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 523

Val Val Gly Val Ser Pro Ser Ala Lys

1 5

<210> 524

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 524

Ala Pro Ser Pro Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 525

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 525

Phe Pro Met Asn Lys Ser Pro Ser Ala

1 5

<210> 526

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 526

Arg Pro Ala Lys Pro Ser Pro Ser Ala

1 5

<210> 527

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 527

Arg Arg Trp His Lys Ser Arg Leu Lys

1 5

<210> 528

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 528

Ala Leu Val Gln Leu Ser Arg Leu Lys

1 5

<210> 529
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 529

Glu Ser Arg Leu Lys Ala Lys Lys Val

1 5

<210> 530
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 530

His Glu Met Phe Ser Arg Ser Gln Val

1 5

<210> 531
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 531

Ser Asn Leu Ser Arg Ser Gln Arg Leu

1 5

<210> 532
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 532

Ser Arg His Ser Arg Ser Gln Arg Ala

1 5

<210> 533

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 533

Ser Arg Ser Lys Ser Arg Ser Gln Phe

1 5

<210> 534

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 534

Met Thr Gln Asn Ser Ser Pro Leu Trp

1 5

<210> 535

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 535

Ser Leu Glu Pro Pro Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 536

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 536

Phe Gln Gly Ala Gln Ser Ser Pro Leu

1 5

<210> 537

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 537
 Ala Ile Leu Gln Phe Ser Ser Thr Leu
 1 5

<210> 538

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 538

Cys Ser Asp Ser Ser Thr Leu Ala Gln
 1 5

<210> 539

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 539

Ser Phe Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu
 1 5

<210> 540

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 540

Ser Ser Ser Thr Thr Pro Pro Glu Tyr
 1 5

<210> 541

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 541

His Arg Ser Ser Ser Thr Thr Lys Ile
 1 5

<210> 542

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 542

Leu Ala Thr Ser Ser Thr Thr Ser Leu

1 5

<210> 543

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 543

Ser Thr Leu Ala Gln Arg Phe Pro His

1 5

<210> 544

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 544

Cys Ser Asp Ser Ser Thr Leu Ala Gln

1 5

<210> 545

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 545

Lys Glu Lys Gly Ser Thr Leu Ala Ile

1 5

<210> 546

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 546

Leu Leu Leu Glu Met Ser Thr Ser Phe

1 5

<210> 547

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 547

Glu Ser Glu Glu Leu Ser Thr Ser Phe
 1 5

<210> 548
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 548

Asp Leu His Gln Ala Ser Thr Ser Phe
 1 5

<210> 549
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 549

Leu Pro Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe
 1 5

<210> 550
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 550

Ser Val Leu Tyr Thr Leu Gln Met Tyr
 1 5

<210> 551
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 551

Lys Val Ile Ser Val Leu Tyr Thr Val
 1 5

<210> 552
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 552
 Phe Val Gly Asp Leu Ser Val Leu Tyr
 1 5

<210> 553
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 553
 Val Ser Val Thr Lys Ser Phe Met Leu
 1 5

<210> 554
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 554
 Leu Phe Thr Lys Ser Phe Phe Asn Phe
 1 5

<210> 555
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 555
 Thr Glu Gly Thr Asp Thr Lys Ser Phe
 1 5

<210> 556
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 556

Cys Ser Asp Ser Ser Thr Leu Ala Gln

1 5
 <210> 557
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 557

Ser Thr Leu Ala Gln Arg Phe Pro His

1 5
 <210> 558
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 558

Val Ile Tyr Thr Leu Ala Gln Glu Phe

1 5
 <210> 559
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 559

Leu Met Ser Ala Thr Gln Ser Ala Tyr

1 5
 <210> 560
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 560

Pro Thr Gln Ser Ala Gly Gly Val Tyr

1 5
 <210> 561
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 561
 Gly Thr Gln Ser Ala Phe Leu Lys Tyr
 1 5

<210> 562

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 562

Glu Pro Leu Glu Met Thr Ser Phe Lys
 1 5

<210> 563

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 563

Ile Thr Leu Leu Gln Thr Ser Phe Lys
 1 5

<210> 564

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 564

Leu Ala Lys Asn Glu Thr Ser Phe Lys
 1 5

<210> 565

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 565

Thr Thr Ser Ser Val Pro Gln Leu Leu
 1 5

<210> 566

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 566

Leu Pro Val Thr Thr Thr Ser Ser Ala

1 5

<210> 567

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 567

Pro Val Tyr Arg Thr Thr Ser Ser Phe

1 5

<210> 568

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 568

Ser Leu Thr Ala Thr Thr Ser Ser Lys

1 5

<210> 569

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 569

Lys Val Asp Ser Leu Cys Ser Ser Lys

1 5

<210> 570

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 570

Val Ile Val Glu Ser Val Asp Ser Leu

1 5

<210> 571

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 571

Lys Val Asp Ser Leu Met Cys Glu Lys

1 5

<210> 572

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 572

Glu Thr Val Asp Ser Leu Gly Ser Leu

1 5

<210> 573

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 573

Val Leu Trp Thr Val Ile Leu Ser Ile

1 5

<210> 574

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 574

Val Ile Leu Ser Tyr Leu Phe Leu Leu

1 5

<210> 575

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 575

Val Ile Leu Ser Cys Leu Leu Met Leu

1 5
 <210> 576
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 576

Tyr Pro Val Val Leu Leu Leu Leu Val

1 5
 <210> 577
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 577

Tyr Val Val Val Leu Leu Leu Gly Val

1 5
 <210> 578
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 578

Gly His Asp Gln Val Val Leu Leu Leu

1 5
 <210> 579
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 579

Gly Val Val Leu Leu Ile Val Leu Arg

1 5
 <210> 580
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 580
 Arg Val Val Leu Leu Ser Glu Tyr Arg

1 5

<210> 581

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 581

Tyr Pro Ser Ser Tyr Gly Ala Gln Leu

1 5

<210> 582

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 582

Tyr Pro Ser Ser Pro Gly Ser Gly Leu

1 5

<210> 583

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 583

Arg Ser Tyr Pro Ser Ser Ser Pro Met

1 5

<210> 584

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 584

Met Glu Ser Ser Ala Lys Arg Lys Met Asp Pro Asp Asn Pro Asp

1 5 10 15

<210> 585

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 585

Arg Ser Phe Lys Asp Leu Leu Lys Lys

1 5

<210> 586

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 586

Pro Glu Ser Pro Phe Ala

1 5

<210> 587

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 587

Glu Ser Pro Phe Ala Arg

1 5

<210> 588

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 588

Asp Glu Ala Asp

1

<210> 589

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 589

Tyr Leu Leu Gly Ser Ser Ala Leu Thr

1 5

<210> 590

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 590

Tyr Leu Leu Glu Ser Ser Ala Leu Thr
 1 5

<210> 591
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 591

Val Gly Ser Ser Ala Asp Ile Leu Tyr
 1 5

<210> 592
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 592

Val Glu Ser Ser Ala Asp Ile Leu Tyr
 1 5

<210> 593
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 593

Tyr Phe Pro Glu Glu Ser Ser Ala Leu
 1 5

<210> 594
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 594

Tyr Ser Pro Glu Glu Ser Ser Ala Leu
 1 5

<210> 595

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 595

Arg Glu Lys Leu Pro Ile Leu Cys Thr

1 5

<210> 596

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 596

Gln Glu Lys Leu Pro Ile Arg Gln Gly

1 5

<210> 597

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 597

Lys Pro Asn Asn Gly Lys Leu Ser Thr

1 5

<210> 598

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 598

Gln Glu Gln Glu Lys Lys Leu Ser Phe

1 5

<210> 599

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 599

Ala Ala Leu Leu

1
<210>
> 600
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 600
Ala Ala Thr Ala

1
<210> 601
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 601
Ala Phe Pro Ser

1
<210> 602
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 602
Ala Gly Ala Ala

1
<210> 603
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 603
Ala Leu Leu Lys

1
<210> 604
<211> 4
<212> PRT
<213>
> Homo sapiens

<400> 604

Ala Leu Leu Asn

1

<210> 605

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 605

Ala Leu Pro Ala

1

<210> 606

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 606

Ala Asn Leu Ala

1

<210> 607

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 607

Ala Ser His Leu

1

<210> 608

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 608

Ala Thr Ala Ala

1

<210> 609

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 609

Asp Leu Phe Phe

1

<210> 610

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 610

Asp Ser Leu Gly

1

<210> 611

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 611

Asp Ser Leu Tyr

1

<210> 612

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 612

Glu Ile Leu Phe

1

<210> 613

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 613

Glu Lys Val Leu

1

<210> 614

<211> 4

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 614

Glu Pro Leu Lys

1

<210> 615

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 615

Glu Ser Pro Phe

1

<210> 616

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 616

Glu Ser Ser Ala

1

<210> 617

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 617

Glu Thr Leu Val

1

<210> 618

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 618

Phe Ala Gly Val

1

<210> 619

<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 619

Phe His Phe Tyr

1
<210> 620
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 620

Phe Leu Gly Leu

1
<210> 621
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 621

Phe Leu Asn Leu

1

<210> 622
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 622

Phe Tyr Phe Phe

1
<210> 623
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 623

Gly Gln Pro Ala

1

<210> 624

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 624

Gly Ser Thr Leu

1

<210> 625

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 625

His Phe Tyr Phe

1

<210> 626

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 626

Ile Phe Phe Ala

1

<210> 627

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 627

Lys Phe Leu Lys

1

<210> 628

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 628

Lys Leu Leu Ser

1
<210> 629
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 629
Lys Val Leu Arg

1
<210> 630
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 630
Lys Tyr Phe Gln

1
<210> 631
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 631
Leu Ala Thr Val

1
<210> 632
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 632
Leu Asp Lys Lys

1
<210> 633
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 633

Leu Asp Pro Leu

1

<210> 634

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 634

Leu Asp Thr Leu

1

<210> 635

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 635

Leu Glu Glu Lys

1

<210> 636

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 636

Leu Glu Glu Ser

1

<210> 637

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 637

Leu Glu Lys Leu

1

<210> 638

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 638

Leu Phe Phe Val

1

<210> 639

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 639

Leu Phe Asn Ile

1

<210> 640

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 640

Leu Gly Ser Thr

1

<210> 641

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 641

Leu Leu Pro Lys

1

<210> 642

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 642

Leu Leu Arg Ile

1

<210> 643

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 643

Leu Leu Ser Glu

1

<210> 644

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 644

Leu Leu Ser Pro

1

<210> 645

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 645

Leu Met Pro Arg

1

<210> 646

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 646

Leu Arg Phe Leu

1

<210> 647

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 647

Leu Arg Pro Thr

1

<210> 648

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 648

Leu Ser Phe Ala

1

<210> 649

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 649

Leu Ser Val Leu

1

<210> 650

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 650

Leu Thr Ala Thr

1

<210> 651

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 651

Leu Val Ala Phe

1

<210> 652

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 652

Leu Val Cys Phe

1

<210> 653
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 653

Leu Val Val Val

1

<210> 654
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 654

Met Gly Leu Ala

1

<210> 655
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 655

Asn Ile Leu Leu

1

<210> 656
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 656

Asn Lys Ser Phe

1

<210> 657
<211> 4

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 657

Asn Val Thr Ser

1
<210> 658
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 658
Pro Gly Ser Thr

1
<210> 659
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 659

Pro Leu Ala Gly

1
<210> 660
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 660

Pro Leu Leu Lys

1
<210> 661
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400>

> 661

Pro Pro Gly Pro

1
<210> 662
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 662

Pro Pro Ser Tyr

1

<210> 663

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 663

Pro Ser Leu Leu

1

<210> 664

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 664

Pro Val Phe Phe

1

<210> 665

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 665

Pro Val Thr Ser

1

<210> 666

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 666

Arg Ile Leu Lys

1

<210> 667

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 667

Arg Leu Ile Glu

1

<210> 668

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 668

Arg Pro Pro Ser

1

<210> 669

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 669

Arg Arg Arg Pro

1

<210> 670

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 670

Arg Ser Gln Arg

1

<210> 671

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 671

Arg Thr Phe Ser

1

<210> 672

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 672

Arg Tyr Leu Leu

1

<210> 673

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 673

Ser Glu Ser Pro

1

<210> 674

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 674

Ser Ile Phe Leu

1

<210> 675

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 675

Ser Leu Gly Phe

1

<210> 676

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 676

Ser Leu Arg Phe

1

<210> 677

<211> 4

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 677

Ser Leu Ser Val

1

<210> 678

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 678

Ser Leu Val Cys

1

<210> 679

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 679

Ser Leu Tyr Leu

1

<210> 680

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 680

Ser Met Ser Ser

1

<210> 681

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 681

Ser Pro Arg Ser

1

<210> 682

<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 682

Ser Pro Ser Ala

1
<210> 683
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400>

> 683

Ser Ser Thr Thr

1
<210> 684
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 684

Ser Thr Leu Ala

1
<210> 685
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 685

Ser Thr Ser Phe

1
<210> 686
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 686

Ser Val Leu Tyr

1

<210> 687
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 687
Ser Val Thr Phe
1

<210> 688
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 688
Ser Tyr Ser Gly
1

<210> 689
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 689
Thr Ala Ala Phe
1

<210> 690
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 690
Thr Leu Lys Phe
1

<210> 691
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 691
Thr Gln Arg Leu

1
 <210> 692
 <211> 4
 <212> PRT

 <213> Homo sapiens
 <400> 692
 Thr Ser Phe Lys

1
 <210> 693
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 693
 Thr Thr Ser Ser

1
 <210> 694
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 694
 Thr Thr Thr Ser

1
 <210> 695
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 695
 Val Ala Ile Cys

1
 <210> 696
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 696

Val Glu Ser Val

1

<210> 697

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 697

Val Gly Ser Ile

1

<210> 698

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 698

Val Leu Glu Pro

1

<210> 699

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 699

Val Leu Leu Arg

1

<210> 700

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 700

Val Thr Ser Val

1

<210> 701

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 701
 Phe Val Phe Ala Ala Leu Leu Glu Tyr
 1 5

<210> 702
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 702
 Ser Met Ala Asp Arg Ala Ala Leu Leu
 1 5

<210> 703
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 703
 Ala Ala Leu Leu Lys Glu Phe Leu Arg
 1 5

<210> 704
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 704

Asp Glu Val Ala Ala Leu Leu His Ala
 1 5

<210> 705
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 705
 Asp Pro Ala Ala Ser Leu Asp Ala Tyr
 1 5

<210> 706
 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 706

Glu Thr Val Ala Ala Thr Ala Pro Ala

1 5

<210> 707

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 707

Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ser

1 5

<210> 708

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 708

Ala Ile Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

1 5

<210> 709

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 709

Ser Ala Ala Thr Ala Ala Ser Lys Lys

1 5

<210> 710

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 710

Ala Phe Pro Ser Ser Gln Leu Ser Ser

1 5

<

210> 711
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 711
 Phe Pro Pro Leu Phe Ala Phe Pro Ser
 1 5

<210> 712
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 712
 Ala Leu Pro Ser Ile Ser Gly Asn Phe
 1 5

<210> 713
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 713
 Ala Ala Phe Pro Pro Ser Leu Met Met
 1 5

<210> 714
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 714
 Thr Glu Ala Gly Ala Ala Ser Gly Leu
 1 5

<210> 715
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 715
 Met Met Ala Ala Gly Ala Ala Leu Ala

1 5
 <210> 716
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 716
 Glu Pro Gln Val Ala Gly Ala Ala Met

1 5
 <210> 717
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 717

Phe Val Phe Ala Ala Leu Leu Glu Tyr
 1 5
 <210> 718
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 718

Ala Ala Leu Leu Lys Glu Phe Leu Arg
 1 5
 <210> 719
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 719

Gly Leu Leu Glu Ala Leu Leu Lys Ile
 1 5
 <210> 720
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 720

Trp Arg Leu Val Ala Pro Leu Asn His

1 5

<210> 721

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 721

Glu Leu Trp Ala Leu Leu Asn Phe Leu

1 5

<210> 722

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 722

Gly Ala Leu Leu Asn Pro Ser Ser Arg

1 5

<210> 723

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 723

Arg Ala Leu Pro Ala Arg Phe Ile Glu

1 5

<210> 724

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 724

Ala Leu Pro Ala Ala Lys Pro Ala Val

1 5

<210> 725

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 725

Ala Leu Pro Ala Ala Ala Trp Ser Leu

1 5

<210> 726

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 726

Tyr Lys Ala Asp Leu Ala Trp Met Lys

1 5

<210> 727

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 727

Ser Tyr Thr Ala Asn Leu Ala Ala Phe

1 5

<210> 728

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 728

Arg Leu Ala Asn Leu Ala Ala Thr Ile

1 5

<210> 729

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 729

Glu Glu Phe Ala Leu Ala Ser His Leu

1 5

<210> 730

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 730

Ala Leu Ala Ser His Leu Ile Glu Ala

1 5

<210> 731

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 731

Gly Pro Leu Pro Pro Ala Pro His Leu

1 5

<210> 732

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 732

Arg Val Glu Ala Ser His Leu Thr Thr

1 5

<210> 733

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 733

Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ser

1 5

<210> 734

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 734

Ile Pro Arg Ser Thr Ala Thr Ala Ala

1 5

<210> 735

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 735

Ala Ile Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

1 5

<210> 736

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 736

Ser Ala Ala Thr Ala Ala Ser Lys Lys

1 5

<210> 737

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 737

Glu Glu Ala Thr Ala Ala Arg Ala Val

1 5

<210> 738

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 738

Asp Pro Phe Phe Ile Tyr Phe Leu Met

1 5

<210> 739

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 739

Lys Phe His Gln Asp Leu Phe Phe Met

1 5
 <210> 740
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 740
 Leu Tyr Asn Asp Pro Phe Phe Pro Leu

1 5
 <210> 741
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 741
 Asp Ser Leu Asp Glu Asp Leu Ser Phe

1 5
 <210> 742
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 742
 Asp Ser Pro Gly Pro Ser Ile Ala Tyr

1 5
 <210> 743
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 743
 Glu Thr Val Asp Ser Leu Gly Pro Leu

1 5
 <210> 744
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 744
 Asp Ser Leu Gly Ser Lys Ala Thr Pro
 1 5

<210> 745

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 745

Val Leu Ser Gln Cys Asp Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 746

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 746

Ser Leu Ser Asp Ser Leu Tyr Asp Ser
 1 5

<210> 747

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 747

Val Ser Pro Asp Ser Leu Tyr Leu Phe
 1 5

<210> 748

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 748

Ser Ile Leu Glu Ile Ser Phe Thr Thr
 1 5

<210> 749

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 749
 Glu Phe Ile Glu Ile Leu Phe Gly Ile
 1 5

<210> 750

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 750

Phe Glu Gly Glu Asn Leu Phe Ile Trp
 1 5

<210> 751

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 751

Thr Phe Glu Arg Val Leu Leu Arg Leu
 1 5

<210> 752

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 752

Leu Gln Glu Arg Glu Lys Ala Leu Arg
 1 5

<210> 753

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 753

Lys Glu Glu Lys Val Leu His Glu Leu
 1 5

<210> 754

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 754

Arg Gln Thr Ala Ser Glu Pro Leu Glu

1 5

<210> 755

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 755

Ile Pro Asn Ser Asn Glu Pro Leu Lys

1 5

<210> 756

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 756

Val Thr Phe Glu Pro Leu Lys Asn Ser

1 5

<210> 757

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 757

Leu Pro Ala Pro Glu Ser Pro Phe Ala

1 5

<210> 758

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 758

Glu Gly Arg Leu Ile Glu Ser Pro Phe

1 5

<210> 759

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 759

Thr Lys Ser Pro Phe Glu Gln His Ile

1 5

<210> 760

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 760

Tyr Leu Leu Gly Ser Ser Ala Leu Thr

1 5

<210> 761

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 761

Val Gly Ser Ser Ala Asp Ile Leu Tyr

1 5

<210> 762

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 762

Tyr Phe Pro Glu Glu Ser Ser Ala Leu

1 5

<210> 763

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 763

Ser Pro Val Glu Thr Leu Ala Thr Tyr

1 5
 <210> 764
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 764

Thr Pro Trp Glu Thr Leu Val Val Phe

1 5
 <210> 765
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 765

Tyr Glu Thr Leu Val Ser Leu Asp Tyr

1 5
 <210> 766
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 766

Leu Leu Asn Pro Phe Phe Ala Gly Leu

1 5
 <210> 767
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 767

Phe Ala Gly Val Ala Leu Gly Asp Ser

1 5
 <210> 768
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 768
 Ser Leu Ala Arg Ser Phe Ala Gly Val
 1 5

<210> 769

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 769

Gly Met Ala Phe His Ser Tyr Phe Met
 1 5

<210> 770

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 770

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Ser Phe
 1 5

<210> 771

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 771

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Ser Phe
 1 5

<210> 772

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 772

Phe His Phe Tyr His Met Asp Leu Tyr
 1 5

<210> 773

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 773

Gly Arg Ser Leu Gly Leu Tyr Ala Trp

1 5

<210> 774

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 774

Ile Leu Leu Gln Ile Ser Leu Gly Leu

1 5

<210> 775

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 775

Ser Leu Gly Leu Met Thr Glu Lys Leu

1 5

<210> 776

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 776

Ala Phe Leu Gly Leu Gln Leu Val Lys

1 5

<210> 777

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 777

Leu Leu Asn Leu Glu Lys Leu Leu Arg

1 5

<210> 778

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 778

Gln Phe Leu Asn Leu Met Glu Lys Leu

1 5

<210> 779
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 779

Tyr Leu Pro Pro Phe Leu Asn Leu Leu

1 5

<210> 780
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 780

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Ser Phe

1 5

<210> 781
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 781

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Ser Phe

1 5

<210> 782
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 782

Phe Leu Ser Phe Tyr Ser Phe Leu Leu

1 5

<210> 783

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 783

Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Leu

1 5

<210> 784

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 784

Pro Pro Gln Ala Asn Gly Gln Pro Ala

1 5

<210> 785

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 785

Lys Leu Phe Pro Gly Gln Pro Ala Ala

1 5

<210> 786

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 786

Val Pro Ala Phe Gly Gln Pro Ala Ser

1 5

<210> 787

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 787

Asn Arg Lys Asp Leu Ser Ser Thr Leu

1 5

<210> 788

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 788

Arg Tyr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Leu

1 5

<210> 789

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 789

Lys Gly Lys Gly Ser Thr Leu Ala Ile

1 5

<210> 790

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 790

Gly Met Ala Phe His Ser Tyr Phe Met

1 5

<210> 791

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 791

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Ser Phe

1 5

<210> 792

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 792
 Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Ser Phe
 1 5

<210> 793

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 793

His Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe
 1 5

<210> 794

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 794

Ile Phe Ser Ala Asn Leu Val Leu Phe
 1 5

<210> 795

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 795

Ile Ser Phe Ala His Pro Leu Ala Phe
 1 5

<210> 796

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 796

Ile Phe Phe Val Leu Leu Val Ile Phe
 1 5

<210> 797

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 797

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Phe Leu Lys

1 5

<210> 798

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 798

Phe Leu Gln Thr Lys Ser Leu Lys Val

1 5

<210> 799

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 799

Glu Phe Leu Lys Met Val Asn Asn Lys

1 5

<210> 800

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 800

Lys Leu Leu Ser Pro Ile Ser Ser Met

1 5

<210> 801

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 801

Gly Leu Leu Lys Leu Leu Ser Thr Val

1 5

<210> 802

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 802

Glu Leu Leu Ser Gly Gly Glu Pro Leu

1 5

<210> 803

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 803

Ser Leu Lys Leu Leu Ser Cys Leu Leu

1 5

<210> 804

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 804

Asp Val Leu Gly Met Lys Val Leu Arg

1 5

<210> 805

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 805

Lys Ala Leu Arg Pro Thr Pro Gln Leu

1 5

<210> 806

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 806

Leu Gln Glu Arg Glu Lys Ala Leu Arg

1 5

<210> 807
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 807

Glu Glu Lys Tyr Ser Gln Ser Thr Arg

1 5
 <210> 808
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 808

Val Leu His Gly Lys Asp Phe Gln Val

1 5
 <210> 809
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 809

Leu Glu Glu Tyr Phe Gln His Ala Trp

1 5
 <210> 810
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 810

Phe Leu Leu Gly Leu Ala Thr Val Pro

1 5
 <210> 811
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 811

Gly Ile Ile Ser Leu Leu Ala Ala Val

1 5
 <210> 812
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 812

Ala Leu Lys Glu Leu Ala Thr Val Leu

1 5
 <210> 813
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 813

Ala Ala Ala Ala Ala Leu Asp Lys Lys

1 5
 <210> 814
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 814

Gln Gln Leu Asp Glu Lys Asp Ala Arg

1 5
 <210> 815
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 815

Phe Leu Asp Lys Lys Val Pro Pro Cys

1 5
 <210> 816
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 816
 Leu Ser Leu Asp Glu Lys Ile Lys Leu
 1 5
 <210> 817
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 817

Ala Leu Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu
 1 5
 <210> 818
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 818

Ile His Phe Asn Leu Leu Asp Pro Leu
 1 5
 <210> 819
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 819

Gly Val Phe Ser Phe Leu Asp Pro Leu
 1 5
 <210> 820
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 820

Pro Ala Leu Asp Pro Leu Ala Pro Leu
 1 5
 <210> 821
 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 821

Lys Arg Trp Leu Asp Thr Leu Ser Val

1 5

<210> 822

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 822

Ser Ala Leu Asp Thr Leu Val Gln Ala

1 5

<210> 823

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 823

Val Leu Leu Asp Thr Leu Glu Gln Glu

1 5

<210> 824

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 824

His Ser Ser Glu Ile Leu Asp Thr Leu

1 5

<210> 825

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 825

Glu Val Leu Glu Gly Lys Pro Ile Tyr

1 5

<210> 826

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 826
Cys Leu Glu Glu Lys Val Cys Ser Leu

1 5

<210> 827
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 827

Lys Leu Glu Glu Lys Asp Gly Leu Lys

1 5

<210> 828
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 828

Phe Ala Asn Ala Pro Glu Glu Ser Arg

1 5

<210> 829
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 829

Arg Arg Ala Arg Leu Glu Glu Ser Arg

1 5

<210> 830
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 830

Phe Arg Leu Glu Glu Ser Pro Phe Val

1 5

<210> 831

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 831

Ser Leu Leu Glu Glu Ser Phe Cys Gly

1 5

<210> 832

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 832

Leu Leu Asn Leu Glu Lys Leu Leu Arg

1 5

<210> 833

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 833

Gln Phe Leu Asn Leu Met Glu Lys Leu

1 5

<210> 834

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 834

Phe Leu Glu Glu Leu Asn Leu Ser Tyr

1 5

<210> 835

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 835
 Ser Ala Ala Pro Asn Leu Glu Glu Leu
 1 5

<210> 836

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 836

Met Arg Lys Lys Leu Phe Ser Val Leu
 1 5

<210> 837

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 837

Gly Leu Phe Ser Val Cys Tyr Pro Arg
 1 5

<210> 838

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 838

Cys Ser Ser Gln Arg Leu Phe Ser Val
 1 5

<210> 839

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 839

Asp Leu Phe Asn Ile Ser Tyr Ser Leu
 1 5

<210> 840

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 840

Thr Leu Asn Leu Cys Asn Ile Asp Val

1 5

<210> 841

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 841

Val Ser Phe Asn Ile Thr Ile Ile Leu

1 5

<210> 842

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 842

Phe Gly Leu Leu Gly Ser Thr Glu Trp

1 5

<210> 843

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 843

Asn Arg Lys Asp Leu Ser Ser Thr Leu

1 5

<210> 844

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 844

Ser Leu Gly Ser Thr Ser Phe Leu Ile

1 5

<210> 845

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 845

His Phe Leu Gly Ser Thr Glu Cys Phe

1 5

<210> 846
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 846

Pro Arg Gly Leu Asn Leu Leu Pro Lys

1 5

<210> 847
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 847

Leu Pro Pro Glu Gln Leu Leu Pro Lys

1 5

<210> 848
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 848

Leu Leu Pro Lys Glu Ala Pro Arg Val

1 5

<210> 849
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 849

Val Leu Leu Pro Lys Met Lys Pro Leu

1 5

<210> 850

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 850

Ala Leu Leu Arg Ile Ser Ile Pro Leu

1 5

<210> 851

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 851

Ser Tyr Ser Ala Asn Leu Leu Arg Ile

1 5

<210> 852

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 852

Leu Leu Arg Ile Arg Ala Leu Arg Trp

1 5

<210> 853

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 853

Ala Ala Gln Leu Leu Ser Asp Met Lys

1 5

<210> 854

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 854

Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Lys

1 5
 <210> 855
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 855

Arg Val Val Ser Leu Ser Glu Tyr Arg

1 5
 <210> 856
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 856

Lys Leu Leu Ser Pro Ile Ser Ser Met

1 5
 <210> 857
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 857

Leu Tyr Leu Leu Ser Pro Phe Ser Val

1 5
 <210> 858
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 858

Arg Leu Asn Leu Leu Thr Pro Arg His

1 5
 <210> 859
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 859
 Glu Pro Asp Ala Ser Leu Met Pro Arg
 1 5

<210> 860

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 860

Gly Leu Met Thr Arg His Cys Thr Ala
 1 5

<210> 861

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 861

Thr Ser Met Pro Arg Ser Ser Ala Met
 1 5

<210> 862

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 862

Leu Arg Phe Pro Gln Ala Thr Pro Arg
 1 5

<210> 863

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 863

Phe Ala Leu Leu Arg Phe Leu Cys Leu
 1 5

<210> 864

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 864

His Ser Phe Gln Gly Leu Arg Phe Leu

1 5

<210> 865

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 865

Lys Ala Leu Arg Pro Thr Pro Gln Leu

1 5

<210> 866

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 866

Ala Leu Arg Pro Thr Pro Arg Pro Val

1 5

<210> 867

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 867

Leu Gly Pro Thr Cys Lys Ile Leu Val

1 5

<210> 868

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 868

Phe Arg Asp Asn Ser Ser Phe Ala Arg

1 5

<210> 869

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 869

Phe Leu Ser Phe Thr Asp Ser Asp Leu

1 5

<210> 870

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 870

Ser Ser Phe Ala Arg His Arg Lys Ile

1 5

<210> 871

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 871

Phe Leu Ser Val Leu Phe Pro Thr Ile

1 5

<210> 872

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 872

Phe Val Gly Gly Leu Ser Val Leu Tyr

1 5

<210> 873

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 873

Lys Ile Trp Glu Glu Leu Ser Val Leu

1 5
 <210> 874
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 874

Val Met Trp Pro Pro Leu Ser Ala Leu

1 5
 <210> 875
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 875

Glu Thr Ser Thr Ala Thr Pro Arg Arg

1 5
 <210> 876
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 876

Ser Ser Thr Ala Thr Thr Ser Ser Lys

1 5
 <210> 877
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 877

Arg Met Leu Thr Ala Thr Gln Tyr Ile

1 5
 <210> 878
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 878
 Pro Val Met Ala Leu Thr Ala Thr Ala
 1 5

<210> 879

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 879

Val Val Ser Gly Ala Leu Val Ala Phe
 1 5

<210> 880

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 880

Ile Ser His Leu Asn Leu Val Ala Phe
 1 5

<210> 881

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 881

Leu Val Ala Phe Asn Ala Gln His Glu
 1 5

<210> 882

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 882

Val Arg Phe Arg Ser Leu Val Cys Phe
 1 5

<210> 883

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 883

Gln Leu Asn Leu Val Cys Phe Asp Lys

1 5

<210> 884

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 884

Ser Leu Val Cys Phe Gln Thr Ala Leu

1 5

<210> 885

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 885

His Leu Ala Val Val Thr Leu Tyr Tyr

1 5

<210> 886

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 886

His Ile Leu Pro His Pro Val Val Val

1 5

<210> 887

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 887

Leu Leu Leu Val Val Pro Trp Gly Val

1 5

<210> 888

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 888
 Arg Met Gly Leu Ala Ile Ser Leu Val

1 5

<210> 889
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 889

Cys Leu Met Gly Leu Ala Glu Thr Pro

1 5

<210> 890
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 890

Leu Pro Leu Ala Leu Gly Leu Ala Leu

1 5

<210> 891
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 891

Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Lys

1 5

<210> 892
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 892

Val Glu Asn Ile Leu Leu His Asp Arg

1 5

<210> 893
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 893
 Tyr Tyr Asn Ile Leu Leu Tyr Ser Leu
 1 5

<210> 894
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 894

Val Leu Asn Ile Leu Ser Phe Leu Arg
 1 5

<210> 895
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 895

Ile Thr Gln Asn Lys Ser Phe Phe Ser
 1 5

<210> 896
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 896

Ser Leu Leu Asn Lys Ser Ser Pro Val
 1 5

<210> 897
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 897

Ile Thr Tyr Arg Asn Lys Ser Leu Met

1 5
 <210> 898
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 898

Ala Met Thr Ser Asn Val Ala Ser Val

1 5
 <210> 899
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 899

Phe Ile Ile Asn Val Thr Ser Ala Ser

1 5
 <210> 900
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 900

Leu Pro Tyr Asp Val Thr Ser Pro Ala

1 5
 <210> 901
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 901

Lys Thr Ala Pro Pro Gly Ser Ala Val

1 5
 <210> 902
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 902
 Arg Tyr Pro Pro Pro Gly Ser Thr Leu
 1 5

<210> 903

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 903

Asn Asn Met Pro Gly Ser Thr Arg Ile
 1 5

<210> 904

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 904

Thr Pro Leu Ala Gly Pro Thr Gly Leu
 1 5

<210> 905

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 905

Gly Pro Leu Ala Gly Ser Pro Val Ile
 1 5

<210> 906

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 906

Phe Met Pro Leu Ala Gly Ser Lys Leu
 1 5

<210> 907

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 907

Met Pro Leu Leu Lys Tyr Cys Ser Val

1 5

<210> 908

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 908

Gly Leu Ser Glu Glu Pro Leu Leu Lys

1 5

<210> 909

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 909

Ile Ser Gln Thr Pro Leu Leu Lys Glu

1 5

<210> 910

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 910

Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Pro Ile

1 5

<210> 911

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 911

Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Gly Pro Phe

1 5

<210> 912

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 912

Glu Ala Pro Pro Gly Pro Asp Ala Ser
 1 5

<210> 913
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 913

Glu Pro Val Thr Ser Pro Pro Ser Tyr
 1 5

<210> 914
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 914

Phe Val His Arg Ile Pro Pro Ser Tyr
 1 5

<210> 915
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 915

Phe Phe Phe Ile Pro Leu Ser Tyr Leu
 1 5

<210> 916
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 916

Phe Pro Pro Pro Pro Leu Leu Ala Thr
 1 5

<210> 917
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 917

Glu Met Pro Ser Leu Leu Pro Leu Ser

1 5

<210> 918
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 918

Phe Gly Gln Gly Phe Pro Ser Pro Leu

1 5

<210> 919
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 919

Gly Leu Leu Phe Pro Val Phe Ser Val

1 5

<210> 920
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 920

Phe Pro Pro Val Phe Phe Ser Ser Phe

1 5

<210> 921
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 921

His Pro Val Leu Phe Ala Gln Ala Leu

1 5
 <210> 922
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 922

Leu Pro Val Thr Ser Thr Ser Ser Ala

1 5
 <210> 923
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 923

Ile Pro Lys Arg Pro Val Ser Ser Ile

1 5
 <210> 924
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 924

Glu Pro Val Thr Ser Pro Pro Ser Tyr

1 5
 <210> 925
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 925

Gly Arg Ala Glu Arg Ile Leu Glu Leu

1 5
 <210> 926
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 926
 Met Arg Ile Leu Arg Ile Leu Lys Leu
 1 5
 <210> 927
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 927

Arg Ile Leu Lys Glu Leu Lys Gln Lys
 1 5
 <210> 928
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 928

Arg Ile Ile Glu Lys Pro Glu Pro Met
 1 5
 <210> 929
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 929

Glu Gly Arg Leu Ile Glu Ser Pro Phe
 1 5
 <210> 930
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 930

Arg Leu Ile Gly Glu Lys Ser Leu Leu
 1 5
 <210> 931
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 931

Gly Arg Arg Pro Pro Ser Gln Ser Leu
 1 5

<210> 932

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 932

Pro Phe Arg Pro Pro Ser His Ser Phe
 1 5

<210> 933

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 933

Leu Arg Pro Pro Ser Lys Glu Ser Val
 1 5

<210> 934

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 934

Arg Arg Arg Pro Gln Phe His Pro Ser
 1 5

<210> 935

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 935

Gly Arg Gly Arg Pro Ala Phe Pro Phe
 1 5

<210> 936

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 936

Ser Leu Arg Arg Arg Pro Gln Ser Ser
 1 5

<210> 937
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 937

Arg Arg Arg Arg Pro Gly Ala Ala Leu
 1 5

<210> 938
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 938

Leu Arg Ser Gln Arg Gln Lys Glu Leu
 1 5

<210> 939
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 939

Ser Arg His Ser Arg Ser Gln Gly Ala
 1 5

<210> 940
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 940

Ser Asp Leu Ser Arg Ser Gln Arg Leu

1 5

<210> 941

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 941

Glu Glu Val Arg Thr Phe Pro Glu Val

1 5

<210> 942

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 942

Ser Phe Asp Gly Arg Thr Phe Ser Val

1 5

<210> 943

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 943

Arg Thr Phe Pro Trp Ile Ile Glu Val

1 5

<210> 944

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 944

Arg Tyr Leu Leu Thr Leu His Pro Val

1 5

<210> 945

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 945
 Pro Glu Ser Pro Arg Tyr Leu Leu Ile
 1 5

<210> 946

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 946

Arg His Leu Leu Ser Tyr Leu Val Val
 1 5

<210> 947

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 947

Trp Leu Ser Asp Cys Tyr Leu Leu Leu
 1 5

<210> 948

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 948

Leu Pro Ala Pro Glu Ser Pro Phe Ala
 1 5

<210> 949

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 949

Pro Glu Ser Pro Arg Tyr Leu Leu Ile
 1 5

<210> 950

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 950

Cys Pro Ser Glu Ser Pro Val Pro Ile

1 5

<210> 951

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 951

Met Arg Gly Gly Tyr Ser Ile Phe Leu

1 5

<210> 952

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 952

Asn Ser Ile Ser Leu Glu Ser Gly Lys

1 5

<210> 953

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 953

Leu Ser Ser Asn Phe Leu Arg His Val

1 5

<210> 954

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 954

Ser Ile Phe Leu Cys Asp Met Asp Val

1 5

<210> 955

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 955

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Ser Phe
 1 5

<210> 956
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 956

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Ser Phe
 1 5

<210> 957
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 957

Ala Gly Tyr Ser Leu Gly Phe Leu Leu
 1 5

<210> 958
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 958

Glu Ser Leu Arg Phe Asp Pro Lys Arg
 1 5

<210> 959
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 959

Glu Ser Leu Arg Phe Asp Pro Lys Arg
 1 5

<210> 960

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 960

Phe Ala Asn Asn Ser Ser Leu Trp Phe

1 5

<210> 961

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 961

Asp Glu Leu Pro Leu Ser Val Arg Ile

1 5

<210> 962

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 962

Ser Met Leu Gln Lys Ser Leu Ser Val

1 5

<210> 963

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 963

Ala Glu Lys Ser Pro Ser Val Glu Leu

1 5

<210> 964

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 964

Ile Ser Leu Ser Val Gly Asp His Phe

1 5
 <210> 965
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 965

Ala Arg His Thr Ser Pro Ser Val Ile

1 5
 <210> 966
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 966

Val Arg Phe Arg Ser Leu Val Cys Phe

1 5
 <210> 967
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 967

Gln Leu Asn Leu Val Cys Phe Asp Lys

1 5
 <210> 968
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 968

Ser Leu Val Cys Phe Gln Thr Ala Leu

1 5
 <210> 969
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 969
 Gly Glu Asn Asp Lys Ser Leu His Leu
 1 5

<210> 970

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 970

Val Ser Pro Asp Ser Leu Tyr Leu Phe
 1 5

<210> 971

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 971

Pro Gln Gln Ser Leu Tyr Leu Leu Val
 1 5

<210> 972

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 972

Gly Glu Leu Ser Met Ser Ser Gly Glu
 1 5

<210> 973

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 973

Gly Thr Ser Ser Met Ser Ser Leu His
 1 5

<210> 974

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 974

Gln Arg Ile Gly Ser Met Ser Ser Val

1 5

<210> 975

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 975

Ser Pro His Ser Asn Arg Thr Thr Pro

1 5

<210> 976

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 976

Gly Leu Ser Ser Pro Arg Ser Ala His

1 5

<210> 977

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 977

Pro Pro Arg Ser Pro Ala Leu Pro Pro

1 5

<210> 978

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 978

Gly Phe Ser Pro Arg Ser Tyr Phe Phe

1 5

<210> 979

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 979

Ser Pro Leu Gln Ser Pro Arg Gly Leu

1 5

<210> 980

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 980

Ser Pro Arg Ser Lys Arg Asn Arg Ser

1 5

<210> 981

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 981

Val Val Gly Val Pro Pro Ser Ala Lys

1 5

<210> 982

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 982

Arg Pro Ala Gln Pro Ser Pro Ser Ala

1 5

<210> 983

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 983

Ala Pro Ser Pro Ser Ala Pro Pro Ala

1 5
 <210> 984
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 984

Ser Pro Met Asn Lys Ser Pro Ser Ala

1 5
 <210> 985
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 985

Val Met Tyr Asn Pro Ser Ala Gln Leu

1 5
 <210> 986
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 986

His Arg Ser Ser Ser Thr Thr Glu Ile

1 5
 <210> 987
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 987

Leu Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ser Leu

1 5
 <210> 988
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 988
 Ser Ser Pro Thr Thr Pro Pro Glu Tyr
 1 5

<210> 989

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 989

Arg Val Leu Ser Pro Thr Thr Ser Arg
 1 5

<210> 990

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 990

Ser Thr Leu Thr Gln Arg Phe Pro His
 1 5

<210> 991

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 991

Lys Gly Lys Gly Ser Thr Leu Ala Ile
 1 5

<210> 992

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 992

Cys Ser Asp Ser Ser Thr Leu Ala Leu
 1 5

<210> 993

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 993
 Tyr Leu Thr Thr Leu Ala Trp Asn Leu

1 5

<210> 994
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 994
 Leu Leu Leu Glu Met Ser Thr Pro Phe

1 5

<210> 995
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 995
 Ser Pro Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe

1 5

<210> 996
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 996
 Asp Leu His Gln Ala Ser Thr Ser Ser

1 5

<210> 997
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 997

Glu Ser Glu Glu Leu Pro Thr Ser Phe
 1 5
 <210> 998

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 998
 Ser Thr Ser Ser Trp Pro Glu Tyr Phe

1 5

<210> 999
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 999

Ser Val Leu His Thr Leu Gln Met Tyr

1 5

<210> 1000
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1000

Phe Val Gly Gly Leu Ser Val Leu Tyr

1 5

<210> 1001
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1001

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Thr Val

1 5

<210> 1002
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1002

Ala Leu Gly Arg Ser Val Leu Tyr Leu

1 5

<210> 1003

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1003

Lys Ala His Val Met Ser Val Leu His

1 5

<210> 1004

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1004

Thr Glu Lys Glu Ile Ser Val Leu His

1 5

<210> 1005

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1005

Arg Arg Ser Arg Ser Ser Val Thr Leu

1 5

<210> 1006

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1006

Gly Pro Ala Ser Val Thr Phe Pro Val

1 5

<210> 1007

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1007

Gly Pro Gly Ala Gly Ser Val Thr Phe

1 5

<210> 1008

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1008

Pro Tyr Ser Gly Cys Gly Thr Phe Lys

1 5

<210> 1009

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1009

Pro Tyr Ser Gly Val Thr Val Asp Ile

1 5

<210> 1010

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1010

Ile Pro Tyr Ser Gly Cys Gly Thr Phe

1 5

<210> 1011

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1011

Asn Ala Ala Asp Ser Tyr Ser Trp Val

1 5

<210> 1012

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1012
 Asn Arg Ile Thr Ala Ala Phe Thr Met
 1 5

<210> 1013
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1013

Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ser
 1 5

<210> 1014
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1014

Val Thr Ala Ala Phe Leu Met Leu Pro
 1 5

<210> 1015
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1015

Trp Val Met Lys Gly Thr Leu Glu Phe
 1 5

<210> 1016
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1016

Ser Thr Leu Lys Phe Pro Val Ser Lys
 1 5

<210> 1017
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1017
 Asn Thr Pro Lys Phe Leu Tyr Thr Val
 1 5

<210> 1018

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1018

Asp Ser Arg Thr Gln Arg Ser Gly Arg
 1 5

<210> 1019

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1019

Val Pro Phe Pro Pro Thr Gln Arg Leu
 1 5

<210> 1020

<211> 9

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1020

Lys Phe Phe Thr Gln Arg Ser Ser Leu
 1 5

<210> 1021

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1021

Glu Pro Leu Glu Met Thr Ser Ser Lys
 1 5

<210> 1022

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1022

Leu Ala Glu Asn Glu Thr Ser Phe Lys

1 5

<210> 1023
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1023

Ile Thr Leu Leu Gln Thr Ser Leu Lys

1 5

<210> 1024
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1024

Pro Val Ser Arg Thr Thr Ser Ser Phe

1 5

<210> 1025
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1025

Leu Pro Val Thr Asp Thr Ser Ser Ala

1 5

<210> 1026
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1026

Ser Ser Thr Ala Thr Thr Ser Ser Lys

1 5
 <210> 1027
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1027
 Thr Thr Ser Ile Val Pro Gln Leu Leu

1 5
 <210> 1028
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1028
 Lys Thr Thr Ser Ser Lys Asn Met Glu

1 5
 <210> 1029
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1029
 Leu Pro Val Thr Asp Thr Ser Ser Ala

1 5
 <210> 1030
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1030
 Ile Leu Leu Phe Thr Thr Thr Ser Val

1 5
 <210> 1031
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1031

Thr Thr Thr Ser Asn Gly Ser Thr Leu

1 5

<210> 1032

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1032

Ala Ala Thr Thr Thr Pro Phe Ser Tyr

1 5

<210> 1033

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1033

Arg Tyr Val Ala Ile Cys Asn Pro Leu

1 5

<210> 1034

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1034

Val Ala Ile Cys His Pro Leu Arg Tyr

1 5

<210> 1035

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1035

Arg Tyr Val Ala Ile Cys Lys Pro Leu

1 5

<210> 1036

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1036

Phe Asp Arg Phe Val Ala Ile Cys Tyr

1 5

<210> 1037

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1037

Val Ile Val Glu Ser Val Asp Pro Leu

1 5

<210> 1038

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1038

Asp Glu Ser Val Gly Ser Val Gly Phe

1 5

<210> 1039

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1039

Ser Leu Val Glu Ser Val Ser Ser Ser

1 5

<210> 1040

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1040

Glu Pro Val Gly Ser Ile Ser Trp Ser

1 5

<210> 1041

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1041
 Arg Ala Cys Val Gly Ser Ile Trp Arg

1 5

<210> 1042
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1042

Trp Gln Val Gly Ser Ile Pro Leu Val

1 5

<210> 1043
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1043

Leu Val Leu Glu Pro Arg Asn Ser Lys

1 5

<210> 1044
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1044

Val Met Val Val Leu Glu Pro Gln Leu

1 5

<210> 1045
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1045

Thr Val Pro Glu Pro Phe Gln Met Met

1 5

<210> 1046

<211> 9

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1046

Thr Phe Glu Arg Val Leu Leu Arg Leu

1 5

<210> 1047

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1047

Thr Val Leu Leu Arg Thr Thr Asp Glu

1 5

<210> 1048

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1048

Ile Ala Pro Glu Val Leu Leu Arg Lys

1 5

<210> 1049

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1049

Val Leu Leu Gly Leu Pro Ser Ser Ala

1 5

<210> 1050

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1050

Leu His Val Leu Ser Arg Leu Ala Ile

1 5
 <210> 1051
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1051

Ala Met Thr Ser Asn Val Ala Ser Val

1 5
 <210> 1052
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1052

Thr Val Thr Ser Val Ser Asn Thr Asn

1 5
 <210> 1053
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1053

Thr Val Thr Ser Val Leu Thr Ser Val

1 5
 <210> 1054
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1054

Phe Val Phe Ala Ala Leu Leu Lys Tyr

1 5
 <210> 1055
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1055
 Phe Met Ala Asp Arg Ala Ala Leu Leu
 1 5

<210> 1056
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1056

Ala Ala Leu Leu Lys Lys Phe Leu Arg
 1 5

<210> 1057
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1057

Asn Glu Val Ala Ala Leu Leu His Ala
 1 5

<210> 1058
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1058

Asp Pro Ala Ala Leu Leu Asp Ala Tyr
 1 5

<210> 1059
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1059

Glu Thr Val Ala Ala Thr Ala Ser Ala
 1 5

<210> 1060
 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1060

Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Ala Phe

1 5

<210> 1061

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1061

Ala Ile Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala

1 5

<210> 1062

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1062

Ser Ala Ala Thr Ala Ala Leu Lys Lys

1 5

<210> 1063

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1063

Ala Phe Pro Ser Ser Gln Leu Ser Phe

1 5

<210> 1064

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1064

Phe Pro Leu Leu Phe Ala Phe Pro Ser

1 5

<210> 1065

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1065

Ala Phe Pro Ser Ile Ser Gly Asn Phe

1 5
 <210> 1066
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1066

Ala Ala Phe Pro Ser Ser Leu Met Met

1 5
 <210> 1067
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1067

Thr Glu Ala Gly Ala Ala Ser Gly Phe

1 5
 <210> 1068
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1068

Ile Met Ala Ala Gly Ala Ala Leu Ala

1 5
 <210> 1069
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1069

Lys Pro Gln Val Ala Gly Ala Ala Met

1 5
 <210> 1070
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1070
 Phe Val Phe Ala Ala Leu Leu Lys Tyr

1 5
 <210> 1071
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1071
 Ala Ala Leu Leu Lys Lys Phe Leu Arg

1 5
 <210> 1072
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1072
 Gly Leu Leu Lys Ala Leu Leu Lys Ile

1 5
 <210> 1073
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1073
 Trp Arg Leu Val Ala Leu Leu Asn His

1 5
 <210> 1074
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1074

Lys Leu Trp Ala Leu Leu Asn Phe Leu

1 5
 <210> 1075
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1075

Gly Ala Leu Leu Asn Leu Ser Ser Arg

1 5
 <210> 1076
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1076

Arg Ala Leu Pro Ala Arg Phe Ile Lys

1 5
 <210> 1077
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1077

Ala Leu Pro Ala Ala Lys Pro Thr Val

1 5
 <210> 1078
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1078

Ala Leu Pro Ala Ala Ala Trp Leu Leu

1 5
 <210> 1079
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 1079
 Tyr Lys Ala Asn Leu Ala Trp Met Lys

1 5

<210> 1080

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1080

Phe Tyr Thr Ala Asn Leu Ala Ala Phe

1 5

<210> 1081

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1081

Arg Leu Ala Asn Leu Ala Ala Ile Ile

1 5

<210> 1082

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1082

Glu Glu Tyr Ala Leu Ala Ser His Leu

1 5

<210> 1083

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1083

Ala Leu Ala Ser His Leu Ile Lys Ala

1 5

<210> 1084

<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1084

Gly Pro Leu Pro Pro Ala Ser His Leu
 1 5

<210> 1085

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1085

Arg Val Glu Ala Ser His Leu Thr Ile
 1 5

<210> 1086

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1086

Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Ala Phe
 1 5

<210> 1087

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1087

Ile Pro Gln Ser Thr Ala Thr Ala Ala
 1 5

<210> 1088

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1088

Ala Ile Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala
 1 5

<210> 1089

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1089

Ser Ala Ala Thr Ala Ala Leu Lys Lys

1 5

<210> 1090

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1090

Glu Glu Ala Thr Ala Ala Pro Ala Val

1 5

<210> 1091

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1091

Asp Leu Phe Phe Ile Tyr Phe Leu Met

1 5

<210> 1092

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1092

Lys Phe Tyr Gln Asp Leu Phe Phe Met

1 5

<210> 1093

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1093

Leu Tyr Asn Asp Leu Phe Phe Pro Leu

1 5
 <210> 1094
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1094
 Asp Ser Leu Asp Glu Asp Leu Phe Phe

1 5
 <210> 1095
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1095
 Asp Ser Leu Gly Pro Ser Ile Ala Tyr

1 5
 <210> 1096
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1096
 Glu Thr Val Asp Ser Leu Gly Ser Leu

1 5
 <210> 1097
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1097
 Asp Ser Leu Gly Ser Lys Ala Thr Leu

1 5
 <210> 1098
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1098

Val Leu Ser Gln Cys Asp Ser Leu Tyr

1 5

<210> 1099

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1099

Ser Leu Ser Asp Ser Leu Tyr Asp Leu

1 5

<210> 1100

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1100

Val Leu Pro Asp Ser Leu Tyr Leu Phe

1 5

<210> 1101

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1101

Ser Ile Leu Glu Ile Leu Phe Thr Thr

1 5

<210> 1102

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1102

Lys Phe Ile Glu Ile Leu Phe Gly Ile

1 5

<210> 1103

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1103

Phe Glu Gly Glu Ile Leu Phe Ile Trp

1 5

<210> 1104

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1104

Thr Phe Glu Lys Val Leu Leu Arg Leu

1 5

<210> 1105

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1105

Leu Gln Glu Arg Glu Lys Val Leu Arg

1 5

<210> 1106

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1106

Lys Glu Glu Lys Val Leu His Lys Leu

1 5

<210> 1107

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1107

Arg Gln Thr Ala Ser Glu Pro Leu Lys

1 5

<210> 1108

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1108
 Ile Ser Asn Ser Asn Glu Pro Leu Lys

1 5

<210> 1109

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1109

Val Thr Phe Glu Pro Leu Lys Asn Phe

1 5

<210> 1110

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1110

Leu Pro Ala Ser Glu Ser Pro Phe Ala

1 5

<210> 1111

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1111

Glu Arg Arg Leu Ile Glu Ser Pro Phe

1 5

<210> 1112

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1112

Thr Glu Ser Pro Phe Glu Gln His Ile

1 5

<210> 1113

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1113

Tyr Leu Leu Glu Ser Ser Ala Leu Thr

1 5

<210> 1114

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1114

Val Glu Ser Ser Ala Asp Ile Leu Tyr

1 5

<210> 1115

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1115

Tyr Ser Pro Glu Glu Ser Ser Ala Leu

1 5

<210> 1116

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1116

Ser Pro Val Glu Thr Leu Val Thr Tyr

1 5

<210> 1117

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1117

Thr Ser Trp Glu Thr Leu Val Val Phe

1 5
 <210> 1118
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1118

Tyr Glu Thr Leu Val Phe Leu Asp Tyr

1 5
 <210> 1119
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1119

Leu Leu Asn Pro Phe Phe Ala Gly Val

1 5
 <210> 1120
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1120

Phe Ala Gly Val Ala Leu Gly Asp Phe

1 5
 <210> 1121
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1121

Ser Leu Ala Arg Phe Phe Ala Gly Val

1 5
 <210> 1122
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 1122
 Gly Met Ala Phe His Phe Tyr Phe Met
 1 5

<210> 1123

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1123

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Phe Phe
 1 5

<210> 1124

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1124

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Phe Phe
 1 5

<210> 1125

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1125

Phe His Phe Tyr His Met Asp Leu Phe
 1 5

<210> 1126

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1126

Gly Arg Phe Leu Gly Leu Tyr Ala Trp
 1 5

<210> 1127

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1127

Ile Leu Leu Gln Ile Phe Leu Gly Leu

1 5

<210> 1128

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1128

Phe Leu Gly Leu Met Thr Glu Lys Leu

1 5

<210> 1129

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1129

Ala Phe Leu Gly Leu Gln Leu Met Lys

1 5

<210> 1130

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1130

Phe Leu Asn Leu Glu Lys Leu Leu Arg

1 5

<210> 1131

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1131

Gln Phe Leu Asn Leu Leu Glu Lys Leu

1 5

<210> 1132

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1132

Tyr Leu Leu Pro Phe Leu Asn Leu Leu

1 5

<210> 1133

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1133

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Phe Phe

1 5

<210> 1134

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1134

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Phe Phe

1 5

<210> 1135

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1135

Phe Leu Ser Phe Tyr Phe Phe Leu Leu

1 5

<210> 1136

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1136

Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Leu

1 5
 <210> 1137
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1137
 Ser Pro Gln Ala Asn Gly Gln Pro Ala

1 5
 <210> 1138
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1138

Lys Leu Phe Leu Gly Gln Pro Ala Ala
 1 5
 <210> 1139
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1139

Val Pro Ala Phe Gly Gln Pro Ala Phe
 1 5
 <210> 1140
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1140
 Asn Arg Lys Asp Leu Gly Ser Thr Leu
 1 5
 <210> 1141
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1141
 Arg Tyr Thr Pro Pro Gly Ser Thr Leu
 1 5

<210> 1142

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1142

Lys Glu Lys Gly Ser Thr Leu Ala Ile
 1 5

<210> 1143

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1143

Gly Met Ala Phe His Phe Tyr Phe Met

1 5

<210> 1144

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1144

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Phe Phe

1 5

<210> 1145

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1145

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Phe Phe

1 5

<210> 1146

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 1146
 His Cys Leu Asp Ile Phe Phe Ala Phe
 1 5

<210> 1147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1147
 Ile Phe Phe Ala Asn Leu Val Leu Phe
 1 5

<210> 1148
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1148
 Ile Phe Phe Ala His Pro Leu Ala Phe
 1 5

<210> 1149
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1149
 Ile Phe Phe Ala Leu Leu Val Ile Phe
 1 5

<210> 1150
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1150
 Lys Thr Gly Leu Lys Lys Phe Leu Lys
 1 5

<210> 1151

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1151

Phe Leu Gln Thr Lys Phe Leu Lys Val

1 5

<210> 1152
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1152

Lys Phe Leu Lys Met Val Asn Asn Lys

1 5

<210> 1153
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1153

Lys Leu Leu Ser Pro Ile Ser Ser Ile

1 5

<210> 1154
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1154

Arg Leu Leu Lys Leu Leu Ser Thr Val

1 5

<210> 1155
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1155

Lys Leu Leu Ser Gly Gly Glu Pro Leu

1 5

<210> 1156

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1156

Ser Leu Lys Leu Leu Ser Cys Val Leu

1 5

<210> 1157

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1157

Asp Val Leu Glu Met Lys Val Leu Arg

1 5

<210> 1158

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1158

Lys Val Leu Arg Pro Thr Pro Gln Leu

1 5

<210> 1159

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1159

Leu Gln Glu Arg Glu Lys Val Leu Arg

1 5

<210> 1160

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1160

Glu Glu Lys Tyr Phe Gln Ser Thr Arg

1 5

<210> 1161

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1161

Val Leu His Gly Lys Tyr Phe Gln Val

1 5

<210> 1162

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1162

Leu Glu Lys Tyr Phe Gln His Ala Trp

1 5

<210> 1163

<211> 9

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1163

Phe Leu Leu Gly Leu Ala Thr Val Leu

1 5

<210> 1164

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1164

Gly Ile Ile Ser Leu Leu Ala Thr Val

1 5

<210> 1165

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1165

Ala Leu Lys Glu Leu Ala Thr Val Phe

1 5

<210> 1166

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1166

Ala Ala Val Ala Ala Leu Asp Lys Lys

1 5

<210> 1167

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1167

Gln Gln Leu Asp Lys Lys Asp Ala Arg

1 5

<210> 1168

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1168

Phe Leu Asp Lys Lys Met Pro Pro Cys

1 5

<210> 1169

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1169

Leu Ser Leu Asp Lys Lys Ile Lys Leu

1 5

<210> 1170

<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1170

Ala Leu Asp Lys Lys Val Ala Glu Leu
 1 5

<210> 1171

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1171

Ile Tyr Phe Asn Leu Leu Asp Pro Leu
 1 5

<210> 1172

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1172

Gly Val Phe Leu Phe Leu Asp Pro Leu
 1 5

<210> 1173

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1173

Leu Ala Leu Asp Pro Leu Ala Pro Leu
 1 5

<210> 1174

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1174

Lys Arg Trp Leu Asp Thr Leu Phe Val
 1 5

<210> 1175

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1175
 Ser Ala Leu Asp Thr Leu Val Gln Val

1 5
 <210> 1176
 <211> 9
 <212>

> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1176

Val Leu Leu Asp Thr Leu Glu Gln Val
 1 5

<210> 1177
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1177

His Leu Ser Glu Ile Leu Asp Thr Leu
 1 5

<210> 1178
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1178

Glu Val Leu Glu Glu Lys Pro Ile Tyr
 1 5

<210> 1179
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1179

Cys Leu Glu Glu Lys Val Cys Phe Leu

1 5
 <210> 1180
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1180
 Lys Leu Glu Glu Lys Gly Gly Leu Lys

1 5
 <210> 1181
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1181
 Phe Ala Asn Ala Leu Glu Glu Ser Arg

1 5
 <210> 1182
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1182
 Arg Arg Ala Trp Leu Glu Glu Ser Arg

1 5
 <210> 1183
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1183
 Phe Arg Leu Glu Glu Ser Ser Phe Val

1 5
 <210> 1184
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1184

Phe Leu Leu Glu Glu Ser Phe Cys Gly

1 5

<210> 1185

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1185

Phe Leu Asn Leu Glu Lys Leu Leu Arg

1 5

<210> 1186

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1186

Gln Phe Leu Asn Leu Leu Glu Lys Leu

1 5

<210> 1187

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1187

Phe Leu Glu Lys Leu Asn Leu Ser Tyr

1 5

<210> 1188

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1188

Ser Ala Ala Pro Asn Leu Glu Lys Leu

1 5

<210> 1189

<211> 9

<212

> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 1189
 Met Arg Lys Lys Leu Phe Phe Val Leu

1 5

<210> 1190

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1190

Gly Leu Phe Phe Val Cys Tyr Pro Arg

1 5

<210> 1191

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1191

Cys Ser Ser Gln Arg Leu Phe Phe Val

1 5

<210> 1192

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1192

Asp Leu Phe Asn Ile Asn Tyr Ser Leu

1 5

<210> 1193

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1193

Thr Leu Asn Leu Phe Asn Ile Asp Val

1 5

<210> 1194

<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1194
 Val Leu Phe Asn Ile Thr Ile Ile Leu
 1 5

<210> 1195

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1195

Phe Glu Leu Leu Gly Ser Thr Glu Trp

1 5

<210> 1196

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1196

Asn Arg Lys Asp Leu Gly Ser Thr Leu

1 5

<210> 1197

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1197

Ser Leu Gly Ser Thr Phe Phe Leu Ile

1 5

<210> 1198

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1198

Tyr Phe Leu Gly Ser Thr Glu Cys Phe

1 5

<210> 1199

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1199

Leu Arg Gly Leu Asn Leu Leu Pro Lys

1 5

<210> 1200

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1200

Leu Leu Pro Glu Gln Leu Leu Pro Lys

1 5

<210> 1201

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1201

Leu Leu Pro Lys Glu Ala Pro Trp Val

1 5

<210> 1202

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1202

Val Leu Leu Pro Lys Met Lys Leu Leu

1 5

<210> 1203

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1203

Ala Leu Leu Arg Ile Phe Ile Pro Leu

1 5
 <210> 1204
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1204
 Phe Tyr Ser Ala Asn Leu Leu Arg Ile

1 5
 <210> 1205
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1205
 Leu Leu Arg Ile Lys Ala Leu Arg Trp

1 5
 <210> 1206
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1206
 Ala Ala Gln Leu Leu Ser Glu Met Lys

1 5
 <210> 1207
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1207
 Ala Gln Asn Ile Leu Leu Ser Glu Lys

1 5
 <210> 1208
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1208

Arg Val Val Leu Leu Ser Glu Tyr Arg

1 5
 <210> 1209
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1209

Lys Leu Leu Ser Pro Ile Ser Ser Ile

1 5
 <210> 1210
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1210

Phe Tyr Leu Leu Ser Pro Phe Ser Val

1 5
 <210> 1211
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1211

Arg Leu Asn Leu Leu Ser Pro Arg His

1 5
 <210> 1212
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1212

Glu Pro Asp Ala Phe Leu Met Pro Arg

1 5
 <210> 1213
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 1213
 Gly Leu Met Pro Arg His Cys Thr Ala

1 5

<210> 1214

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1214

Thr Leu Met Pro Arg Ser Ser Ala Met

1 5

<210> 1215

<211> 9

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1215

Leu Arg Phe Leu Gln Ala Thr Pro Arg

1 5

<210> 1216

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1216

Phe Ala Leu Leu Arg Phe Leu Cys Met

1 5

<210> 1217

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1217

His Ser Phe Gln Glu Leu Arg Phe Leu

1 5

<210> 1218

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1218

Lys Val Leu Arg Pro Thr Pro Gln Leu

1 5

<210> 1219

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1219

Ala Leu Arg Pro Thr Pro Gln Pro Val

1 5

<210> 1220

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1220

Leu Arg Pro Thr Cys Lys Ile Leu Val

1 5

<210> 1221

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1221

Phe Arg Asp Asn Leu Ser Phe Ala Arg

1 5

<210> 1222

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1222

Phe Leu Ser Phe Ala Asp Ser Asp Leu

1 5

<210> 1223

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1223

Leu Ser Phe Ala Arg His Arg Lys Ile

1 5

<210> 1224

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1224

Phe Leu Ser Val Leu Phe Ser Thr Ile

1 5

<210> 1225

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1225

Phe Val Gly Asp Leu Ser Val Leu Tyr

1 5

<210> 1226

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1226

Lys Ile Trp Glu Lys Leu Ser Val Leu

1 5

<210> 1227

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1227

Val Met Trp Pro Pro Leu Ser Val Leu

1 5
 <210> 1228
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1228
 Glu Thr Leu Thr Ala Thr Pro Arg Arg
 1 5
 <210> 1229
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1229
 Ser Leu Thr Ala Thr Thr Ser Ser Lys
 1 5
 <210> 1230
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1230
 Gln Met Leu Thr Ala Thr Gln Tyr Ile
 1 5
 <210> 1231
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 1231
 Leu Val Met Ala Leu Thr Ala Thr Ala
 1 5
 <210> 1232
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1232
 Val Val Ser Gly Val Leu Val Ala Phe
 1 5

<210> 1233
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1233

Ile Phe His Leu Asn Leu Val Ala Phe
 1 5

<210> 1234
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1234

Leu Val Ala Phe Asn Ala Gln His Lys
 1 5

<210> 1235
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1235

Val Arg Phe Cys Ser Leu Val Cys Phe
 1 5

<210> 1236
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1236

Gln Leu Ser Leu Val Cys Phe Asp Lys
 1 5

<210> 1237
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 1237
Ser Leu Val Cys Phe Gln Thr Val Leu
1 5

<210> 1238
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1238
His Leu Val Val Val Thr Leu Tyr Tyr
1 5

<210> 1239
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1239
His Ile Leu Pro His Leu Val Val Val
1 5

<210> 1240
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1240
Leu Leu Val Val Val Pro Trp Gly Val
1 5

<210> 1241
<211> 9
<212>
> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1241
Arg Met Gly Leu Ala Ile Phe Leu Val
1 5

<210> 1242

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1242
 Cys Leu Met Gly Leu Ala Glu Thr Leu

1 5

<210> 1243
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1243

Leu Pro Leu Ala Met Gly Leu Ala Leu

1 5

<210> 1244
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1244

Ala Gln Asn Ile Leu Leu Ser Glu Lys

1 5

<210> 1245
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1245

Ala Glu Asn Ile Leu Leu His Asp Arg

1 5

<210> 1246
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1246

Tyr Tyr Asn Ile Leu Leu Tyr Phe Leu

1 5

<210> 1247

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1247

Val Leu Asn Ile Leu Leu Phe Leu Arg

1 5

<210> 1248

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1248

Ile Thr Gln Asn Lys Ser Phe Phe Phe

1 5

<210> 1249

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1249

Ser Leu Leu Asn Lys Ser Phe Pro Val

1 5

<210> 1250

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1250

Ile Thr Tyr Arg Asn Lys Ser Phe Met

1 5

<210> 1251

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1251

Ala Met Thr Ser Asn Val Thr Ser Val

1 5
 <210> 1252
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1252

Phe Ile Ile Asn Val Thr Ser Ala Phe

1 5
 <210> 1253
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1253

Leu Pro Tyr Asn Val Thr Ser Pro Ala

1 5
 <210> 1254
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1254

Lys Thr Ala Pro Pro Gly Ser Thr Val

1 5
 <210> 1255
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1255

Arg Tyr Thr Pro Pro Gly Ser Thr Leu

1 5
 <210> 1256
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1256

Asn Asn Met Pro Gly Ser Thr Gln Ile

1 5

<210> 1257

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1257

Thr Pro Leu Ala Gly Pro Thr Arg Leu

1 5

<210> 1258

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1258

Gly Pro Leu Ala Gly Ser Ser Val Ile

1 5

<210> 1259

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1259

Phe Met Pro Leu Ala Gly Phe Lys Leu

1 5

<210> 1260

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1260

Met Pro Leu Leu Lys Tyr Cys Ser Met

1 5

<210> 1261

<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1261

Ala Leu Ser Glu Glu Pro Leu Leu Lys
 1 5

<210> 1262

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1262

Ile Ser Gln Thr Pro Leu Leu Lys Lys
 1 5

<210> 1263

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1263

Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Ala Ile
 1 5

<210> 1264

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1264

Ser Tyr Pro Pro Pro Pro Gly Pro Phe
 1 5

<210> 1265

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1265

Glu Ala Pro Pro Gly Pro Asp Ala Phe
 1 5

<210> 1266

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1266

Lys Pro Val Thr Ser Pro Pro Ser Tyr

1 5

<210> 1267

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1267

Phe Val His Gln Ile Pro Pro Ser Tyr

1 5

<210> 1268

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1268

Phe Phe Phe Ile Pro Pro Ser Tyr Leu

1 5

<210> 1269

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1269

Phe Pro Pro Pro Ser Leu Leu Ala Thr

1 5

<210> 1270

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1270

Glu Met Pro Ser Leu Leu Pro Leu Phe

1 5
 <210> 1271
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1271
 Phe Gly Gln Gly Phe Pro Ser Leu Leu

1 5
 <210> 1272
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1272
 Gly Leu Leu Phe Pro Val Phe Phe Val

1 5
 <210> 1273
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1273
 Phe Ser Pro Val Phe Phe Ser Ser Phe

1 5
 <210> 1274
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1274
 His Pro Val Phe Phe Ala Gln Ala Leu

1 5
 <210> 1275
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1275

Leu Pro Val Thr Ser Pro Ser Ser Ala

1 5

<210> 1276

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1276

Ile Pro Lys Arg Pro Val Thr Ser Ile

1 5

<210> 1277

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1277

Lys Pro Val Thr Ser Pro Pro Ser Tyr

1 5

<210> 1278

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1278

Gly Arg Ala Glu Arg Ile Leu Lys Leu

1 5

<210> 1279

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1279

Met Gln Ile Leu Arg Ile Leu Lys Leu

1 5

<210> 1280

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1280

Arg Ile Leu Lys Lys Leu Lys Gln Lys

1 5

<210> 1281

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1281

Arg Leu Ile Glu Lys Pro Glu Pro Met

1 5

<210> 1282

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1282

Glu Arg Arg Leu Ile Glu Ser Pro Phe

1 5

<210> 1283

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1283

Arg Leu Ile Glu Glu Lys Ser Leu Leu

1 5

<210> 1284

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1284

Gly Arg Arg Pro Pro Ser Gln Phe Leu

1 5

<210> 1285

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1285

Leu Phe Arg Pro Pro Ser His Ser Phe

1 5

<210> 1286

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1286

Leu Arg Pro Pro Ser Lys Lys Ser Val

1 5

<210> 1287

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1287

Arg Arg Arg Pro Gln Phe Tyr Pro Ser

1 5

<210> 1288

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1288

Gly Arg Arg Arg Pro Ala Phe Pro Phe

1 5

<210> 1289

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1289

Ser Leu Arg Arg Arg Pro Gln Ser Phe

1 5

<210> 1290

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1290

Arg Arg Arg Arg Pro Glu Ala Ala Leu

1 5

<210> 1291

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1291

Leu Arg Ser Gln Arg Gln Lys Gly Leu

1 5

<210> 1292

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1292

Ser Arg His Ser Arg Ser Gln Arg Ala

1 5

<210> 1293

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1293

Ser Asn Leu Ser Arg Ser Gln Arg Leu

1 5

<210> 1294

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1294

Glu Glu Val Arg Thr Phe Ser Glu Val

1 5
 <210> 1295
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1295
 Phe Phe Asp Gly Arg Thr Phe Ser Val

1 5
 <210> 1296
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1296
 Arg Thr Phe Ser Trp Ile Ile Glu Val

1 5
 <210> 1297
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1297
 Arg Tyr Leu Leu Thr Leu His Leu Val

1 5
 <210> 1298
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1298
 Ser Glu Ser Pro Arg Tyr Leu Leu Ile

1 5
 <210> 1299
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1299

Arg Tyr Leu Leu Ser Tyr Leu Val Val

1 5
 <210> 1300
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1300

Trp Leu Ser Asp Arg Tyr Leu Leu Leu

1 5
 <210> 1301
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1301

Leu Pro Ala Ser Glu Ser Pro Phe Ala

1 5
 <210> 1302
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1302

Ser Glu Ser Pro Arg Tyr Leu Leu Ile

1 5
 <210> 1303
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1303

Cys Ser Ser Glu Ser Pro Val Pro Ile

1 5
 <210> 1304
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 1304
Met Arg Gly Gly Asn Ser Ile Phe Leu

1 5

<210> 1305

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1305

Asn Ser Ile Phe Leu Glu Ser Gly Lys

1 5

<210> 1306

<211> 9

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1306

Leu Ser Ser Ile Phe Leu Arg His Val

1 5

<210> 1307

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1307

Ser Ile Phe Leu Cys Asp Met Asn Val

1 5

<210> 1308

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1308

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Phe Phe

1 5

<210> 1309

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1309

Ser Leu Gly Phe His Phe Tyr Phe Phe

1 5

<210> 1310

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1310

Ala Ser Tyr Ser Leu Gly Phe Leu Leu

1 5

<210> 1311

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1311

Glu Ser Leu Arg Phe Asp Leu Lys Arg

1 5

<210> 1312

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1312

Glu Ser Leu Arg Phe Asp Ser Lys Arg

1 5

<210> 1313

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1313

Phe Ala Asn Asn Ser Ser Leu Arg Phe

1 5

<210> 1314

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1314

Asp Glu Leu Ser Leu Ser Val Arg Ile

1 5

<210> 1315

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1315

Leu Met Leu Gln Lys Ser Leu Ser Val

1 5

<210> 1316

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1316

Ala Glu Lys Ser Leu Ser Val Glu Leu

1 5

<210> 1317

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1317

Ile Ser Leu Ser Val Glu Asp His Phe

1 5

<210> 1318

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1318

Ala Arg His Thr Ser Leu Ser Val Ile

1 5
 <210> 1319
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1319
 Val Arg Phe Cys Ser Leu Val Cys Phe

1 5
 <210> 1320
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1320
 Gln Leu Ser Leu Val Cys Phe Asp Lys

1 5
 <210> 1321
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1321
 Ser Leu Val Cys Phe Gln Thr Val Leu

1 5
 <210> 1322
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1322

Gly Glu Asn Asp Lys Ser Leu Tyr Leu
 1 5
 <210> 1323
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1323

Val Leu Pro Asp Ser Leu Tyr Leu Phe

1 5

<210> 1324

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1324

Leu Gln Gln Ser Leu Tyr Leu Leu Val

1 5

<210> 1325

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1325

Gly Glu Leu Ser Met Ser Ser Gly Ile

1 5

<210> 1326

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1326

Gly Thr Ser Ser Met Ser Ser Leu Tyr

1 5

<210> 1327

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1327

Gln Arg Ile Glu Ser Met Ser Ser Val

1 5

<210> 1328

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1328

Ser Pro Arg Ser Asn Arg Thr Thr Pro

1 5

<210> 1329

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1329

Gly Leu Phe Ser Pro Arg Ser Ala His

1 5

<210> 1330

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1330

Ser Pro Arg Ser Pro Ala Leu Pro Pro

1 5

<210> 1331

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1331

Arg Phe Ser Pro Arg Ser Tyr Phe Phe

1 5

<210> 1332

<211> 9

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1332

Ser Pro Leu Gln Ser Pro Arg Ser Leu

1 5

<210> 1333

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1333

Ser Pro Arg Ser Lys Arg Asn Gln Ser

1 5

<210> 1334
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1334

Val Val Gly Val Ser Pro Ser Ala Lys

1 5

<210> 1335
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1335

Arg Pro Ala Lys Pro Ser Pro Ser Ala

1 5

<210> 1336
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1336

Ala Pro Ser Pro Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 1337
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1337

Phe Pro Met Asn Lys Ser Pro Ser Ala

1 5

<210> 1338

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1338

Val Met Tyr Ser Pro Ser Ala Gln Leu

1 5

<210> 1339

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1339

His Arg Ser Ser Ser Thr Thr Lys Ile

1 5

<210> 1340

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1340

Leu Ala Thr Ser Ser Thr Thr Ser Leu

1 5

<210> 1341

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1341

Ser Ser Ser Thr Thr Pro Pro Glu Tyr

1 5

<210> 1342

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1342

Arg Val Leu Ser Ser Thr Thr Ser Arg

1 5
 <210> 1343
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1343

Ser Thr Leu Ala Gln Arg Phe Pro His

1 5
 <210> 1344
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1344

Lys Glu Lys Gly Ser Thr Leu Ala Ile

1 5
 <210> 1345
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1345

Cys Ser Asp Ser Ser Thr Leu Ala Gln

1 5
 <210> 1346
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1346

Tyr Leu Ser Thr Leu Ala Trp Asn Leu

1 5
 <210> 1347
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1347

Leu Leu Leu Glu Met Ser Thr Ser Phe

1 5

<210> 1348

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1348

Leu Pro Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe

1 5

<210> 1349

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1349

Asp Leu His Gln Ala Ser Thr Ser Phe

1 5

<210> 1350

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1350

Glu Ser Glu Glu Leu Ser Thr Ser Phe

1 5

<210> 1351

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1351

Ser Thr Ser Phe Trp Pro Glu Tyr Phe

1 5

<210> 1352

<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1352

Ser Val Leu Tyr Thr Leu Gln Met Tyr
 1 5

<210> 1353

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1353

Phe Val Gly Asp Leu Ser Val Leu Tyr
 1 5

<210> 1354

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1354

Lys Val Ile Ser Val Leu Tyr Thr Val
 1 5

<210> 1355

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1355

Ala Leu Gly Gly Ser Val Leu Tyr Leu
 1 5

<210> 1356

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1356

Lys Ala His Val Met Ser Val Leu Tyr
 1 5

<210> 1357

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1357
 Thr Glu Lys Glu Ile Ser Val Leu Tyr

1 5
 <210> 1358
 <211> 9
 <212>

> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1358
 Arg Arg Ser Arg Ser Ser Val Thr Phe

1 5
 <210> 1359
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 1359
 Glu Pro Ala Ser Val Thr Phe Pro Val

1 5
 <210> 1360
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 1360
 Arg Pro Gly Ala Gly Ser Val Thr Phe

1 5
 <210> 1361
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 1361
 Ser Tyr Ser Gly Cys Gly Thr Phe Lys

1 5
 <210> 1362
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1362
 Ser Tyr Ser Gly Val Thr Val Asp Ile

1 5
 <210> 1363
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1363
 Ile Ser Tyr Ser Gly Cys Gly Thr Phe

1 5
 <210> 1364
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1364
 Asn Ala Ala Asp Ser Tyr Ser Gly Val

1 5
 <210> 1365
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1365
 Asn Arg Ile Thr Ala Ala Phe Thr Ile

1 5
 <210> 1366
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1366

Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Ala Phe

1 5

<210> 1367

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1367

Val Thr Ala Ala Phe Leu Met Leu Leu

1 5

<210> 1368

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1368

Trp Val Met Lys Gly Thr Leu Lys Phe

1 5

<210> 1369

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1369

Tyr Thr Leu Lys Phe Pro Val Ser Lys

1 5

<210> 1370

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1370

Asn Thr Leu Lys Phe Leu Tyr Thr Val

1 5

<210> 1371

<211> 9

<212

> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 1371
 Asp Ser Arg Thr Gln Arg Leu Gly Arg

1 5

<210> 1372

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1372

Val Arg Phe Pro Pro Thr Gln Arg Leu

1 5

<210> 1373

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1373

Lys Phe Phe Thr Gln Arg Leu Ser Leu

1 5

<210> 1374

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1374

Glu Pro Leu Glu Met Thr Ser Phe Lys

1 5

<210> 1375

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1375

Leu Ala Lys Asn Glu Thr Ser Phe Lys

1 5

<210> 1376

<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1376
 Ile Thr Leu Leu Gln Thr Ser Phe Lys
 1 5

<210> 1377

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1377

Pro Val Tyr Arg Thr Thr Ser Ser Phe

1 5

<210> 1378

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1378

Leu Pro Val Thr Thr Thr Ser Ser Ala

1 5

<210> 1379

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1379

Ser Leu Thr Ala Thr Thr Ser Ser Lys

1 5

<210> 1380

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1380

Thr Thr Ser Ser Val Pro Gln Leu Leu

1 5

<210> 1381

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1381

Lys Thr Thr Ser Ser Lys Asn Met Lys

1 5

<210> 1382

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1382

Leu Pro Val Thr Thr Thr Ser Ser Ala

1 5

<210> 1383

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1383

Ile Leu Ile Phe Thr Thr Thr Ser Val

1 5

<210> 1384

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1384

Thr Thr Thr Ser Asn Ser Ser Thr Leu

1 5

<210> 1385

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1385

Ala Ala Thr Thr Thr Ser Phe Ser Tyr

1 5
 <210> 1386
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1386
 Cys Tyr Val Ala Ile Cys Asn Pro Leu

1 5
 <210> 1387
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1387
 Val Ala Ile Cys His Ser Leu Arg Tyr

1 5
 <210> 1388
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1388
 Arg Tyr Val Ala Ile Cys Lys Ser Leu

1 5
 <210> 1389
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1389
 Phe Asp Cys Phe Val Ala Ile Cys Tyr

1 5
 <210> 1390
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1390

Val Ile Val Glu Ser Val Asp Ser Leu

1 5
 <210> 1391
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1391

Asp Glu Ser Val Glu Ser Val Gly Phe

1 5
 <210> 1392
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1392

Ser Leu Val Glu Ser Val Ser Ser Leu

1 5
 <210> 1393
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1393

Glu Pro Val Gly Ser Ile Ser Trp Phe

1 5
 <210> 1394
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1394

Cys Ala Cys Val Gly Ser Ile Trp Arg

1 5
 <210> 1395
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 1395
 Trp Gln Val Gly Ser Ile Ser Leu Val

1 5

<210> 1396

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1396

Leu Val Leu Glu Pro Arg Asn Phe Lys

1 5

<210> 1397

<211> 9

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1397

Met Met Val Val Leu Glu Pro Gln Leu

1 5

<210> 1398

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1398

Thr Val Leu Glu Pro Phe Gln Met Met

1 5

<210> 1399

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1399

Thr Phe Glu Lys Val Leu Leu Arg Leu

1 5

<210> 1400

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1400

Thr Val Leu Leu Arg Thr Thr Asp Lys

1 5

<210> 1401

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1401

Ile Ala Leu Glu Val Leu Leu Arg Lys

1 5

<210> 1402

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1402

Val Leu Leu Arg Leu Pro Ser Ser Ala

1 5

<210> 1403

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1403

Leu His Val Leu Leu Arg Leu Ala Ile

1 5

<210> 1404

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1404

Ala Met Thr Ser Asn Val Thr Ser Val

1 5

<210> 1405

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1405

Thr Val Thr Ser Val Ser Asn Thr Tyr

1 5

<210> 1406

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1406

Thr Val Thr Ser Val Leu Thr Phe Val

1 5