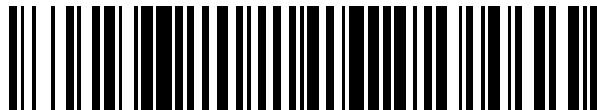


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 802 155**

(51) Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/50 (2007.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2015 PCT/EP2015/063566**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193359**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2015 E 15730135 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3157549**

(54) Título: **Inmunoterapia novedosa contra varios tumores de la sangre, en particular contra la leucemia linfoide crónica (LLC)**

(30) Prioridad:

20.06.2014 US 201462014849 P
20.06.2014 GB 201411037

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.01.2021

(73) Titular/es:

IMMATURE BIOTECHNOLOGIES GMBH (100.0%)
Paul-Ehrlich-Strasse 15
72076 Tübingen, DE

(72) Inventor/es:

STICKEL, JULIANE;
KOWALEWSKI, DANIEL;
RAMMENSEE, HANS-GEORG y
STEVANOVIC, STEFAN

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 802 155 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inmunoterapia novedosa contra varios tumores de la sangre, en particular contra la leucemia linfoide crónica (LLC)

La presente invención se refiere a péptidos, ácidos nucleicos y células destinados a la utilización en métodos inmunoterapéuticos. En particular, la presente invención se refiere a la inmunoterapia contra el cáncer. La presente invención se refiere asimismo a epítopos peptídicos para linfocitos T citotóxicos (CTL) asociados a tumores, solos o en combinación con otros péptidos asociados a tumores que pueden servir como principios activos farmacéuticos en composiciones vacunales destinadas a estimular respuestas inmunitarias antitumorales. La presente invención se refiere específicamente a varias secuencias peptídicas derivadas de moléculas HLA de clase I de células tumorales humanas que pueden ser utilizadas en composiciones vacunales para desencadenar respuestas inmunitarias antitumorales.

Antecedentes de la invención

La leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (LLC-B), también conocida como leucemia linfoide crónica (LLC), es el tipo más común de leucemia.

La leucemia es un cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre, o leucocitos. La LLC afecta a los linfocitos B. Los linfocitos B nacen en la médula ósea, maduran en los ganglios linfáticos y normalmente combaten las infecciones produciendo anticuerpos. En la LLC, los linfocitos B se multiplican sin control y se acumulan en la médula ósea y en la sangre, donde desplazan a otras células sanguíneas sanas. La LLC es un estadio del linfoma linfocítico de células pequeñas, un tipo de linfoma de linfocitos B, que aparece fundamentalmente en los ganglios linfáticos. La LLC y el linfoma linfocítico de células pequeñas son considerados dos variantes de la misma enfermedad, que adopta aspectos diferentes.

La LLC es una enfermedad del adulto, pero en casos excepcionales puede afectar al adolescente y, en ocasiones, a los niños (heredada). La mayoría de las personas diagnosticadas de LLC (más del 75%) tienen más de 50 años y son varones, con una mediana de edad de 70 años en el momento del diagnóstico. Con menos frecuencia, la LLC a veces afecta a personas de 30 a 39 años de edad. La incidencia de la LLC aumenta con suma rapidez con la edad.

En Estados Unidos se prevé que en el año 2012 se diagnosticarán unos 16.060 casos nuevos y 4580 pacientes morirán a consecuencia de la LLC.

La LLC es muy poco frecuente en los países asiáticos como Japón y China, con menos del 10 por ciento de los casos de leucemia en dichas regiones.

A tenor de lo anterior, sigue existiendo la necesidad de nuevas opciones de tratamiento eficaces y seguras contra el cáncer, en particular contra la leucemia linfoide crónica (LLC) y otros tipos de cáncer sanguíneo de diferente fenotipo que mejoren el bienestar de los pacientes prescindiendo del uso excesivo de quimioterapéuticos o de otros agentes que pueden generar efectos secundarios graves.

La presente invención emplea péptidos que estimulan el sistema inmunitario del paciente y actúan como agentes antitumorales no invasivos.

Resumen de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, la invención se refiere a un péptido de entre 10 y 30 aminoácidos de longitud, que comprende una secuencia de aminoácidos consistente en la SEQ ID N.^º 167, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las tablas siguientes muestran los péptidos conformes a la presente invención, sus respectivas SEQ ID N.^º, y las posibles proteínas originarias (subyacentes) de tales péptidos. Todos los péptidos mostrados en las Tablas 1a y 1b se unen a alelos HLA-A, HLA-B o HLA-C, y los péptidos mostrados en la Tabla 2 se unen a alelos HLA-DR (MHC de clase II). Los péptidos de la Tabla 3, además, son útiles para el diagnóstico y/o el tratamiento de la LLC, de la leucemia mielógena aguda (LMA) y de otras neoplasias malignas hematológicas que sobreexpresan o presentan en exceso el correspondiente polipéptido subyacente.

Tabla 1a: 49抗原asociados a tumor derivados del ligandoma HLA de clase I (LiTAA) preferidos cuyas frecuencias de representación son ≥20% en los ligandomas de pacientes con LLC (n=15) y los 225 ligandos de HLA (LiTAP) que los representan anotados con su respectiva restricción de HLA. La SEQ ID N.^º 167 es acorde con la presente invención.

| SEQ | ID Nº: | Número de LLC positivas (frecuencia [%]) | HLA |
|-----|---|---|------------------|
| | Proteína originaria subyacente/Ligandos HLA | | |
| | APOBEC3D Enzima editora del ARNm de la apolipoproteína B, similar al polipéptido catalítico 3D | 13 (43,3) | |
| 1 | AEPNVTLTI | 1 | B*40 |
| 2 | FLAEHPNVTI | 8 | A*02 |
| 3 | ILYGRSYTW | 1 | A*32 |
| 4 | EVAEFLARH | 2 | A*26 |
| 5 | RHSVNLTI | 1 | C*07 |
| | CDK14 Cinasa 14 dependiente de ciclina | 12 (40,0) | |
| 6 | HPDNVKLFL | 1 | B*35 |
| 7 | ISDTGELKL | 1 | C*05 |
| 8 | KVNGKLVALK | 1 | A*03 |
| 9 | NRLSAQAAL | 1 | B*39 |
| 10 | TPFTAIREA | 1 | B*55 |
| 11 | FGLARAKSV | 6 | B*08 |
| 12 | KIADFGLAR | 1 | A*03 |
| | RASGRF1 Factor liberador del nucleótido de guanina específico de la proteína Ras 1 | 12 (40,0) | |
| 13 | AAANIIRTL | 8 | A*02, B*13, B*51 |
| 14 | GRFKNLREAL | 1 | B*27 |
| 15 | MSPFSKATL | 2 | C*14 |
| 16 | QEDPGDNQITL | 1 | B*40 |
| 17 | SPFSKATL | 2 | B*08, B*07 |
| | CDC47L Similar a asociada al ciclo de división celular 7 | 11 (36,7) | |
| 18 | DALLKRTM | 1 | B*08 |
| 19 | GEDVRSALL | 3 | B*40 |
| 20 | KFAEEFYSF | 2 | A*24 |
| 21 | YGYDNVKEY | 7 | C*03, C*12 |
| | CELSR1 Cadherina, receptor de tipo G de siete dominios transmembrana LAG EGF 1 | 11 (36,7) | |
| 22 | LEVEERTKPV | 1 | B*44 |
| 23 | RDSPINANLRY | 1 | B*40 |
| 24 | RPFVIVTA | 1 | B*55 |
| 25 | RPIINTPMV | 1 | B*55 |
| 26 | SPTSSRTSSL | 7 | B*07 |
| 27 | ATSAPLVSR | 1 | A*11 |
| | AKAP2 Proteína 2 de anclaje de cinasa A (PRKA) | 11 (36,7) | |
| 28 | AELRSTASLL | 1 | B*40 |
| 29 | APASSHERASM | 2 | B*07 |
| 30 | ASRQAPPHI | 1 | A*30 |
| 31 | AVKKNPGIAA | 2 | A*02 |
| 32 | EEHLESHKKY | 2 | B*44 |
| 33 | GEFTSARAV | 1 | B*49 |
| 34 | GQSTPRLFSI | 1 | B*13 |
| 35 | LVDDPLEY | 1 | A*01 |
| 36 | RPKNLMQTL | 3 | B*07 |
| 37 | RQAPPHEL | 2 | B*13 |
| 38 | SEAAELRSTA | 1 | B*50 |
| | CTDP1 fosfatasa CTD, subunidad 1 | 11 (36,7) | |
| 39 | AAVRIGSVL | 2 | A*02, B*13 |
| 40 | ERAGVVREL | 1 | C*07 |
| 41 | GAAVRIGSVL | 1 | A*02 |
| 42 | KLYELHVFTF | 1 | A*32 |
| 43 | LYELHVFTF | 2 | A*24, A*23 |
| 44 | YLNKEIEEA | 6 | A*02 |
| | DNMBP Proteína de unión a dinamina | 10 [33,3] | |
| 45 | DELPKFHQY | 2 | B*18 |
| 46 | DVTGQFPSSF | 1 | A*26 |
| 47 | EHSRVLQL | 2 | B*39:01 |
| 48 | IKVSKQLL | 1 | B*08 |
| 49 | KPRQSSPQL | 3 | B*07 |
| 50 | KQLLAALEI | 1 | B*13 |
| 51 | RRKDLVLKY | 2 | B*27 |
| 52 | RTRDYASLPPK | 1 | A*03 |
| | TAGAP Proteína activadora de la GTPasa Rho para la activación de los linfocitos T | 10 (33,3) | |

(continuación)

| SEQ | ID | Nº: | Número de LLC positivas (frecuencia [%]) | HLA |
|-----|---|--|--|------------------|
| | | Proteína originaria subyacente/Ligandos HLA | | |
| 53 | APGSVLPRAL | | 3 | B*07 |
| 54 | DIKEHPLL | | 1 | B*08 |
| 55 | DSAGPQDAR | | 1 | A*68 |
| 56 | FQYAKESYI | | 1 | B*13 |
| 57 | KVLSWPFLM | | 1 | A*32 |
| 58 | LENDQSLSF | | 1 | B*44 |
| 59 | SPSRQPQV | | 1 | B*07 |
| 60 | SRHQSFSTK | | 3 | B*27 |
| 61 | SSHNASHTL | | 2 | C*12 |
| | ABCA6 Casete de unión a ATP, subfamilia A (ABC1), miembro 6 | | 10 (33,3) | |
| 62 | EEIDTTMRW | | 1 | B*44 |
| 63 | ILDEKPVII | | 5 | A*02 |
| 64 | LPQEPRRTSL | | 2 | B*07 |
| 65 | LTYKLPSVA | | 1 | B*57 |
| 66 | NEMELAHSSF | | 2 | B*18 |
| 67 | REFPEANFEL | | 1 | B*40 |
| 68 | THHIPDAKL | | 1 | B*38 |
| 69 | TVKENLSLF | | 1 | A*26 |
| 70 | VLLKKAVL | | 1 | B*08 |
| | DMXL1 Similar a Dmx 1 | | 10 (33,3) | |
| 71 | HLKSIPVSL | | 2 | B*08, B*07 |
| 72 | KVWVNENW | | 1 | A*32 |
| 73 | LPAYRAQLL | | 1 | B*07 |
| 74 | LSEQTSVPL | | 1 | A*02 |
| 75 | SLNQWLVSF | | 1 | A*32 |
| 76 | SMTSLAQKI | | 1 | A*02 |
| 77 | SSSGLHPPK | | 2 | A*03, A*11, A*68 |
| | PARP3 Familia de la polimerasa poli (ADP-ribosa), miembro 3 | | 10 (33,3) | |
| 78 | DLDVKKMPPL | | 4 | B*08 |
| 79 | FYTVIPHNF | | 3 | A*24 |
| 80 | HHINTDNPSL | | 2 | B*39 |
| 81 | RVGEVGQSK | | 2 | A*03 |
| | TP53I11 Proteína 11 inducible por la proteína tumoral p53 | | 8 (26,7) | |
| 82 | AVFDGAQVTSK | | 7 | A*03, A*11 |
| 83 | SQSTDLVSR | | 1 | B*15 |
| | B4GALT1 UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosiltransferasa, polipéptido 1 | | 8 (26,7) | |
| 84 | VPVPHTTAL | | 7 | B*07 |
| 85 | YQVLVDVQRY | | 1 | B*15 |
| | IRF9 Factor regulador 9 del interferón | | 8 (26,7) | |
| 86 | APFQGDQRSL | | 2 | B*07 |
| 87 | DVAEPYKVY | | 1 | A*26 |
| 88 | IVSGQPGTQK | | 3 | A*03 |
| 89 | TPEQQAAIL | | 1 | B*35 |
| 90 | VELFRAYF | | 1 | B*37 |
| | KDM2B Desmetilasa específica de la lisina(K) 2B | | 8 (26,7) | |
| 91 | EHADDPSL | | 1 | B*38 |
| 92 | SEESVKSTTL | | 2 | B*40 |
| 93 | SPRPPLGSSL | | 4 | B*07 |
| 94 | SPWWRSSL | | 1 | B*07 |
| 95 | VYTPVDSLVF | | 1 | A*24 |
| | TBC1D22A Familia con dominio TBC1, miembro 22A | | 8 (26,7) | |
| 96 | APLQRSQL | | 6 | B*07, B*08 |
| 97 | DEVHQDTY | | 1 | B*18 |
| 98 | LPHSATVTL | | 1 | B*07 |
| | ZNF296 Proteína con dedos de zinc 296 | | 8 (26,7) | |
| 99 | SEAPEAPLL | | 1 | B*40 |
| 100 | SPRASGSGL | | 6 | B*07 |
| 101 | VVGPAAEAK | | 2 | A*03 |
| | BACH2 Factor de transcripción con cremallera de leucina básica 2, homólogo con BTB y CNC 1 | | 8 (26,7) | |
| 102 | FSITKSVEL | | 4 | A*02 |
| 103 | GQTKNLTVV | | 1 | B*13 |
| 104 | LSQEVCRD | | 2 | n.a. |
| 105 | RDIQSPEQI | | 1 | B*40 |
| 106 | REDNSSNSL | | 1 | B*40 |
| 107 | TEHQEPGL | | 2 | B*40 |
| 108 | TKNDLVVSL | | 1 | B*39 |
| | PRR12 rica en prolina 12 | | 8 (26,7) | |

(continuación)

| SEQ | ID | Nº: | Número de LLC positivas (frecuencia [%]) | HLA |
|-----|---|--|--|------------------|
| | | Proteína originaria subyacente/Ligandos HLA | | |
| 109 | AEEAGGTRL | | 1 | B*40 |
| 110 | ENVNKKDY | | 1 | A*26 |
| 111 | GLDPNKPPEL | | 4 | A*02 |
| 112 | RPAGEPYNRKTL | | 2 | B*07 |
| | ZFAND5 Dominio de tipo AN-1, con dedo de zinc 5 | | 7 (23,3) | |
| 113 | SASVQRADTSL | | 5 | C*03 |
| 114 | YGNPRTNGM | | 2 | B*08 |
| | ATP5G1 ATP sintasa, transporte de H+, complejo mitocondrial F0, subunidad C1 | | 7 (23,3) | |
| 115 | LIRPVASF | | 3 | B*07 |
| 116 | SPVNSSKQPSY | | 3 | B*35 |
| 117 | QLFSYAILGF | | 1 | A*32 |
| | DMD distrofina | | 7 (23,3) | |
| 118 | DEHLLIQHY | | 2 | B*18 |
| 119 | KQVASSTGFG | | 1 | B*15 |
| 120 | RDFGPASQHFL | | 1 | B*40 |
| 121 | RQLGEVASF | | 2 | A*32 |
| 122 | TEAETTANVL | | 1 | B*40 |
| 123 | GYLPVQTVL | | 1 | A*24 |
| | ARID5B Dominio 5B interactivo rico en AT (similar a MRF1) | | 7 (23,3) | |
| 124 | GQKEALLKY | | 1 | B*15 |
| 125 | KPSEERKTI | | 1 | B*07 |
| 126 | KQTPKVLVV | | 1 | B*13 |
| 127 | SVIQHVQSF | | 1 | A*26 |
| 128 | TPIERIPYL | | 3 | B*51 |
| | ZNF638 Proteína con dedos de zinc 638 | | 7 (23,3) | |
| 129 | AEVEKNETV | | 1 | B*40 |
| 130 | EVKEEIPLV | | 1 | B*08 |
| 131 | KPTSARSGL | | 2 | B*07 |
| 132 | KYIETTPLTI | | 1 | A*24 |
| 133 | SEIKTSIEV | | 1 | B*40 |
| 134 | SVKPTSATK | | 4 | A*03 |
| 135 | YPNKGVGQA | | 1 | B*55 |
| | DDX46 Polipéptido con caja DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 46 | | 7 (23,3) | |
| 136 | ISMKILNSL | | 2 | A*02 |
| 137 | KTIAFLLPMF | | 1 | A*32 |
| 138 | RDSIINDF | | 2 | B*37 |
| 139 | SVKGGGGNEK | | 1 | A*03 |
| 140 | GIAKTGSGK | | 1 | A*03 |
| | RRM2B Ribonucleótido-reductasa M2 B (inducible por TP53) | | 7 (23,3) | |
| 141 | AETTDNVFTL | | 1 | B*40 |
| 142 | SEYQRFAVM | | 3 | B*37, B*40, B*49 |
| 143 | TFGERVVAF | | 1 | A*24 |
| 144 | NENLVERF | | 2 | B*18 |
| | BLNK Ligador de linfocito B | | 7 (23,3) | |
| 145 | KITVPASQK | | 1 | A*03 |
| 146 | KITVPASQKL | | 7 | A*02 |
| 147 | VPASQKLRQL | | 2 | B*07 |
| | HSH2D Hematopoyética portadora de dominio SH2 | | 7 (23,3) | |
| 148 | HVGYTLSYK | | 1 | A*03 |
| 149 | KLPLPLPPRL | | 3 | C*14 |
| 150 | KPIEPRREL | | 1 | B*07 |
| 151 | SHSHVGYTL | | 3 | B*38, B*39 |
| | ERP44 Proteína del retículo endoplasmático 44 | | 7 (23,3) | |
| 152 | APSEYRYTL | | 1 | B*07 |
| 153 | APSEYRYTLL | | 3 | B*07 |
| 154 | EIFQNEVAR | | 1 | A*68 |
| 155 | KDVLIPGKL | | 1 | B*40 |
| 156 | VPLVREITF | | 2 | B*08 |
| | METTL7A Similar a metiltransferasa 7A | | 7 (23,3) | |
| 157 | DPNPNFKEKF | | 1 | B*35 |
| 158 | IQAPLSWEL | | 1 | B*13 |
| 159 | VIYNEQMASK | | 3 | A*03 |
| 160 | VLRPGGAFY | | 2 | B*15 |
| | ELP3 Subunidad 3 del complejo elongador con acetiltransferasa | | 7 (23,3) | |
| 161 | EDPDQDILI | | 1 | B*18 |
| 162 | HGNLRELAL | | 3 | B*08 |
| 163 | KLYPTLVR | | 4 | A*03 |
| 164 | SEETFRFEL | | 1 | B*40 |

(continuación)

| SEQ | ID Nº: | | Número de LLC positivas (frecuencia [%]) | HLA |
|-----|--|---|---|-----|
| | Proteína originaria subyacente/Ligandos HLA | | | |
| | NLRP2 Familia NLR, portadora de dominio de pirina 2 | | 6 (20,0) | |
| 165 | ELNKLLEEI | 3 | A*02 | |
| 166 | IPFSNPRVVL | 2 | B*07 | |
| 167 | LLDEGAKLLY | 2 | A*01 | |
| 168 | SPADAHRNL | 1 | B*07 | |
| | ZC3H12D portadora de dominio de tipo CCCH con dedo de zinc 12D | | 6 (20,0) | |
| 169 | AEALERQAVL | 1 | B*37 | |
| 170 | GRVPGPLSL | 1 | B*27 | |
| 171 | SDLARLILL | 1 | B*27 | |
| 172 | TPIREQHVL | 3 | B*35 | |
| | NELFE Miembro E del complejo del factor de elongación negativo | | 6 (20,0) | |
| 173 | APRKGNTL | 1 | B*07 | |
| 174 | EEEEEALQKKF | 1 | B*44 | |
| 175 | KENLVVDGF | 2 | B*37 | |
| 176 | VYKENLVVDGF | 2 | A*23, A*24 | |
| | ATP6V1C1 ATPasa de transporte de H+, lisosómica 42 kDa, V1 subunidad C1 | | 6 (20,0) | |
| 177 | TLLVVVPKL | 6 | A*02 | |
| | HLA-DMA Complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, DM alfa | | 6 (20,0) | |
| 178 | HEIDRYTAI | 1 | B*40 | |
| 179 | VFTLKPLEF | 3 | A*23, A*24 | |
| 180 | YWVPRNAL | 2 | B*08 | |
| | TUFM Factor de elongación de la traducción Tu, mitocondrial | | 6 (20,0) | |
| 181 | IGVEHVVVY | 5 | C*12 | |
| 182 | RDKPHVNV | 1 | B*37 | |
| | EIF6 Factor de iniciación de la traducción eucariótica 6 | | 6 (20,0) | |
| 183 | ADVLKVEVF | 2 | B*37 | |
| 184 | IPVVHASI | 1 | B*51 | |
| 185 | RDSLIDS LT | 1 | B*40 | |
| 186 | TVADQVLVGSY | 2 | A*26 | |
| | CKAP4 Proteína asociada al citoesqueleto 4 | | 6 (20,0) | |
| 187 | AADTERLAL | 1 | A*02 | |
| 188 | DMIKAKVDSL | 2 | B*08 | |
| 189 | HVLEEVQQV | 2 | B*13 | |
| 190 | KEAADTERL | 1 | B*40 | |
| 191 | RISEVLQKL | 1 | A*02 | |
| 192 | TEVRELVSL | 2 | B*40 | |
| | COBLL1 Similar a proteína con repetición WH2 cordon-bleu 1 | | 6 (20,0) | |
| 193 | AIRSGEAAAK | 2 | A*03 | |
| 194 | APNPAPKEL | 4 | B*07 | |
| 195 | RQSLLTAI | 1 | B*13 | |
| 196 | SPEQTLSPL | 1 | B*35 | |
| 197 | TEHQVPSSV | 1 | B*40 | |
| 198 | TTYKIVPPK | 1 | A*03 | |
| | TMED4 Portadora de dominio transmembrana de transporte de la proteína emp24 4 | | 6 (20,0) | |
| 199 | QLLDQVEQI | 4 | A*02 | |
| 200 | DETMVIGNY | 1 | B*18 | |
| 201 | RQYGSEGRFTF | 1 | B*37 | |
| | TNFRSF13C Superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13C | | 6 (20,0) | |
| 202 | SPAPRTAL | 6 | B*07 | |
| | UBL7 Similar a ubiquitina 7 | | 6 (20,0) | |
| 203 | GPRPITQSEL | 6 | B*07 | |
| 204 | KPEPVDKVA | 1 | B*07 | |
| 205 | TPSSRPASL | 4 | B*07 | |
| | CXorf21 Marco de lectura abierto 21 del cromosoma X | | 6 (20,0) | |
| 206 | DETQVRSLY | 2 | B*18 | |
| 207 | KEEETNSVATL | 1 | B*40 | |
| 208 | LEQKVVELY | 2 | B*18 | |
| 209 | NPISNAVLNEY | 1 | B*35 | |
| 210 | SIKEKSSL | 1 | B*08 | |
| 211 | TEITEISTPSL | 1 | B*40 | |
| | ASUN Regulador de la espermatogénesis, asunder | | 6 (20,0) | |
| 212 | GRLNSVNRR | 1 | B*27 | |
| 213 | SILEDPPSI | 3 | A*02 | |
| 214 | TPRTNNIEL | 2 | B*07 | |
| | RSL24D1 Portador de dominio ribosómico L24 1 | | 6 (20,0) | |
| 215 | DAMKRVEEI | 3 | B*08 | |

(continuación)

| SEQ | ID | Nº: | Proteína originaria subyacente/Ligandos HLA | Número de LLC positivas (frecuencia [%]) | HLA |
|-----|----|-----|--|--|------|
| 216 | | | DIKEVKQNI | 3 | B*08 |
| 217 | | | GPIYPGHGM | 1 | B*07 |
| | | | Q9UII5, Proteína con dedos de zinc ZNF107 107 | 6 (20,0) | |
| 218 | | | GDYGRAFNL | 2 | B*37 |
| 219 | | | TRHKIVHTK | 2 | B*27 |
| 220 | | | RIHTGEKPYK | 1 | A*03 |
| 221 | | | KAFNWFSTL | 1 | A*32 |
| | | | TRAF3IP3 Proteína interactuante con TRAF3 3 | 6 (20,0) | |
| 222 | | | QSTQRSLAL | 2 | B*08 |
| 223 | | | RDLQMNQALRF | 1 | B*40 |
| 224 | | | RELESQLHVL | 2 | B*40 |
| 225 | | | SEAEKLTIV | 1 | B*40 |

Tabla 1b: Péptidos adicionales conforme a la invención para la LLC – MHC de clase I

| SEQ | ID | Nº: | Secuencia de aminoácidos | HLA |
|-----|----|-----|--------------------------|---------------------|
| 226 | | | AAAKPVATK | A*03, A*11 |
| 227 | | | ATYHGSFSTK | A*03, A*11 |
| 228 | | | FMYDRPLRL | A*02 |
| 229 | | | FRVGNVQEL | |
| 230 | | | GVAPFTIAR | A*03, A*11, A*68 |
| 231 | | | KMKPLDGSALY | A*30 |
| 232 | | | KPAPAKPVA | B*55 |
| 233 | | | KPVAAKPAA | n.a. |
| 234 | | | KQFGVAPFTI | B*13 |
| 235 | | | QEELVKISL | B*40:01 |
| 236 | | | RQLGTVQQVI | B*13 |
| 237 | | | RQLINALQI | B*13, A*32 |
| 238 | | | RVIGGLLAGQTY | B*15:01 |
| 239 | | | SENAFYLSP | n.a. |
| 240 | | | SQAPVLDAI | B*13 |
| 241 | | | STRYPPPAV | A*30 |
| 242 | | | TEDTLKVYL | B*40:01, B*52 |
| 243 | | | VAAKPVATK | A*03 |
| 244 | | | VQRVVESL | B*08 |
| 245 | | | VRNPSVVVK | B*27 |
| 246 | | | GESEVAIKI | B*49, B*52 |
| 247 | | | LIYSVGLLLA | A*02 |
| 248 | | | SAYPHQLSF | A*32 |
| 249 | | | SVIGVFITK | A*03, A*11, A*68 |
| 250 | | | AELGNSVQLI | B*49 |
| 251 | | | ANMTVTRI | n.a |
| 252 | | | ARISNVEFY | C*07 |
| 253 | | | AVFIGNQQF | B*15:01 |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | HLA |
|-------------------|---------------------------------|------------------|
| 254 | DIELQAENI | A*02 |
| 255 | DSYTVRVSV | B*51 |
| 256 | DVKIFVNTI | B*51 |
| 257 | EIIPKYGSI | A*25 |
| 258 | EQSKIFIHR | n.a |
| 259 | FVDVGLYQY | A*03 |
| 260 | GHTSTISTL | B*39 |
| 261 | GRIEYVEVF | C*07 |
| 262 | GTSIIPFQK | A*11 |
| 263 | HPFLRGIGY | B*35 |
| 264 | IPVEIHTA | B*55 |
| 265 | KIFVNTIAY | B*15:01 |
| 266 | LPEDKVRIAY | B*35 |
| 267 | LPFSEGLTV | B*51 |
| 268 | LPWANKVTI | B*51 |
| 269 | PWANKVTI | n.a. |
| 270 | QAYNRAVTI | B*51 |
| 271 | RSFPQKMY | B*15:01 |
| 272 | RYPIHWHLL | C*07 |
| 273 | SPQNLRLML | B*07 |
| 274 | SYFSSPTQR | B*27 |
| 275 | VQIKSSLI | B*13 |
| 276 | VYIGHTSTI | C*07 |
| 277 | YHVPGTGESY | C*07 |
| 278 | ATNGDLASR | A*31 |
| 279 | GLHAEVTGVGY | B*15:01 |
| 280 | HVSSTSSSF | A*32 |
| 281 | LQADLQNGL | B*13 |
| 282 | SELPVSEVA | B*45 |
| 283 | SQTKSVFEI | B*13 |
| 284 | THIFTS DGL | B*39 |
| 285 | VIYFPPLQK | A*11 |
| 286 | YPFSSEQKW | B*35 |
| 287 | GQYFGELAL | B*13 |
| 288 | RIIVKNNAK | n.a. |
| 289 | RRIIVKNNAK | B*27 |
| 290 | SFGELALMY | n.a. |
| 291 | AFNAPVINR | B*27 |
| 292 | IMKRNIATY | B*15:01 |
| 293 | KVVDVIGTK | A*11 |
| 294 | LPFLKSLEF | B*07, B*35 |
| 295 | RLKVVVDVIGTK | A*03 |
| 296 | TPRAATITA | B*07, B*51, B*55 |
| 297 | KPSEKIQVL | B*07 |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | HLA |
|-------------------|---------------------------------|---------------------|
| 298 | VPYPVTTV | B*35 |
| 299 | ASFPPFVEK | B*15 |
| 300 | AFIHISTAY | A*29 |
| 301 | ATFEKIPFER | A*11 |
| 302 | KLFEKVKEV | A*02 |
| 303 | SQMPKLEAF | B*15:01 |
| 304 | AVLGQHHNY | A*03 |
| 305 | GPPAHKPR | n.a. |
| 306 | RVYDVLVLK | A*03, A*11 |
| 307 | LPRPQGITV | B*07 |
| 308 | VLYVGSKTK | A*03 |
| 309 | KTKEQVTNV | A*11 |
| 310 | MPVDPDNEAY | B*35 |
| 311 | AEKTKQGVA | B*40 |
| 312 | DIADFFTTR | A*68 |
| 313 | HSYLQRQSV | C*12 |
| 314 | KEVTLIEEL | B*40:01 |
| 315 | REDGPGVAL | B*40:01 |
| 316 | REDPLPPGL | B*40:01 |
| 317 | SLFGGSQGLRK | A*03 |
| 318 | AEFQRLKQA | B*50 |
| 319 | EVIDGVPGKW | A*25 |
| 320 | IPKAPGKII | B*07, B*08, B*55 |
| 321 | SHNGSAIRY | A*32 |
| 322 | TEVTVVGDKL | B*40:01 |
| 323 | YASVVVKRY | A*28 |
| 324 | ATDLALYIK | A*11 |
| 325 | AYHNWRHAF | C*07 |
| 326 | EPLNIKDAY | B*35 |
| 327 | KIAATIISF | B*15:01 |
| 328 | KIFLHIHGL | B*71 |
| 329 | LEVILKKI | n.a. |
| 330 | SEHPLAQLY | B*44 |
| 331 | VPSAQTLKI | B*51 |
| 332 | AEYRSYVA | B*45 |
| 333 | ALAPGRGTLHY | A*24 |
| 334 | GPRGTQAAL | B*07 |
| 335 | IEDPGTLHI | B*49 |
| 336 | IEDPGTLHIW | B*44 |
| 337 | RPIPIAVKY | B*35 |
| 338 | VEKLLTNW | n.a. |
| 339 | FLDPDIGGVAV | A*02 |
| 340 | HTAPPENKTW | A*30 |
| 341 | LLDTPVKTQY | A*01 |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | HLA |
|-------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 342 | NAVKDFTSF | A*03, A*11 |
| 343 | SGLLQIKKL | n.a. |
| 344 | YHDKNIVLL | B*39 |
| 345 | SVDPKKNYPK | A*11, A*03 |
| 346 | AVGLVLPAK | A*11 |
| 347 | AVGLVLPAKL | n.a. |
| 348 | ALLEVLSQK | A*03 |
| 349 | HEKQDTLVA | B*45 |
| 350 | KELELQIGM | B*40:01, B*52 A*24 |
| 351 | MYSDVWKQL | B*40:01 |
| 352 | RELQDEKAEL | A*11 |
| 353 | RITDVLQDK | A*68 |
| 354 | EVIKITGLK | B*39 |
| 355 | HHVDITKKL | B*51 |
| 356 | LPFNVKVSV | B*51 |
| 357 | TLPRVLEI | A*11 |
| 358 | TVDLPKSPK | B*45 |
| 359 | AEHGLLLTA | B*13 |
| 360 | AQAGALLQV | B*51 |
| 361 | DGGFVLKV | B*15:01 |
| 362 | IVYPSGKVY | A*02 |
| 363 | KLDNQVSKV | B*45 |
| 364 | SENVKLDSA | B*51 |
| 365 | VQKLQNII | |
| 366 | FSTPHGLEV | B*27 |
| 367 | KRFHQKSDM | A*32 |
| 368 | KTFGHAVSL | A*31 |
| 369 | SSNLITHSR | A*02 |
| 370 | GVIDGHIYAV | B*40:01, B*44 |
| 371 | IEPAKETTTNV | n.a. |
| 372 | NAPPSEVLL | A*02 |
| 373 | SIEPAKETTTNV | B*13 |
| 374 | AQSQHNQSL | B*13 |
| 375 | AQSRTNPQV | A*03 |
| 376 | KMHDKVFAY | B*51 |
| 377 | TAKAPLSTV | B*51 |
| 378 | IPTRTVAI | B*39 |
| 379 | NHDRKHAV | B*08 |
| 380 | NNHDRKHAV | B*35 |
| 381 | TPGGTRIY | A*68 |
| 382 | EHWPSPETF | A*25 |
| 383 | EIITNTLSF | A*25 |
| 384 | EVRGALMSAF | B*07 |
| 385 | IPRPILVLL | |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | HLA |
|-------------------|---------------------------------|------------------------|
| 386 | LPNKNRDEL | B*07 |
| 387 | QRIPAGAVL | B*27 |
| 388 | AEGPAGGF MVV | B*49 |
| 389 | AYYRDAEAY | C*07 |
| 390 | QVNRPLTMR | A*03 |
| 391 | RHSPVFQVY | A*32 |
| 392 | SLPVPN SAY | B*15:01 |
| 393 | TLGPPGTAHLY | B*15:01 |
| 394 | IEPAKETTTNV | B*40:01, B*44 |
| 395 | NAPPSEVLL | n.a. |
| 396 | SIEPAKETTNV | A*02 |
| 397 | DLYSGLNQR | A*68 |
| 398 | KAKAKPVTR | A*31 |
| 399 | AVLDKAMKAK | A*03 |
| 400 | LELSTPLKI | B*49 |
| 401 | LPLNLDTKY | B*35 |
| 402 | TVIYRIQAL | A*02 |
| 403 | DAHIYL NHI | B*51 |
| 404 | NHIEPLK IQL | B*39 |
| 405 | AYRPAVHPR | B*27 |
| 406 | LRAPLEHEL | n.a. |
| 407 | RLFMVLLL K | A*03 |
| 408 | RSPDVLKDF | B*15:01 |
| 409 | ETAPGVHKR | A*68 |
| 410 | LYHGYI YTY | A*24 |
| 411 | GQHVATQHF | B*15:01 |
| 412 | LNGQLPNL | n.a. |
| 413 | LPFPDETHERY | B*35 |
| 414 | LPHNTHR VV | B*51 |
| 415 | VVFDS PRNR | A*03 |
| 416 | YPLGRILI | B*51 |
| 417 | KEFAEFVTS | B*50 |
| 418 | VMLDVPI RL | A*02 |
| 419 | VPMTPLRTV | B*51 |
| 420 | QIDYKTLVL | B*13 |
| 421 | VEDPTIVRI | B*40:01, B*44, B*52 |
| 422 | IPYQDLPHL | B*07 |
| 423 | DTPFLTGHGR | A*68 |
| 424 | EFYRALYI | |
| 425 | RYYPQIL TNK | |
| 426 | KAYERHVL | B*08 |
| 427 | LPSPEFHDY | B*35 |
| 428 | SLYAHPIEH | A*03 |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | HLA |
|-------------------|---------------------------------|---------------------|
| 429 | LVREPGSQA | B*08 |
| 430 | RLAGPGSEKY | B*15:01 |
| 431 | SPGAGRNSVL | B*07 |
| 432 | SVQSDQGYISR | A*11 |
| 433 | GVRPPAPSL | B*13 |
| 434 | IFSEKPVFV | n.a. |
| 435 | KASNLLGF | B*58 |
| 436 | KRYIFADAY | n.a. |
| 437 | RNLQLSLPR | A*31 |
| 438 | EASEPVALR | A*68 |
| 439 | RPKVPDQSV | B*07, B*08, B*35 |
| 440 | VLYENALKL | A*02 |
| 441 | EVLDKSQTNY | A*25 |
| 442 | MPSPIPAKY | B*35 |
| 443 | YGIENFTSV | B*51 |
| 444 | ARAAQVFFL | B*27 |
| 445 | EHIVPNAEL | B*39 |
| 446 | EAFEFVKQR | A*68 |
| 447 | NHFEGHYQY | n.a. |
| 448 | DAYPKNPHL | B*51 |
| 449 | DVNIKSTER | A*68 |
| 450 | HINSIKSVF | A*31 |
| 451 | YESEKVGVA | B*50 |
| 452 | ENAPTTVSR | A*68 |
| 453 | RFPHLLAHTY | C*14 |
| 454 | TLDGSLHAV | A*02 |
| 455 | RTVLKNLSLLK | A*03 |
| 456 | FEAKVQAI | B*49 |
| 457 | FFEAKVQAI | C*12 |
| 458 | KELQSTFK | n.a. |
| 459 | NVSSRFEEEI | A*02 |
| 460 | EVWNNLGTTK | A*68 |
| 461 | MIFRSGSLI | n.a. |
| 462 | NHALPLPGF | B*39 |
| 463 | ASVFGTMPLK | A*11 |
| 464 | REFPDRLVGY | B*44 |
| 465 | SVFGTMPLK | A*11 |
| 466 | DEMRFVTQI | n.a. |
| 467 | ETVHFATTQW | A*25 |
| 468 | LPPPATQI | B*51 |
| 469 | LARDLYAF | C*03, C*12 |
| 470 | LPGIGLSTSL | B*53 |
| 471 | MEVILPML | n.a. |
| 472 | AILDYILAK | A*03 |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | HLA |
|-------------------|---------------------------------|---------------|
| 473 | KIASQLSKL | A*02 |
| 474 | KVTSTTVK | A*03, A*11 |
| 475 | YNTLLPYTF | n.a. |
| 476 | FLDPRPPLTV | A*02 |
| 477 | SAFADRPAF | C*03 |
| 478 | AAVPVIISR | A*68 |
| 479 | EEIGKVAAA | B*45 |
| 480 | FLKDLVAVS | A*02 |
| 481 | VIISRALEL | C*03 |
| 482 | APRTTGTPRTSL | B*07 |
| 483 | ESVGGSPQTK | A*68 |
| 484 | IPKDKAIL | B*08 |
| 485 | LPAYGRTTL | B*07 |
| 486 | HQAAIVSKI | B*13 |
| 487 | QAAIVSKI | B*51 |
| 488 | RQKMPEDGL | B*13 |
| 489 | SVQKSSGVK | A*11 |
| 490 | DSIGSTVSSER | A*68 |
| 491 | LPYNNKDRDAL | B*07 |
| 492 | IYDEIQQEM | C*14 |
| 493 | AQAKGLIQV | B*13 |
| 494 | EVSSEIYQW | A*25 |
| 495 | KWNPVPLSY | A*29 |
| 496 | NRLLAQQSL | B*27 |
| 497 | APRPVAVAV | B*07 |
| 498 | FYRETVQVGR | A*33 |
| 499 | LLAPRPVAV | A*02 |
| 500 | GLAALVILK | A*03 |
| 501 | KIQEVFSSY | B*15:01 |
| 502 | ASLDKFLSH | A*11 |
| 503 | ALYATKTLR | A*03 |
| 504 | MEYVISRI | n.a. |
| 505 | VPVGRQPII | B*51 |
| 506 | KLLIGVIAAV | A*02 |
| 507 | LPSLIKLD | n.a. (B*51!!) |
| 508 | PSLIKLDL | n.a. |
| 509 | ARNKELIGK | B*27 |
| 510 | AVKSNAAAY | B*15:01 |
| 511 | EVIIPHSGW | A*25 |
| 512 | SVKEQEAQF | B*15:01 |
| 513 | APRGLEPIAI | B*07 |
| 514 | GRFGGVITI | B*27 |
| 515 | PVAGFFINR | A*68 |
| 516 | TPKTPSRDA | B*08, B*55 |
| 517 | VLFGGKVSGA | A*02 |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | HLA |
|-------------------|---------------------------------|------------|
| 518 | AEHIESRTL | B*40, B*44 |
| 519 | DQYPYIQLKSV | C*12 |
| 520 | IARNLTQQL | B*07 |
| 521 | IESRTLAIA | B*50 |
| 522 | MTSALPIIQK | A*11 |
| 523 | SLLTSSKGQLQK | A*03 |
| 524 | TSALPIIQK | A*11, A*03 |
| 525 | VRLGSLSTK | B*27 |
| 526 | RINEFSISSLF | B*15 |
| 527 | DEKQQHIVY | B*18 |
| 528 | DEVYQVTVY | B*18 |
| 529 | GEISEKAKL | B*40 |
| 530 | YTMKEVLFY | A*03 |
| 531 | SQLTTLFSY | B*15 |
| 532 | LEKQLIEL | B*44 |
| 533 | ELTLGEFLK | A*68, A*33 |
| 534 | LTLGEFLK | A*68 |
| 535 | LTLGEFLKL | A*02 |
| 536 | TLGEFLKL | A*02 |
| 537 | ITARPVLW | B*58 |
| 538 | KLMSPKLYVW | A*32 |
| 539 | KVSAVTLAY | A*03 |
| 540 | VEGSGELFRW | B*44 |
| 541 | RPKSNIVL | B*07 |
| 542 | RPKSNIVLL | B*07 |

Tabla 1c: Péptidos adicionales para la LLC – MHC de clase II

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | MHC |
|-------------------|---------------------------------|------------|
| 543 | GEPLSYTRFSLARQ | clase II |
| 544 | GEPLSYTRFSLARQVD | clase II |
| 545 | GEPLSYTRFSLARQVDG | clase II |
| 546 | GGEPLSYTRFSLARQVD | clase II |
| 547 | GGEPLSYTRFSLARQVDG | clase II |
| 548 | NPGGYVAYSKAATVTG | clase II |
| 549 | NPGGYVAYSKAATVTGK | clase II |
| 550 | NPGGYVAYSKAATVTGKL | clase II |
| 551 | NSVIIVDKNGRL | clase II |
| 552 | NSVIIVDKNGRLV | clase II |
| 553 | NSVIIVDKNGRLVY | clase II |
| 554 | RVEYHFLSPYVSPK | clase II |
| 555 | RVEYHFLSPYVSPKE | clase II |
| 556 | RVEYHFLSPYVSPKESPF | clase II |
| 557 | SPFRHVFWGSGSHTL | clase II |
| 558 | SVIIVDKNGRLV | clase II |
| 559 | VEYHFLSPYVSPK | clase II |
| 560 | VEYHFLSPYVSPKE | clase II |
| 561 | LPSQAFEYILYNKG | clase II |
| 562 | LPSQAFEYILYNKGKI | clase II |
| 563 | LPSQAFEYILYNKGIM | clase II |
| 564 | LPSQAFEYILYNKGIMG | clase II |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | MHC |
|------------|---------------------------|----------|
| 565 | MNGYFLIERGKNM | clase II |
| 566 | NGYFLIERGKNM | clase II |
| 567 | PSQAFELYLYNKG | clase II |
| 568 | PSQAFELYLYNKGI | clase II |
| 569 | PSQAFELYLYNKGIM | clase II |
| 570 | EGVQYSYSLFHLM | clase II |
| 571 | EGVQYSYSLFHML | clase II |
| 572 | GVQYSYSLFHLM | clase II |
| 573 | GVQYSYSLFHML | clase II |
| 574 | SIISIHPKIQEHQPR | clase II |
| 575 | SSIRTSTNSQVDK | clase II |
| 576 | VLVGYKAVYRIS | clase II |
| 577 | YSSIRTSTNSQVDK | clase II |
| 578 | GGGYGSGGGSGGGYGSRRF | clase II |
| 579 | GGSFGRSSGSP | clase II |
| 580 | KGGSFGRSSGSP | clase II |
| 581 | SGQQQSNYGPMKGGSFGGRSSGSPY | clase II |
| 582 | SGSPYGGGYGSGGGSGGGYGSRRF | clase II |
| 583 | SPYGGGYGSGGGSGGGYGSRRF | clase II |
| 584 | YGGGYGSGGGSGGGYGSRRF | clase II |
| 585 | GNRINEFSISSF | clase II |
| 586 | HGNQITSDKVGRKV | clase II |
| 587 | IPPVNTNLENLYLQ | clase II |
| 588 | LQVLRLDGNEIKR | clase II |
| 589 | LQVLRLDGNEIKRS | clase II |
| 590 | LQVLRLDGNEIKRSA | clase II |
| 591 | LRELHLDHNQISRVPN | clase II |
| 592 | LYVRLSHNSLTNNG | clase II |
| 593 | VPSRMKYVYFQNNQ | clase II |
| 594 | VPSRMKYVYFQNNQIT | clase II |
| 595 | VPSRMKYVYFQNNQITS | clase II |
| 596 | WIALHGNQITS | clase II |
| 597 | WIALHGNQITS | clase II |
| 598 | ADDNVSFRWEALGNT | clase II |
| 599 | ADDNVSFRWEALGNTL | clase II |
| 600 | DADDNVSFRWEALGNTL | clase II |
| 601 | DDNVSFRWEALGNT | clase II |
| 602 | DDNVSFRWEALGNTL | clase II |
| 603 | DNVSFRWEALGNT | clase II |
| 604 | DNVSFRWEALGNTL | clase II |
| 605 | DNVSFRWEALGNTLS | clase II |
| 606 | DTGSYRAQISTKTSAK | clase II |
| 607 | DTGSYRAQISTKTSAKL | clase II |
| 608 | DTITIYSTINHSK | clase II |
| 609 | EDTGSYRAQISTKTSAK | clase II |
| 610 | ENDTITIYSTINHSK | clase II |
| 611 | ENDTITIYSTINHSKESKPT | clase II |
| 612 | GSRQISTKTSAK | clase II |
| 613 | NDTITIYSTINH | clase II |
| 614 | NDTITIYSTINHS | clase II |
| 615 | NDTITIYSTINHSK | clase II |
| 616 | NVSFRWEALGNTL | clase II |
| 617 | SPTNNTVYASVTHSNRET | clase II |
| 618 | TGSYRAQISTKTSAK | clase II |
| 619 | TPRENDTITIYSTINHSK | clase II |
| 620 | TPRENDTITIYSTINHSKESKPT | clase II |
| 621 | VSFRWEALGNTL | clase II |
| 622 | APIHFTIEKLELNKE | clase II |
| 623 | DAQFEVIKGQTIE | clase II |
| 624 | DAQFEVIKGQTIEVR | clase II |
| 625 | ESYFIPEVRIYDSGT | clase II |
| 626 | IPEVRIYDSGTY | clase II |
| 627 | KDKAIVAHNRHGNK | clase II |
| 628 | KDKAIVAHNRHGNKA | clase II |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | MHC |
|-------------------|---------------------------------|------------|
| 629 | NFVILEFPVEEQDR | clase II |
| 630 | SQPRISYDAQFEVIK | clase II |
| 631 | SQPRISYDAQFEVIKG | clase II |
| 632 | YDAQFEVIKGQTIE | clase II |
| 633 | GNPAYRSFSNSLSQ | clase II |
| 634 | CPPGEAGYKAFSSLLA | clase II |
| 635 | CPPGEAGYKAFSSLASS | clase II |
| 636 | CPPGEAGYKAFSSLASSA | clase II |
| 637 | CPPGEAGYKAFSSLASSAVSPE | clase II |
| 638 | CPPGEAGYKAFSSLASSAVSPEK | clase II |
| 639 | GYKAFSSLASSAVSP | clase II |
| 640 | GYKAFSSLASSAVSPE | clase II |
| 641 | KAFSSLASSAVSPE | clase II |
| 642 | NPAYRSFSNSLSQ | clase II |
| 643 | SRDDFQEGRREGIVAR | clase II |
| 644 | SSSFHPAPGNAQ | clase II |
| 645 | VARLTESLFLLD | clase II |
| 646 | VARLTESLFLLDG | clase II |
| 647 | VIAGNPAYRSFSN | clase II |
| 648 | VPQPEPETWEQILRRNVLQ | clase II |
| 649 | YKAFSSLASSAVS | clase II |
| 650 | YKAFSSLASSAVSP | clase II |
| 651 | YKAFSSLASSAVSPE | clase II |
| 652 | GNQVFSYTANKEIRTDD | clase II |
| 653 | IEEIVLVDDASERD | clase II |
| 654 | IEEIVLVDDASERDF | clase II |
| 655 | LENIYPDSQIPRH | clase II |
| 656 | LENIYPDSQIPRHY | clase II |
| 657 | NQVFSYTANKEIR | clase II |
| 658 | NQVFSYTANKEIRT | clase II |
| 659 | NQVFSYTANKEIRTDD | clase II |
| 660 | VHSVINRSPRHMIEE | clase II |
| 661 | EYVSLYHQPAAM | clase II |
| 662 | IKAELYKGRVTLKQYPR | clase II |
| 663 | LNVHSEYEPEPSWEEQP | clase II |
| 664 | LPYLFBQMPAYASSS | clase II |
| 665 | LPYLFBQMPAYASSSK | clase II |
| 666 | NFIKAELYKGRVT | clase II |
| 667 | TNFNIKAELYKGRVT | clase II |
| 668 | TTNFNIKAELYKGRVT | clase II |
| 669 | VTLNVHSEYEPEPSWEEQP | clase II |
| 670 | YPRKNLFLVEVTQLTESDS | clase II |
| 671 | YPRKNLFLVEVTQLTESDSG | clase II |
| 672 | ADLSSFKSQELN | clase II |
| 673 | ADLSSFKSQELNER | clase II |
| 674 | ADLSSFKSQELNERN | clase II |
| 675 | ADLSSFKSQELNERNE | clase II |
| 676 | ADLSSFKSQELNERNEA | clase II |
| 677 | AEQQLKSQLDLELSWNLNG | clase II |
| 678 | EQQLKSQLDLELSWN | clase II |
| 679 | ISQELEELRAEQQR | clase II |
| 680 | ISQELEELRAEQQRALK | clase II |
| 681 | KGTKQWVHARYA | clase II |
| 682 | QADLSSFKSQELNER | clase II |
| 683 | SWNLNGLQADLSSFK | clase II |
| 684 | TGSWIGLRNLDLKG | clase II |
| 685 | FGNYNNQSSNFPMKGGNFGGRS | clase II |
| 686 | FGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQY | clase II |
| 687 | GPMKGGNFGGRSSGP | clase II |
| 688 | GPYGGGGQYFAKP | clase II |
| 689 | KGGNFGGRSSGP | clase II |
| 690 | NDFGNYNNQSSNFGP | clase II |
| 691 | SGPYGGGGQYFAKP | clase II |
| 692 | DAGSYKAQINQRNFE | clase II |

(continuación)

| SEQ ID Nº: Secuencia de aminoácidos | MHC |
|--|------------|
| 693 DAGSYKAQINQRNF EVT | clase II |
| 694 DGE LIRTQPQRLPQ | clase II |
| 695 GEL IRTQPQRLPQ | clase II |
| 696 NPSD GEL IRTQPQRLP | clase II |
| 697 NPSD GEL IRTQPQRLPQ | clase II |
| 698 NPSD GEL IRTQPQRLPQ | clase II |
| 699 ASND MYHSRALQVVR | clase II |
| 700 ASND MYHSRALQVVRA | clase II |
| 701 EG VR RALDFAVGEYN | clase II |
| 702 EG VR RALDFAVGEYNK | clase II |
| 703 SND MYHSRALQVVR | clase II |
| 704 VGE YNKASND MYH | clase II |
| 705 VR ARK QIVAGVNY | clase II |
| 706 VR RALDFAVGEYN KASND | clase II |
| 707 VVR ARK QIVAGVN | clase II |
| 708 VVR ARK QIVAGVNY | clase II |
| 709 APLE GARF ALVRED | clase II |
| 710 AP VEL ILSDE TLPAPE | clase II |
| 711 EL ILSDE TLPAPE | clase II |
| 712 LAPLEGARF ALVRE | clase II |
| 713 LAPLEGARF ALVRED | clase II |
| 714 RGE KELLV PRSS STSPD | clase II |
| 715 ASKTFTT QETITNAET | clase II |
| 716 DQHF RTT PLEKNAPV | clase II |
| 717 NTPILVDGKDVMPE | clase II |
| 718 NTPILVDGKDVMPEV | clase II |
| 719 NTPILVDGKDVMPEVN | clase II |
| 720 SNTPILVDGKDVMPE | clase II |
| 721 SNTPILVDGKDVMPEVN | clase II |
| 722 TPILVDGKDVM P | clase II |
| 723 TPILVDGKDVMPE | clase II |
| 724 TPILVDGKDVMPEV | clase II |
| 725 TPILVDGKDVMPEVN | clase II |
| 726 GPLKFLHQDIDSGQQG | clase II |
| 727 GPLKFLHQDIDSGQQGIR | clase II |
| 728 LGDIYFKLFRASG | clase II |
| 729 TGHLFDLSSLSGRAG | clase II |
| 730 VPSPVDCQVTDLAGNE | clase II |
| 731 DGLNSLT YQVL DVQRYPL | clase II |
| 732 HPVLQRQQLDYGIY | clase II |
| 733 LNSLT YQVL DVQRY | clase II |
| 734 LNSLT YQVL DVQRYP | clase II |
| 735 LNSLT YQVL DVQRYPL | clase II |
| 736 LPQLVG VSTPLQG | clase II |
| 737 LPQLVG VSTPLQGG | clase II |
| 738 LPQLVG VSTPLQGGS | clase II |
| 739 RLPQLVG VSTPLQGGS | clase II |
| 740 SPHKV AIIIPFRNR | clase II |
| 741 SPHKV AIIIPFRNRQE | clase II |
| 742 SPHKV AIIIPFRNRQE H | clase II |
| 743 AIVQAVSAHR HR | clase II |
| 744 ARN FERN KA IKVI | clase II |
| 745 ARN FERN KA IKVIIA | clase II |
| 746 NFERN KA IKVII | clase II |
| 747 NFERN KA IKVIIA | clase II |
| 748 VAIVQAVSAH RRH | clase II |
| 749 VAIVQAVSAH RRH R | clase II |
| 750 VAIVQAVSAH RRH RA | clase II |
| 751 VAIVQAVSAH RRH RAR | clase II |
| 752 EEVITLIRSNQQL E | clase II |
| 753 EEVITLIRSNQQL EN | clase II |
| 754 IPADTFAALKNP NAML | clase II |
| 755 LKQLLSDKQQKRQSG | clase II |
| 756 LKQLLSDKQQKRQSGQ | clase II |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | MHC |
|------------|--------------------------|----------|
| 757 | TPSYVAFTDTER | clase II |
| 758 | TPSYVAFTDTERL | clase II |
| 759 | EGLYSRTLAGSIT | clase II |
| 760 | EGLYSRTLAGSITTPP | clase II |
| 761 | EKWYIPDPTGKFN | clase II |
| 762 | GAIAAINSIQHNTR | clase II |
| 763 | LPILVPSAKKAI | clase II |
| 764 | LPILVPSAKKAIY | clase II |
| 765 | LPILVPSAKKAIYM | clase II |
| 766 | LPILVPSAKKAIYMD | clase II |
| 767 | LPILVPSAKKAIYMDD | clase II |
| 768 | VEEGLYSRTLAGSIT | clase II |
| 769 | WEKWYIPDPTGKFN | clase II |
| 770 | YKIVNFDPKLLE | clase II |
| 771 | YKIVNFDPKLLEG | clase II |
| 772 | YKIVNFDPKLLEGKV | clase II |
| 773 | LPEFYKTVSPAL | clase II |
| 774 | VGGFIQDVKNNSRST | clase II |
| 775 | VGGFIQDVKNNSRSTD | clase II |
| 776 | VVGQFIQDVKNNSRS | clase II |
| 777 | VVGQFIQDVKNNSRST | clase II |
| 778 | VVGQFIQDVKNNSRSTD | clase II |
| 779 | VVGQFIQDVKNNSRSTDs | clase II |
| 780 | DNGHLYREDQTSPAPG | clase II |
| 781 | DNGHLYREDQTSPAPGLR | clase II |
| 782 | EVQVFAPANALPARSE | clase II |
| 783 | GHLYREDQTSPAPG | clase II |
| 784 | LPARSEAAAVQPVIG | clase II |
| 785 | NGHLYREDQTSPAPG | clase II |
| 786 | NGHLYREDQTSPAPGL | clase II |
| 787 | NGHLYREDQTSPAPGLR | clase II |
| 788 | VFAPANALPARSEAA | clase II |
| 789 | VQVFAPANALPARSE | clase II |
| 790 | AIIVSDRDGVPIK | clase II |
| 791 | GLHAIIVSDRDGVPV | clase II |
| 792 | GLHAIIVSDRDGVPIK | clase II |
| 793 | HAIIVSDRDGVPV | clase II |
| 794 | KLPSVEGLHAIIVSDRDG | clase II |
| 795 | LHAIIVSDRDGVPV | clase II |
| 796 | LHAIIVSDRDGVPI | clase II |
| 797 | LHAIIVSDRDGVPIK | clase II |
| 798 | LPSVEGLHAIIVSDR | clase II |
| 799 | VPVIKVANDNAPE | clase II |
| 800 | YNTYQVVQFNRLP | clase II |
| 801 | YNTYQVVQFNRLPL | clase II |
| 802 | YNTYQVVQFNRLPLV | clase II |
| 803 | YNTYQVVQFNRLPLV | clase II |
| 804 | YYNNTYQVVQFNRLP | clase II |
| 805 | YYNNTYQVVQFNRLPL | clase II |
| 806 | YYNNTYQVVQFNRLPLV | clase II |
| 807 | DKIYFMAGSSRKE | clase II |
| 808 | DVGTDEEEETAKESTAEKDE | clase II |
| 809 | EVTFKSILFVPTSAP | clase II |
| 810 | KSEKFAFQAEVNR | clase II |
| 811 | LPEFDGKRFQNVAK | clase II |
| 812 | DGSYRIFSKGASE | clase II |
| 813 | GSYRIFSKGASE | clase II |
| 814 | SDGSYRIFSKGASE | clase II |
| 815 | SVKKMMKDNNLVRH | clase II |
| 816 | VKKMMKDNNLVRH | clase II |
| 817 | NNMRIFGEAAEKN | clase II |
| 818 | VDKVLERDQKLSE | clase II |
| 819 | VDKVLERDQKLSELD | clase II |
| 820 | VDKVLERDQKLSELDD | clase II |

(continuación)

| SEQ ID Nº: Secuencia de aminoácidos | MHC |
|--|------------|
| 821 VDKVLERDQKLSELDDR | clase II |
| 822 VLERDQKLSELDDR | clase II |
| 823 ATRSIQVDGKTIKAQ | clase II |
| 824 ATRSIQVDGKTIKAQI | clase II |
| 825 IGVEFATRSIQVDGK | clase II |
| 826 RSIQVDGKTIKA | clase II |
| 827 RSIQVDGKTIKAQ | clase II |
| 828 RSIQVDGKTIKAQI | clase II |
| 829 TRSIQVDGKTIKAQ | clase II |
| 830 DIMRVNVDKVLERDQK | clase II |
| 831 DIMRVNVDKVLERDQKL | clase II |
| 832 IMRVNVDKVLERDQK | clase II |
| 833 VDKVLERDQKLSE | clase II |
| 834 VDKVLERDQKLSELD | clase II |
| 835 VDKVLERDQKLSELDD | clase II |
| 836 VDKVLERDQKLSELDDR | clase II |
| 837 VLERDQKLSELDDR | clase II |
| 838 ATRSIQVDGKTIKAQ | clase II |
| 839 ATRSIQVDGKTIKAQI | clase II |
| 840 IGVEFATRSIQVDGK | clase II |
| 841 RSIQVDGKTIKA | clase II |
| 842 RSIQVDGKTIKAQ | clase II |
| 843 RSIQVDGKTIKAQI | clase II |
| 844 TRSIQVDGKTIKAQ | clase II |
| 845 GIRVAPVPLYNS | clase II |
| 846 GIRVAPVPLYNSFH | clase II |
| 847 NPNGIRVAPVPLYNSFH | clase II |
| 848 DDPAIDVCKKLLGKYPN | clase II |
| 849 DKQPYSKLPGVSLLKP | clase II |
| 850 DKQPYSKLPGVSLLKP | clase II |
| 851 HPRYYISANVTGFK | clase II |
| 852 SHPRYYISANVTG | clase II |
| 853 SHPRYYISANVTGFK | clase II |
| 854 TSHPRYYISANVTG | clase II |
| 855 TSHPRYYISANVTGFK | clase II |
| 856 ADIFVDPVLHTA | clase II |
| 857 ADIFVDPVLHTACA | clase II |
| 858 DPGADYRIDRALNEA | clase II |
| 859 IAQDYKVSYSLA | clase II |
| 860 IAQDYKVSYSLAK | clase II |
| 861 ISRDWKLDPVLYRK | clase II |
| 862 LIAQDYKVSYSLA | clase II |
| 863 RQKLIAQDYKVSYNS | clase II |
| 864 RQKLIAQDYKVSYSL | clase II |
| 865 RQKLIAQDYKVSYSLA | clase II |
| 866 RQKLIAQDYKVSYSLAK | clase II |
| 867 SALDYRLDPQLQLH | clase II |
| 868 SKADIFVDPVLHTA | clase II |
| 869 SPSKNYILSVISGSI | clase II |
| 870 ETTQLTADSHPSYHTDG | clase II |
| 871 SGESLYHVLGLDKNATSD | clase II |
| 872 TTQLTADSHPSYHT | clase II |
| 873 TTQLTADSHPSYHTD | clase II |
| 874 TTQLTADSHPSYHTDG | clase II |
| 875 SVEEFLSEKLERİ | clase II |
| 876 VEEFLSEKLERİ | clase II |
| 877 DLSSSILAQSRRERA | clase II |
| 878 EKGVRTLTAAAVSGAQ | clase II |
| 879 EKGVRTLTAAAVSGAQ | clase II |
| 880 EKGVRTLTAAAVSGAQPI | clase II |
| 881 KGVRTLAAAVSGA | clase II |
| 882 KGVRTLAAAVSGAQ | clase II |
| 883 VGPFAPGITEKAPEEK | clase II |
| 884 DPPLIALDKDAPLR | clase II |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | MHC |
|-------------------|---------------------------------|------------|
| 885 | EIITPDVPFTVDKDG | clase II |
| 886 | IITPDVPFTVDKDG | clase II |
| 887 | PPLIALDKDAPLR | clase II |
| 888 | TNVKKSHHKATVHIQ | clase II |
| 889 | DDNIKTYSDHPE | clase II |
| 890 | DDNIKTYSDHPEK | clase II |
| 891 | DSAVFFEQGTRIG | clase II |
| 892 | GDKVYVHLKNLASR PY | clase II |
| 893 | GDKVYVHLKNLASR PYT | clase II |
| 894 | VHLKNLASR PYT | clase II |
| 895 | VYVHLKNLASR PY | clase II |
| 896 | VYVHLKNLASR PYT | clase II |
| 897 | VYVHLKNLASR PYTFH | clase II |
| 898 | YVHLKNLASR PY | clase II |
| 899 | YVHLKNLASR PYT | clase II |
| 900 | YVHLKNLASR PYTFH | clase II |
| 901 | SNLIKLAQKVPTAD | clase II |
| 902 | YDTRTSALSAKS | clase II |
| 903 | ALMTDPKLITWSPV | clase II |
| 904 | NDVAWNFEKFLVGP DG | clase II |
| 905 | QSVYAFSARPLAG | clase II |
| 906 | QSVYAFSARPLAGGE PV | clase II |
| 907 | WNFEKFLVGP DG | clase II |
| 908 | DVG MFVALTKLGQPD | clase II |
| 909 | VGMFVALTKLGQPD | clase II |
| 910 | AGVFHVEKNGRY | clase II |
| 911 | FAGVFHVEKNGRYS | clase II |
| 912 | GPITITIVNRDGTR | clase II |
| 913 | NGRYSISRTEAADL | clase II |
| 914 | RKSRQGSLAMEELK | clase II |
| 915 | RRKSRQGSLAMEELK | clase II |
| 916 | EEFKKLTSIKIQNDK | clase II |
| 917 | INRRMADDNKLFR | clase II |
| 918 | TATIVMVTNLKERKE | clase II |
| 919 | ELFYKGIRPAINVG | clase II |
| 920 | GQKRSTVAQLVKR | clase II |
| 921 | SDLDAATQQLLSRGV | clase II |
| 922 | FDFSQNTRVPRLPE | clase II |
| 923 | GDAPAILFDKEF | clase II |
| 924 | VTHEIDRYTAIAY | clase II |
| 925 | GQGYLIKDGKLIKNN A | clase II |
| 926 | IDTTSKFGHGRFQTM | clase II |
| 927 | IDVIGVTKGKGYKGVT SRW | clase II |
| 928 | MGPLKKDRIAKEEGA | clase II |
| 929 | AAKYQLDPTASISA | clase II |
| 930 | IAAKYQLDPTASISA | clase II |
| 931 | IAAKYQLDPTASISAK | clase II |
| 932 | AGLGRAYALAF AERG | clase II |
| 933 | DAFGRIDVVNNAG | clase II |
| 934 | GLGRAYALAF AER | clase II |
| 935 | GLGRAYALAF AERG | clase II |
| 936 | AKFALNGEEFMNFDL | clase II |
| 937 | AKFALNGEEFMNFDLK | clase II |
| 938 | ALNGEEFMNFDLK | clase II |
| 939 | KFALNGEEFMNFDL | clase II |
| 940 | SDGSFHASSSLTVK | clase II |
| 941 | EERNLLSVAYKNVVGAR | clase II |
| 942 | ERNLLSVAYKNVVGAR | clase II |
| 943 | IAELDTLSEESYKD | clase II |
| 944 | IAELDTLSEESYKDS | clase II |
| 945 | ADSYLDEGFLLDKKIG | clase II |
| 946 | DSYLDEGFLLDKK | clase II |
| 947 | DSYLDEGFLLDKKIG | clase II |
| 948 | VDNIIKAAPRKRPD | clase II |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | MHC |
|------------|--------------------------|----------|
| 949 | SPPQFRVNGAISN | clase II |
| 950 | SPPQFRVNGAISNFE | clase II |
| 951 | SPPQFRVNGAISNFEF | clase II |
| 952 | SPPQFRVNGAISNFEFF | clase II |
| 953 | VGKMFVDVYFQEDKK | clase II |
| 954 | VGKMFVDVYFQEDKKE | clase II |
| 955 | DPKRTIAQDYGVLKADE | clase II |
| 956 | DPKRTIAQDYGVLKADEG | clase II |
| 957 | PKRTIAQDYGVLKADEG | clase II |
| 958 | GLFIIDDKGILRQ | clase II |
| 959 | GLFIIDDKGILRQIT | clase II |
| 960 | RGLFIIDDKGILR | clase II |
| 961 | RGLFIIDDKGILRQ | clase II |
| 962 | RGLFIIDDKGILRQIT | clase II |
| 963 | GNTVIHLDQALARMR | clase II |
| 964 | NTVIHLDQALARMR | clase II |
| 965 | NTVIHLDQALARMRRE | clase II |
| 966 | ENNEIISNIRD SVN | clase II |
| 967 | NNEIISNIRD SVN | clase II |
| 968 | SPTVQVFSASGKP V | clase II |
| 969 | SSPTVQVFSASGKP V E | clase II |
| 970 | AEPNYHSLPSARTDEQ | clase II |
| 971 | SSILAKTASNII DVS | clase II |
| 972 | LEARATAPPAPSAP N | clase II |
| 973 | ADDLEGEAFLPL | clase II |
| 974 | ADDLEGEAFLPLR | clase II |
| 975 | ADDLEGEAFLPLRE | clase II |
| 976 | GADDLEGEAFLPLR | clase II |
| 977 | AGREINLVDAHLKSE | clase II |
| 978 | AGREINLVDAHLKSEQ T | clase II |
| 979 | GREINLVDAHLKSE | clase II |
| 980 | KPGIVYASLNHSVIG | clase II |
| 981 | NKPGIVYASLNHSVIG | clase II |
| 982 | TTL YVTDVK SASERPS | clase II |
| 983 | APSTYAHLS PAKTPPPP | clase II |
| 984 | APSTYAHLS PAKTPPPP P | clase II |
| 985 | APSTYAHLS PAKTPPPP PA | clase II |
| 986 | RDD LYDQDDSRDFPR | clase II |
| 987 | TRPYHSLPSEAVFA | clase II |
| 988 | TRPYHSLPSEAVFAN | clase II |
| 989 | VAVFTFH NHGR T | clase II |
| 990 | VAVFTFH NHGR TA | clase II |
| 991 | VAVFTFH NHGR TA NL | clase II |
| 992 | EDDYIK SWEDNQQGDE | clase II |
| 993 | ELERIQI QEA AKK KPG | clase II |
| 994 | ERIQI QEA AKK KPG | clase II |
| 995 | ERIQI QEA AKK KPG | clase II |
| 996 | ERIQI QEA AKK KPG I | clase II |
| 997 | LERIQI QEA AKK KPG | clase II |
| 998 | LSSISQ YSGKIK | clase II |
| 999 | SPAKDSL SFED F | clase II |
| 1000 | SPAKDSL SFED FLD L | clase II |
| 1001 | INSRFPIPSATDPD | clase II |
| 1002 | VQHYELLNGQSVFG | clase II |
| 1003 | DNQYAVLENQKSSH | clase II |
| 1004 | GPPEI YSDTQF QPS | clase II |
| 1005 | GPPEI YSDTQF QPSL Q | clase II |
| 1006 | TPQGPPEI YSDTQF QPS | clase II |
| 1007 | TPQGPPEI YSDTQF QPSL Q | clase II |
| 1008 | TPQGPPEI YSDTQF QPSL QST | clase II |
| 1009 | ANLQRAYSLAKEQR | clase II |
| 1010 | NLQRAYSLAKEQR | clase II |
| 1011 | TPSGITYDRKDIEEH | clase II |
| 1012 | VSTLNSEDFVL VSR | clase II |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos | MHC |
|-------------------|---------------------------------|------------|
| 1013 | VSTLNSEDFVLVSRQ | clase II |
| 1014 | VSTLNSEDFVLVSRQG | clase II |
| 1015 | GSSFFGELFNQNPE | clase II |
| 1016 | SGSSFFGELFNQNPE | clase II |

Tabla 2: Péptidos adecuados para el tratamiento (combinado) de la LLC y/o la LMA

| SEQ ID Nº: | Secuencia de aminoácidos |
|-------------------|---------------------------------|
| 710 | APVELILSDETLPAPE |
| 878 | EKGVRTLTAAAVSGAQ |
| 879 | EKGVRTLTAAAVSGAQP |
| 533 | ELTLGEFLK |
| 476 | FLDPRPLTV |
| 892 | GDKVYVHLKNLASRPY |
| 111 | GLDPNKPPEL |
| 178 | HEIDRYTAI |
| 181 | IGVEHVVVY |
| 184 | IPVVHASI |
| 882 | KGVRTLTAAGVSGAQ |
| 363 | KLDNQVSKV |
| 42 | KLYELHVFTF |
| 163 | KLYPTLVIR |
| 137 | KTIAFLLPME |
| 713 | LAPLEGARFALVRED |
| 532 | LEKQLIEL |
| 734 | LNSLTYQVLVDVQRYP |
| 736 | LPQLVGVSTPLQG |
| 737 | LPQLVGVSTPLQGG |
| 738 | LPQLVGVSTPLQGGS |
| 534 | LTLGEFLK |
| 535 | LTLGEFLKL |
| 914 | RKSRQGSAMEELK |
| 739 | RLPQLVGVSTPLQGGS |
| 477 | SAFADRPAF |
| 164 | SEETFRFEL |
| 364 | SENVKLFSA |
| 531 | SQLTLSFY |
| 536 | TLGEFLKL |
| 186 | TVADQVLVGSY |
| 179 | VFTLKPLEF |
| 159 | VIYNEQMASK |
| 365 | VQKLQNII |
| 895 | VYVHLKNLASRPY |
| 44 | YLNKEIEEA |
| 180 | YWVPRNAL |

5 Se da a conocer como mínimo un péptido seleccionado del grupo consistente en las SEQ ID N.^º 710, 878, 879, 533, 476, 892, 111, 178, 181, 184, 882, 363, 42, 163, 137, 713, 532, 734, 736, 737, 738, 534, 535, 914, 739, 477, 164, 364, 531, 536, 186, 179, 159, 365, 895, 44 y 180, y el uso del mismo en el tratamiento de la LMA y/o de la LMC tal y como se describe en la presente memoria.

10 La presente invención se refiere, además, a los péptidos acordes con la presente invención para el uso en el tratamiento de la LLC y la LMA expuestos a continuación en la Tabla 3, muchos de los péptidos dados a conocer también pueden ser utilizados en otras indicaciones de enfermedades cancerosas y proliferativas.

Tabla 3: Péptidos dados a conocer y usos específicos de los mismos en otras enfermedades proliferativas, opcionalmente en otros órganos. La SEQ ID N.^º 167 es acorde con la presente invención.

| SEQ ID Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|-----------------------|------------------|---|
| 1 | AEHPNVTLTI | colon o recto, bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 2 | FLAEHPNVTL | colon o recto, bazo, linfoma no hodgkiniano |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|------------------|--|
| 3 | | ILYGRSYTW | estómago, adenocarcinoma, piel, carcinoma espinocelular |
| 4 | | EVAEFLARH | colon o recto, bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 5 | | RHSNVNLTI | colon o recto, bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 6 | | HPDNVKLFL | páncreas, adenocarcinoma, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 7 | | ISDTGELKL | páncreas, adenocarcinoma, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 8 | | KVNGKLVALK | páncreas, adenocarcinoma, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 9 | | NRLSAQAAL | páncreas, adenocarcinoma, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 10 | | TPFTAIREA | páncreas, adenocarcinoma, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 11 | | FGLARAKSV | riñón, carcinoma renal de células claras, |
| 12 | | KIADFGLAR | encéfalo, glioblastoma, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 13 | | AAANIIRTL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal |
| 14 | | GRFKNLREAL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal |
| 15 | | MSPFSKATL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal |
| 16 | | QEDPGDNQITL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal |
| 17 | | SPFSKATL | carcinoma de corteza suprarrenal |
| 18 | | DALLKRTM | estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular |
| 19 | | GEDVRSALL | estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular |
| 20 | | KFAEEFYSF | estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular |
| 21 | | YGYDNVKEY | estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular |
| 22 | | LEVEERTKPV | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, mama, carcinoma |
| 23 | | RDSPINANLRY | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, mama, carcinoma |
| 24 | | RPFVIVTA | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, mama, carcinoma |
| 25 | | RPIINTPMV | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, mama, carcinoma |
| 26 | | SPTSSRTSSL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, mama, carcinoma |
| 27 | | ATSAPLVS | estómago, metastásico, pulmón, carcinoma neuroendocrino (tipo amicrocítico) |
| 28 | | AELRSTASLL | lipoma |
| 29 | | APASSHERASM | lipoma |
| 30 | | ASRQAPPHI | lipoma |
| 31 | | AVKKNPGLAA | lipoma |
| 32 | | EEHLESHKKY | lipoma |
| 33 | | GEFTSARAV | lipoma |
| 34 | | GQSTPRLFSI | lipoma |
| 35 | | LVDDPLEY | lipoma |
| 36 | | RPKNLMLQTL | lipoma |
| 37 | | RQAPPHEL | lipoma |
| 38 | | SEAAELRSTA | lipoma |
| 39 | | AAVRIGSVL | colon, adenoma |
| 40 | | ERAGVVREL | colon, adenoma |
| 41 | | GAAVRIGSVL | colon, adenoma |
| 42 | | KLYELHVFTF | colon, adenoma |
| 43 | | LYELHVFTF | colon, adenoma |
| 44 | | YLNKEIEEA | colon, adenoma |
| 45 | | DELPKFHQY | estómago, adenocarcinoma, leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 46 | | DVTGQFPSSF | estómago, adenocarcinoma, leucocitos, leucemia linfocítica crónica |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|------------------|---|
| 47 | | EHSRVLQQL | estómago, adenocarcinoma, leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 48 | | IKVSKQLL | estómago, adenocarcinoma, leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 49 | | KPRQSSPQL | estómago, adenocarcinoma, leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 50 | | KQLLAALEI | estómago, adenocarcinoma, leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 51 | | RRKDLVLKY | estómago, adenocarcinoma, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 52 | | RTRDYASLPPK | estómago, adenocarcinoma, leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 53 | | APGSVLPRAL | estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 54 | | DIKEHPLL | estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 55 | | DSAGPQDAR | estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 56 | | FQYAKESYI | estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 57 | | KVLSWPFLM | estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 58 | | LENDQSLSF | estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 59 | | SPSRQPQV | estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 60 | | SRHQSFDTK | estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 61 | | SSHNASHTL | estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 62 | | EEIDTTMRW | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 63 | | ILDEKPVII | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 64 | | LPQEPRRTL | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 65 | | LTYKLPVA | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 66 | | NEMELAHSSF | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 67 | | REFPEANFEL | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 68 | | THHIPDAKL | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 69 | | TVKENLSLF | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 70 | | VLLKKAVL | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 71 | | HLKSIPVSL | riñón, carcinoma renal de células claras |
| 72 | | KVWYNVENW | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 73 | | LPAYRAQLL | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 74 | | LSEQTSVPL | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 75 | | SLNQWLVSF | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 76 | | SMTSLAQKI | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 77 | | SSSGLHPPK | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 78 | | DLDVKKMPL | estómago, metastásico, riñón, carcinoma |
| 79 | | FYTVPHNF | estómago, metastásico, riñón, carcinoma |
| 80 | | HHINTDNPSL | estómago, metastásico, riñón, carcinoma |
| 81 | | RVGEVGQSK | estómago, metastásico, riñón, carcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, riñón, oncocitoma |
| 82 | | AVFDGAQVTSK | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, riñón, oncocitoma |
| 83 | | SQTDLVSR | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide |
| 84 | | VPVPHTTAL | |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|------------------|---|
| 85 | | YQVLVDVQRY | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 86 | | APFQGDQRSL | colon o recto, mama, carcinoma mucinoso |
| 87 | | DVAEPYKVY | colon o recto, mama, carcinoma mucinoso |
| 88 | | IVSGQPGTQK | colon o recto, mama, carcinoma mucinoso |
| 89 | | TPEQQAAIL | colon o recto, mama, carcinoma mucinoso |
| 90 | | VELFRAYF | colon o recto, mama, carcinoma mucinoso |
| 91 | | EHADDDPSL | encéfalo, cáncer, riñón, tumor de Wilm |
| 92 | | SEESVKSTTL | encéfalo, cáncer, riñón, tumor de Wilm |
| 93 | | SPRPPLGSSL | encéfalo, cáncer, riñón, tumor de Wilm |
| 94 | | SPWWRSSL | encéfalo, cáncer, riñón, tumor de Wilm |
| 95 | | VYTPVDSLVF | encéfalo, cáncer, riñón, tumor de Wilm |
| 96 | | APLQRSQSL | páncreas, adenocarcinoma, riñón, carcinoma de células renales |
| 97 | | DEVHQDTY | páncreas, adenocarcinoma, riñón, carcinoma de células renales |
| 98 | | LPHSATVTL | páncreas, adenocarcinoma, riñón, carcinoma de células renales |
| 99 | | SEAPEAPLL | testículo, seminoma |
| 100 | | SPRASGSGL | testículo, seminoma |
| 101 | | VVGPAAEAK | testículo, seminoma |
| 102 | | FSITKSVEL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 103 | | GQTKNLTVV | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 104 | | LSQEVCRD | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 105 | | RDIQSPEQI | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 106 | | REDNSSNSL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 107 | | TEHQEPGL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 108 | | TKNDLVSL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 109 | | AEEAGGTRL | mama, carcinoma |
| 110 | | ENVNKKDY | mama, carcinoma |
| 111 | | GLDPNKPPEL | mama, carcinoma |
| 112 | | RPAGEPYNRKTL | mama, carcinoma |
| 113 | | SASVQRADTLSL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 114 | | YGNPRTNGM | estómago, metastásico, mama, carcinoma |
| 115 | | LIRPVASF | esófago, adenocarcinoma |
| 116 | | SPVNNSKQPSY | esófago, adenocarcinoma |
| 117 | | QLFSYAILGF | hígado, carcinoma hepatocelular, colon, linfoma no hodgkiniano |
| 118 | | DEHLLIQHY | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 119 | | KQVASSTGF | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 120 | | RDFGPASQHFL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 121 | | RQLGEVASF | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 122 | | TEAETTANVL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 123 | | GYLPVQTVL | riñón, carcinoma renal de células claras, glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 124 | | GQKEALLKY | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 125 | | KPSEERKTI | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 126 | | KQTPKVLVV | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 127 | | SVIQHVQSF | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 128 | | TPIERIPYL | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 129 | | AEVEKNETV | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 130 | | EVKEEIPLV | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 131 | | KPTSARSGL | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|-------------|------------------|--|
| 132 | KYIETTPLTI | | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 133 | SEIKTSIEV | | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 134 | SVKPTSATK | | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 135 | YPNKGVGQA | | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 136 | ISMKILNSL | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, timo, timoma, benigno |
| 137 | KTIAFLLPMF | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, timo, timoma, benigno |
| 138 | RDSIINDF | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, timo, timoma, benigno |
| 139 | SVKGGGGNEK | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, timo, timoma, benigno |
| 140 | GIAKTGSGK | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, timo, timoma, benigno |
| 141 | AETTDNVFTL | | riñón, carcinoma renal de células claras, glándula tiroides, adenoma folicular |
| 142 | SEYQRFAVM | | riñón, carcinoma renal de células claras, glándula tiroides, adenoma folicular |
| 143 | TFGERVVAF | | riñón, carcinoma renal de células claras, glándula tiroides, adenoma folicular |
| 144 | NENLVERF | | estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma |
| 145 | KITVPASQK | | estómago, adenocarcinoma, colon, linfoma no hodgkiniano |
| 146 | KITVPASQKL | | estómago, adenocarcinoma, colon, linfoma no hodgkiniano |
| 147 | VPASQKLRQL | | estómago, adenocarcinoma, colon, linfoma no hodgkiniano |
| 148 | HVGYTLSYK | | estómago, adenocarcinoma |
| 149 | KLPLPLPPRL | | estómago, adenocarcinoma |
| 150 | KPIEPRREL | | estómago, adenocarcinoma |
| 151 | SHSHVGYTL | | estómago, adenocarcinoma |
| 152 | APSEYRYTL | | colon o recto, estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 153 | APSEYRYTLL | | colon o recto, estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 154 | EIFQNEVAR | | colon o recto, estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 155 | KDVLIPGKL | | colon o recto, estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 156 | VPLVREITF | | colon o recto, estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 157 | DPNPNFKEF | | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 158 | IQAPLSWEL | | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 159 | VIYN EQMASK | | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 160 | VLRP GGA FY | | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 161 | EDPDQDILI | | estómago, adenocarcinoma, endometrio, adenocarcinoma, endometrioides |
| 162 | HGNLRELAL | | estómago, adenocarcinoma, endometrio, adenocarcinoma, endometrioides |
| 163 | KLYPTLVIR | | estómago, adenocarcinoma, endometrio, adenocarcinoma, endometrioides |
| 164 | SEETFRFEL | | estómago, adenocarcinoma, endometrio, adenocarcinoma, endometrioides |
| 165 | ELNK LL EEI | | estómago, adenocarcinoma, ovario, adenocarcinoma, endometrioides |
| 166 | IPFSN P RVL | | estómago, adenocarcinoma, ovario, adenocarcinoma, endometrioides |
| 167 | LLDEGAKLLY | | estómago, adenocarcinoma, ovario, adenocarcinoma, endometrioides |
| 168 | SPADAHRNL | | estómago, adenocarcinoma, ovario, adenocarcinoma, endometrioides |
| 173 | APRKGN TL | | estómago, metastásico, endometrio, tumor mixto mulleriano |
| 174 | EEEEALQKKF | | estómago, metastásico, endometrio, tumor mixto mulleriano |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|------------------|---|
| 175 | | KENLVDGF | estómago, metastásico, endometrio, tumor mixto mulleriano |
| 176 | | VYKENLVDGF | estómago, metastásico, endometrio, tumor mixto mulleriano |
| 177 | | TLLVVVPKL | estómago, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 178 | | HEIDRYTAI | riñón, carcinoma renal de células claras, linfoma no hodgkiniano |
| 179 | | VFTLKPLEF | riñón, carcinoma renal de células claras, linfoma no hodgkiniano |
| 180 | | YWVPRNAL | riñón, carcinoma renal de células claras, linfoma no hodgkiniano |
| 181 | | IGVEHVVYY | encéfalo, cáncer, riñón, oncocitoma |
| 182 | | RDKPHVN | encéfalo, cáncer, epiplón, leiomiosarcoma |
| 183 | | ADVLKVEVF | estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma |
| 184 | | IPVVHASI | estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma |
| 185 | | RDSLIDS | estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma |
| 186 | | TVADQVLVGSY | estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma |
| 187 | | AADTERLAL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, condrosarcoma |
| 188 | | DMKAKVDSL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, condrosarcoma |
| 189 | | HVLEEVQQV | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, condrosarcoma |
| 190 | | KEAADTERL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, condrosarcoma |
| 191 | | RISEVLQKL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, condrosarcoma |
| 192 | | TEVRELVSL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, condrosarcoma |
| 193 | | AIRSGEAAAK | hígado, carcinoma hepatocelular, pleura, mesotelioma maligno |
| 194 | | APNPAPKEL | hígado, carcinoma hepatocelular, pleura, mesotelioma maligno |
| 195 | | RQSLLTAI | hígado, carcinoma hepatocelular, hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, pleura, mesotelioma maligno |
| 196 | | SPEQTLSPL | hígado, carcinoma hepatocelular, pleura, mesotelioma maligno |
| 197 | | TEHQVPSSV | hígado, carcinoma hepatocelular, hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, pleura, mesotelioma maligno |
| 198 | | TTYKIVPPK | hígado, carcinoma hepatocelular, hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, pleura, mesotelioma maligno |
| 199 | | QLLDQVEQI | estómago, metastásico, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 200 | | DETMVIGNY | estómago, metastásico, recto, adenocarcinoma |
| 201 | | RQYGSEGRFTF | riñón, carcinoma renal de células claras, recto, adenocarcinoma |
| 203 | | GPRPITQSEL | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 204 | | KPEPVDKVA | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 205 | | TPSSRPASL | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 212 | | GRLNSVNRR | riñón, carcinoma renal de células claras, leiomiosarcoma |
| 213 | | SILEDPPSI | riñón, carcinoma renal de células claras, leiomiosarcoma |
| 214 | | TPRTNNIEL | riñón, carcinoma renal de células claras, leiomiosarcoma |
| 215 | | DAMKRVEEI | estómago, adenocarcinoma, ovario, tecoma-fibroma |
| 216 | | DIKEVKQNI | estómago, adenocarcinoma, ovario, tecoma-fibroma |
| 217 | | GPIYPGHHM | estómago, adenocarcinoma, ovario, tecoma-fibroma |
| 218 | | GDYGRAFNL | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 219 | | TRHKIVHTK | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 220 | | RIHTGEKPYK | colon o recto, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 221 | | KAFNWFSTL | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 222 | | QSTQRSLAL | hígado, carcinoma hepatocelular, cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 223 | | RDLQMNQALRF | hígado, carcinoma hepatocelular, cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 224 | | RELESQHLV | hígado, carcinoma hepatocelular, cuello uterino, carcinoma escamoso |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|------------------|---|
| 225 | | SEAEKLTIV | hígado, carcinoma hepatocelular, cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 226 | | AAAKPVATK | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 227 | | ATYHGSFSTK | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 228 | | FMYDRPLRL | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 229 | | FRVGNVQEL | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 230 | | GVAPFTIAR | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 231 | | KMKPLDGSALY | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 232 | | KPAPAKPVA | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 233 | | KPVAAKPAA | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 234 | | KQFGVAPFTI | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 235 | | QEELVKISL | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 236 | | RQLGTVQQVI | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 237 | | RQLINALQI | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 238 | | RVIGGLLAGQTY | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 239 | | SENAFYLSP | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 240 | | SQAPVLDAI | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 241 | | STRYPPPAAV | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 242 | | TEDTLKVYL | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 243 | | VAAKPVATK | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 244 | | VQRVVESL | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 245 | | VRNPSVVVK | páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis |
| 246 | | GESEVAIKI | miometrio, leiomioma |
| 247 | | LIYSVGLLLA | miometrio, leiomioma |
| 248 | | SAYPHQLSF | miometrio, leiomioma |
| 249 | | SVIGVFITK | miometrio, leiomioma |
| 250 | | AELGNSVQLI | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 251 | | ANMTVTRI | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 252 | | ARISNVEFY | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 253 | | AVFIGNQQF | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 254 | | DIELQAENI | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 255 | | DSYTVRVSV | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 256 | | DVKIFVNTH | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 257 | | EIIPKYGSI | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 258 | | EQSKIFIHR | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 259 | | FVDVGLYQY | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 260 | | GHTSTISTL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 261 | | GRIEYVEVF | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 262 | | GTSIIPFQK | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 263 | | HPFLRGIGY | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 264 | | IPVEIHTA | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 265 | | KIFVNTHAY | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 266 | | LPEDKVRIAY | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 267 | | LPFSEGGLTV | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|------------------|---|
| 268 | | LPWANKVTI | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 269 | | PWANKVTI | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 270 | | QAYNRAVTI | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 271 | | RSFPQKMY | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 272 | | RYPIHWPLL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 273 | | SPQNLRLML | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 274 | | SYFSSPTQR | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 275 | | VQIKSSLI | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 276 | | VYIGHTSTI | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 277 | | YHVPGTGESY | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 278 | | ATNGDLASR | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 279 | | GLHAEVTGVGY | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 280 | | HVSSTSSSF | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 281 | | LQADLQNGL | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 282 | | SELPVSEVA | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 283 | | SQTKSVFEI | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 284 | | THIFTSDGL | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 285 | | VIYFPPLQK | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 286 | | YPFSSEQKW | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 287 | | GQYFGELAL | estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 288 | | RIIVKNNAK | estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 289 | | RRIIVKNNAK | estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 290 | | SFGELALMY | estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 291 | | AFNAPVINR | estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 292 | | IMKRNIATY | estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 293 | | KVVDVIGTK | estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 294 | | LPFLKSLEF | estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 295 | | RLKVVDVIGTK | estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 296 | | TPRAATITA | estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 297 | | KPSEKIQLV | lipoma |
| 298 | | VPYPVTTTV | lipoma |
| 299 | | ASFPPFVEK | lipoma |
| 300 | | AFIHISTAY | colon o recto, colon, adenocarcinoma |
| 301 | | ATFEKIPFER | colon o recto, colon, adenocarcinoma |
| 302 | | KLFEKVKEV | colon o recto, colon, adenocarcinoma |
| 303 | | SQMPKLEAF | colon o recto, colon, adenocarcinoma |
| 304 | | AVLGQHINY | colon o recto, colon, adenocarcinoma |
| 305 | | GPPAHKPR | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 306 | | RVYDVLVLK | colon o recto, colon, adenocarcinoma |
| 307 | | LPRPQGITV | hígado, carcinoma hepatocelular, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 308 | | VLYVGSKTK | encéfalo, glioblastoma, schwannoma |
| 309 | | KTKEQVTNV | encéfalo, glioblastoma, schwannoma |
| 310 | | MPVDPDNEAY | encéfalo, glioblastoma, schwannoma |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|------------------|---|
| 311 | | AEKTKQGVA | encéfalo, glioblastoma, schwannoma |
| 312 | | DIADFFTTR | riñón, carcinoma renal de células claras, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 313 | | HSYLQRQSV | riñón, carcinoma renal de células claras, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 314 | | KEVTLIEEL | riñón, carcinoma renal de células claras, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 315 | | REDGPGVAL | riñón, carcinoma renal de células claras, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 316 | | REDPLPPGL | riñón, carcinoma renal de células claras, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 317 | | SLFGGSQGLRK | riñón, carcinoma renal de células claras, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 318 | | AEFQRLKQA | lipoma intramuscular |
| 319 | | EVIDGVPGKW | lipoma intramuscular |
| 320 | | IPKAPGKII | lipoma intramuscular |
| 321 | | SHNGSAIRY | lipoma intramuscular |
| 322 | | TEVTVVGDKL | lipoma intramuscular |
| 323 | | YASVVVKRY | lipoma intramuscular |
| 324 | | ATDLALYIK | estómago, adenocarcinoma, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 325 | | AYHNWRHAF | estómago, adenocarcinoma, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 326 | | EPLNIKDAY | estómago, adenocarcinoma, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 327 | | KIAATIISF | estómago, adenocarcinoma, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 328 | | KIFLHIHGL | estómago, adenocarcinoma, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 329 | | LEVILKKI | estómago, adenocarcinoma, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 330 | | SEHPLAQLY | estómago, adenocarcinoma, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 331 | | VPSAQTLKI | estómago, adenocarcinoma, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 332 | | AEYRSYVA | estómago, metastásico, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal |
| 333 | | ALAPGRGTLY | estómago, metastásico, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 334 | | GPRGTQAAL | estómago, metastásico, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 335 | | IEDPGTLHI | estómago, metastásico, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 336 | | IEDPGTLHIW | estómago, metastásico, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 337 | | RPIPIAVKY | estómago, metastásico, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 338 | | VEKLLTNW | estómago, metastásico, páncreas, adenocarcinoma |
| 339 | | FLDPDIGGVAV | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 340 | | HTAPPENKTW | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 341 | | LLDTPVKTQY | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 342 | | NAVKDFTSF | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 343 | | SGLLQIKKL | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 344 | | YHDKNIVLL | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|------------------|--|
| 345 | | SVDPKNYPK | páncreas, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma |
| 346 | | AVGLVLPAK | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 347 | | AVGLVLPALK | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 348 | | ALLEVLSQK | estómago, adenocarcinoma, mama, carcinoma riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, leucemia mielógena crónica |
| 349 | | HEKQDTLVA | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, leucemia mielógena crónica |
| 350 | | KELELQIGM | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, leucemia mielógena crónica |
| 351 | | MYSDVWKQL | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, leucemia mielógena crónica |
| 352 | | RELQDEKAEL | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, leucemia mielógena crónica |
| 353 | | RITDVLDQK | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, leucemia mielógena crónica |
| 354 | | EVIKITGLK | estómago, adenocarcinoma |
| 355 | | HHVDITKKL | estómago, adenocarcinoma, riñón, carcinoma |
| 356 | | LPFNVKVSV | estómago, adenocarcinoma, estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 357 | | TLPRVLEI | estómago, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 358 | | TVDLPKSPK | estómago, adenocarcinoma, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 359 | | AEHGLLLTA | estómago, metastásico, cuello uterino, adenocarcinoma |
| 360 | | AQAGALLQV | estómago, metastásico, cuello uterino, adenocarcinoma |
| 361 | | DGGFVLKV | estómago, metastásico, cuello uterino, adenocarcinoma |
| 362 | | IVYPSGKVV | estómago, metastásico, cuello uterino, adenocarcinoma |
| 363 | | KLDNQVSKV | colon o recto, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 364 | | SENVKLFSA | colon o recto, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 365 | | VQKLQNII | colon o recto, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 366 | | FSTPHGLEV | páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| 367 | | KRFHQKSDM | páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| 368 | | KTFGHAVSL | páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| 369 | | SSNLITHSR | páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| 370 | | GVIDGHIYAV | estómago, metastásico, leiomiosarcoma |
| 371 | | IEPAKETTTNV | páncreas, adenocarcinoma, pulmón, adenocarcinoma |
| 372 | | NAPPSEVLL | páncreas, adenocarcinoma, pulmón, adenocarcinoma |
| 373 | | SIEPAKETTTNV | páncreas, adenocarcinoma, pulmón, adenocarcinoma |
| 374 | | AQSQHNQSL | bazo, hematopoyesis extramedular |
| 375 | | AQSRTNPQV | bazo, hematopoyesis extramedular |
| 376 | | KMHDKVFAY | bazo, hematopoyesis extramedular |
| 377 | | TAKAPLSTV | bazo, hematopoyesis extramedular |
| 378 | | IPTRTVAI | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 379 | | NHDRKHAV | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 380 | | NNHDRKHAV | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 381 | | TPGGTRIY | hígado, carcinoma hepatocelular, mama, carcinoma |
| 382 | | EHWPSPETF | hueso, fibroma no osificante |
| 383 | | EITNTLSF | hueso, fibroma no osificante |
| 384 | | EVRGALMSAF | hueso, fibroma no osificante |
| 385 | | IPRPILVLL | hueso, fibroma no osificante |
| 386 | | LPNKNRDEL | hueso, fibroma no osificante |
| 387 | | QRIPAGAVL | hueso, fibroma no osificante |
| 388 | | AEGPAGGFMVV | páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| 389 | | AYYRDAEAY | páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| 390 | | QVNRPLTMR | páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|------------------|--|
| 391 | | RHSPVFQVY | páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| 392 | | SLPVPN SAY | páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| 393 | | TLGPPGT A HLY | páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| 394 | | IEPAKETT TNV | páncreas, adenocarcinoma, pulmón, adenocarcinoma |
| 395 | | NAPPSEVLL | páncreas, adenocarcinoma, pulmón, adenocarcinoma |
| 396 | | SIEPAKETT TNV | páncreas, adenocarcinoma, pulmón, adenocarcinoma |
| 397 | | DLYSGLNQR | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 398 | | KAKAKPVTR | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 399 | | AVLDKAMKAK | hígado, carcinoma hepatocelular, hígado, adenoma hepático |
| 400 | | LELSTPLKI | hígado, carcinoma hepatocelular, hígado, adenoma hepático |
| 401 | | LPLNLDTKY | hígado, carcinoma hepatocelular, hígado, adenoma hepático |
| 402 | | TVIYRIQAL | hígado, carcinoma hepatocelular, hígado, adenoma hepático |
| 403 | | DAHIYLNHI | estómago, adenocarcinoma, páncreas, adenoma microquístico |
| 404 | | NHIEPLKIQL | estómago, adenocarcinoma, páncreas, adenoma microquístico |
| 405 | | AYRPAVHPR | glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 406 | | LRAPLEHEL | glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 407 | | RLFMVLLLK | glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 408 | | RSPDVLKDF | glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 409 | | ETAPGVHKR | estómago, metastásico, linfoma no hodgkiniano |
| 410 | | LYHGYIYT | estómago, metastásico, linfoma no hodgkiniano |
| 415 | | VVFDS PRNR | hígado, carcinoma hepatocelular, páncreas, adenocarcinoma |
| 416 | | YPLGRILI | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma |
| 417 | | KEFAEFVTS | páncreas, adenocarcinoma, páncreas, adenocarcinoma |
| 418 | | VMLDVPRL | páncreas, adenocarcinoma, páncreas, adenocarcinoma |
| 419 | | VPMTPLRTV | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, recto, adenocarcinoma |
| 420 | | QIDYKTLVL | estómago, metastásico, leiomiosarcoma |
| 421 | | VEDPTIVRI | estómago, metastásico, leiomiosarcoma |
| 422 | | IPYQDLPHL | riñón, carcinoma renal de células claras, lipoma |
| 423 | | DTPFLTGHGR | estómago, adenocarcinoma, hueso, fibroma no osificante |
| 424 | | E FYRAL YI | estómago, adenocarcinoma, hueso, fibroma no osificante |
| 425 | | RYYPQILT NK | estómago, adenocarcinoma, hueso, fibroma no osificante |
| 426 | | KAYERHVL | intestino, tumor carcinoide maligno |
| 427 | | LPSPEFFHDY | intestino, tumor carcinoide maligno |
| 428 | | SLYAHPIEH | intestino, tumor carcinoide maligno |
| 429 | | LVREPGSQA | riñón, carcinoma renal de células claras, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 430 | | RLAGPGSEKY | riñón, carcinoma renal de células claras, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 431 | | SPGAGRNSVL | riñón, carcinoma renal de células claras, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 432 | | SVQSDQGYISR | riñón, carcinoma renal de células claras, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 433 | | GVRPPAPS L | hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, carcinoma |
| 434 | | IFSEKPVFV | hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, carcinoma |
| 435 | | KASNLLGF | hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, carcinoma |
| 436 | | KRYIFADAY | hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, carcinoma |
| 437 | | RNLQLSLPR | hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, carcinoma |
| 438 | | EASEPVALR | encéfalo, glioblastoma, hígado, adenoma hepático |
| 439 | | RPKVPDQSV | encéfalo, glioblastoma, hígado, adenoma hepático |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|--------------|------------------|--|
| 440 | VLYENALKL | | bazo, hematopoyesis extramedular |
| 441 | EVLDKSQTNY | | hígado, carcinoma hepatocelular, endometrio, hiperplasia |
| 442 | MPSPIAKY | | hígado, carcinoma hepatocelular, endometrio, hiperplasia |
| 443 | YGIENFTSV | | hígado, carcinoma hepatocelular, endometrio, hiperplasia |
| 444 | ARAAQVFFL | | colon o recto, riñón, carcinoma de células renales |
| 445 | EHIVPNAEL | | colon o recto, riñón, carcinoma de células renales |
| 446 | EAFEFVKQR | | estómago, adenocarcinoma, mama, carcinoma |
| 447 | NHFEGHYQY | | estómago, adenocarcinoma, mama, carcinoma |
| 448 | DAYPKNPHL | | estómago, adenocarcinoma, hígado, carcinoma |
| 449 | DVNIKSTER | | hepatocelular |
| 450 | HINSIKSVF | | estómago, adenocarcinoma, hígado, carcinoma |
| 451 | YESEKVGVA | | hepatocelular |
| 452 | ENAPTTVSR | | estómago, adenocarcinoma, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 453 | RFPHLLAHTY | | estómago, adenocarcinoma, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 454 | TLDGSLHAV | | estómago, adenocarcinoma, glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 455 | RTVLKNLSLLK | | hígado, carcinoma hepatocelular, páncreas, adenoma microquístico |
| 456 | FEAKVQAI | | estómago, adenocarcinoma, adenocarcinoma metastásico de estómago |
| 457 | FFEAKVQAI | | estómago, adenocarcinoma, adenocarcinoma metastásico de estómago |
| 458 | KELQSTFK | | estómago, adenocarcinoma, adenocarcinoma metastásico de estómago |
| 459 | NVSSRFEEEI | | estómago, adenocarcinoma, adenocarcinoma metastásico de estómago |
| 460 | EVWNNLGTTK | | encéfalo, cáncer, ganglios linfáticos, melanoma maligno |
| 461 | MIFRSGSLI | | encéfalo, cáncer, ganglios linfáticos, melanoma maligno |
| 462 | NHALPLPGF | | encéfalo, cáncer, ganglios linfáticos, melanoma maligno |
| 463 | ASVFGTMPLK | | riñón, nefropatía poliquística |
| 464 | REFPDRLVGY | | riñón, nefropatía poliquística |
| 465 | SVFGTmplk | | riñón, nefropatía poliquística |
| 466 | DEMRFVTQI | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, testículo, tumor de células germinales mixto |
| 467 | ETVHFATTQW | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, testículo, tumor de células germinales mixto |
| 468 | LPPPATQI | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, testículo, tumor de células germinales mixto |
| 469 | LARDLYAF | | hígado, carcinoma hepatocelular, neuroblastoma |
| 470 | LPGIGLSTSL | | hígado, carcinoma hepatocelular, neuroblastoma |
| 471 | MEVILPML | | hígado, carcinoma hepatocelular, neuroblastoma |
| 472 | AILDYILAK | | estómago, metastásico, pulmón, carcinoma neuroendocrino (tipo amicrocítico) |
| 473 | KIASQLSKL | | estómago, metastásico, pulmón, carcinoma neuroendocrino (tipo amicrocítico) |
| 474 | KVTSTTVK | | estómago, metastásico, pulmón, carcinoma neuroendocrino (tipo amicrocítico) |
| 475 | YNTLLPYTF | | estómago, metastásico, pulmón, carcinoma neuroendocrino (tipo amicrocítico) |
| 476 | FLDPRPLTV | | páncreas, adenocarcinoma, miometrio, leiomioma |
| 477 | SAFADRPAF | | páncreas, adenocarcinoma, miometrio, leiomioma |
| 478 | AAVPVIISR | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 479 | EEIGKVAAA | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 480 | FLKDLVASV | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 481 | VIISRALEL | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 482 | APRTTGTPRTSL | | riñón, oncocitoma |
| 483 | ESVGGSPQTK | | riñón, oncocitoma |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|------------------|---|
| 484 | | IPKDKAIL | riñón, oncocitoma |
| 485 | | LPAYGRTTL | riñón, oncocitoma |
| 486 | | HQAAIVSKI | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 487 | | QAAIVSKI | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 488 | | RQKMPEDGL | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 489 | | SVQKSSGVK | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 490 | | DSIGSTVSSER | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 491 | | LPYNNKDRDAL | estómago, adenocarcinoma |
| 492 | | IYDEIQQEM | colon o recto, colon, adenoma |
| 493 | | AQAKGLIQV | timo, timoma, benigno |
| 494 | | EVSSEIYQW | timo, timoma, benigno |
| 495 | | KWNPVPLSY | timo, timoma, benigno |
| 496 | | NRLLAQQL | timo, timoma, benigno |
| 497 | | APRPVAVAV | estómago, adenocarcinoma |
| 498 | | FYRETQVQGR | estómago, adenocarcinoma |
| 499 | | LLAPRPVAV | estómago, adenocarcinoma |
| 500 | | GLAALVILK | estómago, adenocarcinoma, neurofibroma |
| 501 | | KIQEVFSSY | estómago, adenocarcinoma, neurofibroma |
| 502 | | ASLDKFSLH | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 503 | | ALYATKTLR | colon o recto, páncreas, adenoma microquístico |
| 504 | | MEYVISRI | colon o recto, páncreas, adenoma microquístico |
| 505 | | VPVGRQPII | colon o recto, páncreas, adenoma microquístico |
| 506 | | KLLIGVIAAV | estómago, metastásico, colon, adenocarcinoma |
| 507 | | LPSLIKLD | estómago, metastásico, colon, adenocarcinoma |
| 508 | | PSLIKLDL | estómago, metastásico, colon, adenocarcinoma |
| 509 | | ARNKELIGK | estómago, adenocarcinoma |
| 510 | | AVKSNAAY | estómago, adenocarcinoma |
| 511 | | EVIIPHSGW | estómago, adenocarcinoma |
| 512 | | SVKEQEAF | estómago, adenocarcinoma |
| 513 | | APRGLEPIAI | hígado, carcinoma hepatocelular, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 514 | | GRFGGVITI | hígado, carcinoma hepatocelular, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 518 | | AEHIESRTL | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 519 | | DQYPYLKSV | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 520 | | IARNLTQQL | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 521 | | IESRTLAIA | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 522 | | MTSALPIIWK | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 523 | | SLLTSSKGQLQK | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 524 | | TSALPIIWK | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 525 | | VRLGSLSTK | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal |
| 526 | | RINEFSISSL | condrosarcoma |
| 527 | | DEKQQHIVY | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 528 | | DEVYQVTVY | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 529 | | GEISEKAKL | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 530 | | YTMKEVLFY | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 531 | | SQLTLSFY | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, epiplón, adenocarcinoma |
| 532 | | LEKQLIEL | estómago, adenocarcinoma, recto, adenocarcinoma |
| 533 | | ELTLGEFLK | estómago, metastásico, ovario, tumor mixto mulleriano |
| 534 | | LTLGEFLK | estómago, metastásico, ovario, tumor mixto mulleriano |
| 535 | | LTLGEFLKL | estómago, metastásico, ovario, tumor mixto mulleriano |
| 536 | | TLGEFLKL | estómago, metastásico, ovario, tumor mixto mulleriano |
| 537 | | ITARPVLW | linfoma no hodgkiniano |
| 538 | | KLMSPKLYVW | linfoma no hodgkiniano |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|--------------------|------------------|---|
| 539 | KVSAVTLAY | | linfoma no hodgkiniano |
| 540 | VEGSGELFRW | | linfoma no hodgkiniano |
| 541 | RPKSNIVL | | linfoma no hodgkiniano |
| 542 | RPKSNIVLL | | linfoma no hodgkiniano |
| 543 | GEPLSYTRFSLARQ | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 544 | GEPLSYTRFSLARQVD | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 545 | GEPLSYTRFSLARQVDG | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 546 | GGEPLSYTRFSLARQVD | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 547 | GGEPLSYTRFSLARQVDG | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 548 | NPGGYVAYSKAATVTG | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 549 | NPGGYVAYSKAATVTGK | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 550 | NPGGYVAYSKAATVTGKL | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 551 | NSVIIVDKNGRL | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 552 | NSVIIVDKNGRLV | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 553 | NSVIIVDKNGRLVY | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 554 | RVEYHFLSPYVSPK | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 555 | RVEYHFLSPYVSPKE | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 556 | RVEYHFLSPYVSPKESPF | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 557 | SPFRHVFWGSGSHTL | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 558 | SVIIVDKNGRLV | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 559 | VEYHFLSPYVSPK | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 560 | VEYHFLSPYVSPKE | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 561 | LPSQAFEYILYNKG | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 562 | LPSQAFEYILYNKGFI | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 563 | LPSQAFEYILYNKGIM | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 564 | LPSQAFEYILYNKGIMG | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 565 | MNGYFLIERGKNM | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 566 | NGYFLIERGKNM | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 567 | PSQAFEYILYNKG | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 568 | PSQAFEYILYNKGFI | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 569 | PSQAFEYILYNKGIM | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 570 | EGVQYSYSLFHL | | estómago, metastásico, estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 571 | EGVQYSYSLFHML | | estómago, metastásico, estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad | | | |
|---------------|------------|-------------------------|--|-----------|-------|----------|
| 572 | | GVQYSYSLFHLM | estómago, metastásico, gastrointestinal (GIST) | estómago, | tumor | estromal |
| 573 | | GVQYSYSLFHML | estómago, metastásico, gastrointestinal (GIST) | estómago, | tumor | estromal |
| 574 | | IIISIHPKIQEHQPR | estómago, metastásico, gastrointestinal (GIST) | estómago, | tumor | estromal |
| 575 | | SSIRTSTNSQVDK | estómago, metastásico, gastrointestinal (GIST) | estómago, | tumor | estromal |
| 576 | | VLVGYKAVYRIS | estómago, metastásico, gastrointestinal (GIST) | estómago, | tumor | estromal |
| 577 | | YSSIRTSTNSQVDK | estómago, metastásico, gastrointestinal (GIST) | estómago, | tumor | estromal |
| 578 | | GGGYGSGGGSGGGYGSRRF | colon o recto, timo, timoma, maligno | | | |
| 579 | | GGSFGRSSGSP | colon o recto, timo, timoma, maligno | | | |
| 580 | | KGGSFGRSSGSP | colon o recto, timo, timoma, maligno | | | |
| | | SGQQQSNYGPMKGGSFGGRSS | | | | |
| 581 | | GSPY | colon o recto, timo, timoma, maligno | | | |
| | | SGSPYGGGYGSGGGSGGGYGSR | | | | |
| 582 | | RF | colon o recto, timo, timoma, maligno | | | |
| 583 | | SPYGGGYGSGGGSGGGYGSRRF | colon o recto, timo, timoma, maligno | | | |
| 584 | | YGGGYGSGGGSGGGYGSRRF | colon o recto, timo, timoma, maligno | | | |
| 585 | | GNRINEFSISSF | condrosarcoma | | | |
| 586 | | HGNQITSDKVGRKV | condrosarcoma | | | |
| 587 | | IPPVNTNLENLYLQ | condrosarcoma | | | |
| 588 | | LQVRLRDGNEIKR | condrosarcoma | | | |
| 589 | | LQVRLRDGNEIKRS | condrosarcoma | | | |
| 590 | | LQVRLRDGNEIKRSA | condrosarcoma | | | |
| 591 | | LRELHLDHNQISRVPN | condrosarcoma | | | |
| 592 | | LYVRLSHNSLTNNNG | condrosarcoma | | | |
| 593 | | VPSRMKYVYFQNNQ | condrosarcoma | | | |
| 594 | | VPSRMKYVYFQNNQIT | condrosarcoma | | | |
| 595 | | VPSRMKYVYFQNNQITS | condrosarcoma | | | |
| 596 | | WIALHGNQITSD | condrosarcoma | | | |
| 597 | | WIALHGNQITSDK | condrosarcoma | | | |
| 598 | | ADDNVSFRWEALGNT | condrosarcoma | | | |
| 599 | | ADDNVSFRWEALGNTL | colon o recto | | | |
| 600 | | DADDNVSFRWEALGNTL | colon o recto | | | |
| 601 | | DDNVSFRWEALGNT | colon o recto | | | |
| 602 | | DDNVSFRWEALGNTL | colon o recto | | | |
| 603 | | DNVSFRWEALGNT | colon o recto | | | |
| 604 | | DNVSFRWEALGNTL | colon o recto | | | |
| 605 | | DNVSFRWEALGNTLS | colon o recto | | | |
| 606 | | DTGSYRAQISTKTSAK | colon o recto | | | |
| 607 | | DTGSYRAQISTKTSAKL | colon o recto | | | |
| 608 | | DTITIYSTINHSK | colon o recto | | | |
| 609 | | EDTGSYRAQISTKTSAK | colon o recto | | | |
| 610 | | ENDTITIYSTINHSK | colon o recto | | | |
| 611 | | ENDTITIYSTINHSKESKPT | colon o recto | | | |
| 612 | | GSYRAQISTKTSAK | colon o recto | | | |
| 613 | | NDTTITIYSTINH | colon o recto | | | |
| 614 | | NDTTITIYSTINHS | colon o recto | | | |
| 615 | | NDTTITIYSTINHSK | colon o recto | | | |
| 616 | | NVSFRWEALGNTL | colon o recto | | | |
| 617 | | SPTNNNTVYASVTHSNRET | colon o recto | | | |
| 618 | | TGSYRAQISTKTSAK | colon o recto | | | |
| 619 | | TPRENDTITIYSTINHSK | colon o recto | | | |
| 620 | | TPRENDTITIYSTINHSKESKPT | colon o recto | | | |
| 621 | | VSFRWEALGNTL | colon o recto | | | |
| 622 | | APIHFTIEKLELNEK | lipoma | | | |
| 623 | | DAQFEVIKGQTIE | lipoma | | | |
| 624 | | DAQFEVIKGQTIEVR | lipoma | | | |
| 625 | | ESYFIPEVRIYDSGT | lipoma | | | |
| 626 | | IPEVRIYDSGY | lipoma | | | |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|-------------------------|------------------|---|
| 627 | KDKAIVAHNRHGNK | | lipoma |
| 628 | KDKAIVAHNRHGNKA | | lipoma |
| 629 | NFVILEFPVEEQDR | | lipoma |
| 630 | SQPRISYDAQFEVIK | | lipoma |
| 631 | SQPRISYDAQFEVIKG | | lipoma |
| 632 | YDAQFEVIKGQTIE | | lipoma |
| 633 | GNPAYRSFSNSLSQ | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 634 | GPPGEAGYKAFSSLLA | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 635 | GPPGEAGYKAFSSLLASS | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 636 | GPPGEAGYKAFSSLLASSA | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 637 | GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| | GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE | | |
| 638 | K | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 639 | GYKAFSSLLASSAVSP | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 640 | GYKAFSSLLASSAVSPE | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 641 | KAFSSLLASSAVSPE | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 642 | NPAYRSFSNSLSQ | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 643 | SRDDFQEGRREGIVAR | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 644 | SSSSFHAPGNAQ | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 645 | VARLTESLFLDL | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 646 | VARLTESLFLDLLG | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 647 | VIAGNPAYRSFSN | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 648 | VPQPEPETWEQILRRNVLQ | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 649 | YKAFSSLLASSAVS | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 650 | YKAFSSLLASSAVSP | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma |
| 651 | YKAFSSLLASSAVSPE | | colon o recto, riñón, angiomiolipoma, colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células transicionales |
| 652 | GNQVFSYTANKEIRTDD | | colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células transicionales |
| 653 | IEEIVLVDDASERD | | colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células transicionales |
| 654 | IEEIVLVDDASERDF | | colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células transicionales |
| 655 | LENIYPDSQIPRH | | colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células transicionales |
| 656 | LENIYPDSQIPRHY | | colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células transicionales |
| 657 | NQVFSYTANKEIR | | colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células transicionales |
| 658 | NQVFSYTANKEIRT | | colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células transicionales |
| 659 | NQVFSYTANKEIRTDD | | colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células transicionales |
| 660 | VHSVINRSPRHMIEE | | colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células transicionales |
| 661 | EYVSLYHQPAAM | | linfoma no hodgkiniano |
| 662 | IKAEYKGRVTLKQYPR | | linfoma no hodgkiniano |
| 663 | LNVHSEYEPSWEEQP | | linfoma no hodgkiniano |
| 664 | LPYLFQmPAYASSS | | linfoma no hodgkiniano |
| 665 | LPYLFQmPAYASSSK | | linfoma no hodgkiniano |
| 666 | NFIKAEYKGRVT | | linfoma no hodgkiniano |
| 667 | TNFIAEYKGRVT | | linfoma no hodgkiniano |
| 668 | TTNFIAEYKGRVT | | linfoma no hodgkiniano |
| 669 | VTLNVHSEYEPSWEEQP | | linfoma no hodgkiniano |
| 670 | YPRKNLFLVEVTQLTESDS | | linfoma no hodgkiniano |
| 671 | YPRKNLFLVEVTQLTESDSG | | linfoma no hodgkiniano |
| 672 | ADLSSFKSQELN | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 673 | ADLSSFKSQELNER | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 674 | ADLSSFKSQELNERN | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 675 | ADLSSFKSQELNERNE | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 676 | ADLSSFKSQELNERNEA | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 677 | AEQQRLKSQDLELSWNLNG | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 678 | EQQRLKSQDLELSWN | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 679 | ISQELEELRAEQQR | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|-----------------------|---|
| 680 | | ISQELEELRAEQQRLK | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 681 | | KGTQWVHARYA | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 682 | | QADLSSFKSQELNER | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 683 | | SWNLNGLQADLSSFK | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 684 | | TGSWIGLRNLDLKG | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| | | FGNYNNQSSNFGPMKGGNFGR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 685 | | S | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| | | FGPMKGGNFGGRSSGPYGGGG | |
| 686 | | QY | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 687 | | GPMKGGNFGGRSSGP | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 688 | | GPYGGGGQYFAKP | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 689 | | KGGNFGGRSSGP | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 690 | | NDFGNYNNQSSNFGP | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 691 | | SGPYGGGGQYFAKP | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 692 | | DAGSYKAQINQRNFE | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 693 | | DAGSYKAQINQRNFEVT | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 694 | | DGELIRTQPQQLPQ | páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular |
| 695 | | GELIRTQPQQLPQ | páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular |
| 696 | | NPSDGEIERTQPQQLP | páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular |
| 697 | | NPSDGEIERTQPQQLPQ | páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular |
| 698 | | NPSDGEIERTQPQQLPQL | páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular |
| 699 | | ASNDMYHSRALQVVR | colon o recto, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 700 | | ASNDMYHSRALQVVRA | colon o recto, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 701 | | EGVRRALDFAVGEYN | colon o recto, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 702 | | EGVRRALDFAVGEYNK | colon o recto, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 703 | | SNDMYHSRALQVVR | colon o recto, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 704 | | VGEYNKASNDMYH | colon o recto, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 705 | | VRARKQIVAGVN | colon o recto, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 706 | | VRRALDFAVGEYNKASND | colon o recto, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 707 | | VVRARKQIVAGVN | colon o recto, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 708 | | VVRARKQIVAGVN | colon o recto, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 709 | | APLEGARFALVRED | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 710 | | APVELILSDETLPAPE | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 711 | | ELILSDETLPAPE | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 712 | | LAPLEGARFALVRE | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 713 | | LAPLEGARFALVRED | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 714 | | RGEKELLVPRSSTSPD | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 715 | | ASKTFTTQETITNAET | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma |
| 716 | | DQHFRTTPLEKNAPV | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma |
| 717 | | NTPILVDGKDVMPE | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma |
| 718 | | NTPILVDGKDVMPEV | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma |
| 719 | | NTPILVDGKDVMPEVN | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma |
| 720 | | SNTPILVDGKDVMPE | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma |
| 721 | | SNTPILVDGKDVMPEVN | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma |
| 722 | | TPILVGDGKDVMPE | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma |
| 723 | | TPILVGDGKDVMPE | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma |
| 724 | | TPILVGDGKDVMPEV | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma |
| 725 | | TPILVGDGKDVMPEVN | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma |
| 726 | | GPLKFLHQDIDSGQQG | riñón, carcinoma de células renales |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|-------------------|---|
| 727 | | GPLKFLHQDIDSGQGIR | riñón, carcinoma de células renales |
| 728 | | LGDIYFKLFRASG | riñón, carcinoma renal, |
| 729 | | TGHLFDLSSLSGRAG | riñón, carcinoma de células renales |
| 730 | | VPSPVDCQVTDLAGNE | riñón, carcinoma de células renales |
| 731 | | DGLNSLTYQVLDVQRYP | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 732 | | HPVLQRQQLDYGIY | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 733 | | LNSLTYQVLDVQR | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 734 | | LNSLTYQVLDVQRYP | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 735 | | LNSLTYQVLDVQRYP | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 736 | | LPQLVGVSTPLQG | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 737 | | LPQLVGVSTPLQGG | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 738 | | LPQLVGVSTPLQGGS | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 739 | | RLPQLVGVSTPLQGGS | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 740 | | SPHKVIIIPFRNR | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 741 | | SPHKVIIIPFRNRQE | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 742 | | SPHKVIIIPFRNRQE | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 743 | | AIVQAVSAHRHR | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos |
| 744 | | ARNFERNKAIKVI | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos |
| 745 | | ARNFERNKAIKVIIA | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos |
| 746 | | NFERNKAIKVII | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos |
| 747 | | NFERNKAIKVIIA | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos |
| 748 | | VAIVQAVSAHRH | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos |
| 749 | | VAIVQAVSAHRHR | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos |
| 750 | | VAIVQAVSAHRHRA | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos |
| 751 | | VAIVQAVSAHRHRAR | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos |
| 752 | | EEVITLIRSNQQLE | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma |
| 753 | | EEVITLIRSNQQLEN | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma |
| 754 | | IPADTFAALKNPNA | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma |
| 755 | | LKQLLSDKQQKRQSG | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma |
| 756 | | LKQLLSDKQQKRQSGQ | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma |
| 757 | | TPSYVAFTDTER | páncreas, adenocarcinoma, recto, adenocarcinoma |
| 758 | | TPSYVAFTDTERL | páncreas, adenocarcinoma, recto, adenocarcinoma |
| 759 | | EGLYSRTLAGSIT | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 760 | | EGLYSRTLAGSITPP | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 761 | | EKWYIPDPTGKFN | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 762 | | GAIAAINSQHNTR | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 763 | | LPILVPSAKKAI | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 764 | | LPILVPSAKKAIY | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|--------------------|---|
| 765 | | LPILVPSAKKAIYM | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 766 | | LPILVPSAKKAIYMD | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 767 | | LPILVPSAKKAIYMDD | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 768 | | VEEGLYSRTLAGSIT | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 769 | | WEKWYIPDPGTGKFN | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 770 | | YKIVNFDPKLLE | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 771 | | YKIVNFDPKLLEG | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 772 | | YKIVNFDPKLLEGKV | hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 773 | | LPEFYKTVSPAL | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 774 | | VGQFIQDVKNRST | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 775 | | VGQFIQDVKNRSTD | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 776 | | VVGQFIQDVKNRSRS | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 777 | | VVGQFIQDVKNRST | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 778 | | VVGQFIQDVKNRSTD | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 779 | | VVGQFIQDVKNRSTD | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 780 | | DNGHLYREDQTSPAPG | páncreas, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 781 | | DNGHLYREDQTSPAPGLR | páncreas, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 782 | | EVQVFAPANALPARSE | páncreas, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 783 | | GHLYREDQTSPAPG | páncreas, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 784 | | LPARSEAAAVQPVIG | páncreas, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 785 | | NGHLYREDQTSPAPG | páncreas, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 786 | | NGHLYREDQTSPAPGL | páncreas, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 787 | | NGHLYREDQTSPAPGLR | páncreas, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 788 | | VFAPANALPARSEAA | páncreas, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 789 | | VQVFAPANALPARSE | páncreas, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 790 | | AIVVSDRDGVPIK | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 791 | | GLHAIIVVSDRDGVPV | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 792 | | GLHAIIVVSDRDGVPIK | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 793 | | HAIIVVSDRDGVPV | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 794 | | KLPSVEGLHAIIVVSDRG | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 795 | | LHAIIVVSDRDGVPV | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 796 | | LHAIIVVSDRDGVPI | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 797 | | LHAIIVVSDRDGVPIK | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 798 | | LPSVEGLHAIIVVSDR | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 799 | | VPVIKVANDNAPE | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 800 | | YNTYQVVQFNRLP | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|----------------------|--|
| 801 | | YNTYQVVQFNRLPL | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 802 | | YNTYQVVQFNRLPLV | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 803 | | YNTYQVVQFNRLPLVV | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 804 | | YYNTYQVVQFNRLP | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 805 | | YYNTYQVVQFNRLPL | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma |
| 806 | | YYNTYQVVQFNRLPLV | estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 807 | | DKIYFmAGSSRKE | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 808 | | DVGTDEEEETAKESTAEKDE | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 809 | | EVTFKSILFVPTSAP | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 810 | | KSEKFAFQAEVNR | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 811 | | LPEFDGKRFQNVAK | hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 812 | | DGSYRIFSKGASE | colon o recto, liposarcoma |
| 813 | | GSYRIFSKGASE | colon o recto, liposarcoma |
| 814 | | SDGSYRIFSKGASE | colon o recto, liposarcoma |
| 815 | | SVKKMMKDNNLVRH | colon o recto, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 816 | | VKKMMKDNNLVRH | colon o recto, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 817 | | NNmRIFGEAAEKN | estómago, adenocarcinoma, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 818 | | VDKVLERDQKLSE | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 819 | | VDKVLERDQKLSELD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 820 | | VDKVLERDQKLSELDD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 821 | | VDKVLERDQKLSELDDR | estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 822 | | VLERDQKLSELDDR | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 823 | | ATRSIQVDGKTIKAQ | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 824 | | ATRSIQVDGKTIKAQI | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 825 | | IGVEFATRSIQVDGK | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 826 | | RSIQVDGKTIKA | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 827 | | RSIQVDGKTIKAQ | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 828 | | RSIQVDGKTIKAQI | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 829 | | TRSIQVDGKTIKAQ | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 830 | | DIMRVNVVDKVLERDQK | estómago, adenocarcinoma, carcinoma medular de origen tiroideo |
| 831 | | DIMRVNVVDKVLERDQKL | estómago, adenocarcinoma, carcinoma medular de origen tiroideo |
| 832 | | IMRVNVVDKVLERDQK | estómago, adenocarcinoma, carcinoma medular de origen tiroideo |
| 833 | | VDKVLERDQKLSE | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 834 | | VDKVLERDQKLSELD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 835 | | VDKVLERDQKLSELDD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 836 | | VDKVLERDQKLSELDDR | estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|--------------------|---|
| 837 | | VLERDQKLSELDDR | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo |
| 838 | | ATRSIQVDGKTIKAQ | estómago, adenocarcinoma |
| 839 | | ATRSIQVDGKTIKAQI | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 840 | | IGVEFATRSIQVDGK | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 841 | | RSIQVDGKTIKA | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 842 | | RSIQVDGKTIKAQ | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 843 | | RSIQVDGKTIKAQI | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 844 | | TRSIQVDGKTIKAQ | estómago, adenocarcinoma, riñón, angiomiolipoma |
| 845 | | GIRVAPVPLYNS | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 846 | | GIRVAPVPLYNSFH | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 847 | | NPNGIRVAPVPLYNSFH | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 848 | | DDPAIDVCKKLLGKYPN | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 849 | | DKQPYSKLPGVSLKKP | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 850 | | DKQPYSKLPGVSLKKPL | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 851 | | HPRYYISANVTGFK | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 852 | | SHPRYYISANVTG | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 853 | | SHPRYYISANVTGFK | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 854 | | TSHPRYYISANVTG | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 855 | | TSHPRYYISANVTGFK | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 856 | | ADIFVDPVLHTA | riñón, carcinoma de células renales |
| 857 | | ADIFVDPVLHTACA | riñón, carcinoma de células renales |
| 858 | | DPGADYRIDRALNEA | riñón, carcinoma de células renales |
| 859 | | IAQDYKVSYSLA | riñón, carcinoma de células renales |
| 860 | | IAQDYKVSYSLAK | riñón, carcinoma de células renales |
| 861 | | ISRDWKLDPVLYRK | riñón, carcinoma de células renales |
| 862 | | LIAQDYKVSYSLA | riñón, carcinoma de células renales |
| 863 | | RQKLIAQDYKVSYS | riñón, carcinoma de células renales |
| 864 | | RQKLIAQDYKVSYSL | riñón, carcinoma de células renales |
| 865 | | RQKLIAQDYKVSYSLA | riñón, carcinoma de células renales |
| 866 | | RQKLIAQDYKVSYSLAK | riñón, carcinoma de células renales |
| 867 | | SALDYRLDPQLQLH | riñón, carcinoma de células renales |
| 868 | | SKADIFVDPVLHTA | riñón, carcinoma de células renales |
| 869 | | SPSKNYILSVISGSI | riñón, carcinoma de células renales |
| 870 | | ETTQLTADSHPSYHTDG | estómago, metastásico, piel, carcinoma espinocelular |
| 871 | | SGESLYHVGLDKNATSDD | estómago, metastásico, piel, carcinoma espinocelular |
| 872 | | TTQLTADSHPSYHT | estómago, metastásico, piel, carcinoma espinocelular |
| 873 | | TTQLTADSHPSYHTD | estómago, metastásico, piel, carcinoma espinocelular |
| 874 | | TTQLTADSHPSYHTDG | estómago, metastásico, piel, carcinoma espinocelular |
| 875 | | SVEEFLSEKLERİ | páncreas, adenocarcinoma, hígado, adenoma hepático |
| 876 | | VEEFLSEKLERİ | páncreas, adenocarcinoma, hígado, adenoma hepático |
| 877 | | DLSSSILAQSRRERVA | páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 878 | | EKGVRTLTAAAVSGAQ | páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 879 | | EKGVRTLTAAAVSGAQP | páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 880 | | EKGVRTLTAAAVSGAQPI | páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 881 | | KGVRTLTAAAVSGA | páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|-------------------|---|
| 882 | | KGVRTLAAAVSGAQ | páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 883 | | VGPFAPGITEKAPEEKK | páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes |
| 884 | | DPPLIALDKDAPLR | encéfalo, glioblastoma, glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 885 | | EIITPDVPFTVDKDG | encéfalo, glioblastoma, glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 886 | | IITPDVPFTVDKDG | encéfalo, glioblastoma, glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 887 | | PPLIALDKDAPLR | encéfalo, glioblastoma, glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 888 | | TNVKKSHKATVHIQ | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 889 | | DDNIKTYSDHPE | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 890 | | DDNIKTYSDHPEK | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 891 | | DSAVFFEQGTTRIG | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 892 | | GDKVYVHLKNLASRPY | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 893 | | GDKVYVHLKNLASRPYT | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 894 | | VHLKNLASRPYT | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 895 | | VYVHLKNLASRPY | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 896 | | VYVHLKNLASRPYT | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 897 | | VYVHLKNLASRPYTFH | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 898 | | YVHLKNLASRPY | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 899 | | YVHLKNLASRPYT | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 900 | | YVHLKNLASRPYTFH | riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 901 | | SNLIKLAQKVPTAD | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 902 | | YDTRTSALSAKS | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 903 | | ALMTDPKLITWSPV | hueso, fibroma no osificante |
| 904 | | NDVAWNFEKFVLVGPDG | hueso, fibroma no osificante |
| 905 | | QSVYAFSARPLAG | hueso, fibroma no osificante |
| 906 | | QSVYAFSARPLAGGEPV | hueso, fibroma no osificante |
| 907 | | WNFEKFVLVGPDG | colon o recto, hueso, fibroma no osificante |
| 908 | | DVGMFVALTKLGQPD | estómago, adenocarcinoma, cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 909 | | VGMFVALTAKLGQPD | estómago, adenocarcinoma, cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 910 | | AGVFHVEKNGRY | estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma |
| 911 | | FAGVFHVEKNGRYS | estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma |
| 912 | | GPITITIVNRDGTR | estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma |
| 913 | | NGRYSISRTEAADL | estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma |
| 914 | | RKSRQGSLAMEELK | recto, adenocarcinoma |
| 915 | | RRKSRQGSLAMEELK | recto, adenocarcinoma |
| 916 | | EEFKKLTSIKIQNDK | encéfalo, glioblastoma, intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 917 | | INRRMADDNKLFR | encéfalo, glioblastoma, intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 918 | | TATIVMVTNLKERKE | encéfalo, glioblastoma, intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 919 | | ELFYKGIRPAINVG | hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, oncocitoma |
| 920 | | GQKRSTVAQLVKR | hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, oncocitoma |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|--------------------|--|
| 921 | | SDLDAATQQLLSRGV | hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, oncocitoma |
| 922 | | FDFSQNTRVPRLPE | riñón, carcinoma renal de células claras, linfoma no hodgkiniano |
| 923 | | GDAPAILFDKEF | riñón, carcinoma renal de células claras, linfoma no hodgkiniano |
| 924 | | VTHEIDRYTAIAY | riñón, carcinoma renal de células claras, linfoma no hodgkiniano |
| 929 | | AAKYQLDPTASISA | riñón, oncocitoma |
| 930 | | IAAKYQLDPTASISA | riñón, oncocitoma |
| 931 | | IAAKYQLDPTASISAK | riñón, oncocitoma |
| 932 | | AGLGRAYALAFAGERG | hígado, carcinoma hepatocelular, adenoma hepático |
| 933 | | DAFGRIDVVVNAG | hígado, carcinoma hepatocelular, adenoma hepático |
| 934 | | GLGRAYALAFAGER | hígado, carcinoma hepatocelular, adenoma hepático |
| 935 | | GLGRAYALAFAGERG | hígado, carcinoma hepatocelular, adenoma hepático |
| 936 | | AKFALNGEEFMNFDL | hígado, carcinoma hepatocelular, liposarcoma |
| 937 | | AKFALNGEEFMNFDLK | hígado, carcinoma hepatocelular, liposarcoma |
| 938 | | ALNGEEFMNFDLK | hígado, carcinoma hepatocelular, liposarcoma |
| 939 | | KFALNGEEFMNFDL | hígado, carcinoma hepatocelular, liposarcoma |
| 940 | | SDGSFHASSSLTVK | hígado, carcinoma hepatocelular, liposarcoma |
| 941 | | EERNLLSVAYKNVVGAR | colon o recto, esófago, adenocarcinoma |
| 942 | | ERNLLSVAYKNVVGAR | colon o recto, esófago, adenocarcinoma |
| 943 | | IAELDTLSEESYKD | colon o recto, vulva, carcinoma escamoso |
| 944 | | IAELDTLSEESYKDS | colon o recto, vulva, carcinoma escamoso |
| 945 | | ADSYLDEGFLLDKIG | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ovario, tumor mixto mulleriano |
| 946 | | DSYLDEGFLLDKK | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ovario, tumor mixto mulleriano |
| 947 | | DSYLDEGFLLDKIG | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ovario, tumor mixto mulleriano |
| 948 | | VDNIIIKAAPRKRVPD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ovario, tumor mixto mulleriano |
| 949 | | SPPQFRVNGAISN | colon o recto, ovario, tumor de células de la granulosa |
| 950 | | SPPQFRVNGAISNFE | colon o recto, ovario, tumor de células de la granulosa |
| 951 | | SPPQFRVNGAISNFEF | colon o recto, ovario, tumor de células de la granulosa |
| 952 | | VGKMFVVDVFQEDKK | colon o recto, ovario, tumor de células de la granulosa |
| 953 | | VGKMFVVDVFQEDKKE | colon o recto, ovario, tumor de células de la granulosa |
| 954 | | DPKRTIAQDYGVLKADE | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 955 | | DPKRTIAQDYGVLKADEG | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 956 | | PKRTIAQDYGVLKADEG | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 957 | | GLFIIDDKGILRQIT | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 958 | | RGLFIIDDKGILR | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 959 | | RGLFIIDDKGILRQ | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 960 | | RGLFIIDDKGILRQIT | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 961 | | NTVIHLDQALARMR | encéfalo, glioblastoma, pulmón, carcinoma microcítico |
| 962 | | NTVIHLDQALARMRE | encéfalo, glioblastoma, pulmón, carcinoma microcítico |
| 963 | | ENNEIISNIRDHSVIN | encéfalo, glioblastoma, pulmón, carcinoma microcítico |
| 964 | | NNEIIISNIRDHSVIN | estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma |
| 965 | | SPTVQVFSASGKPV | estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma |
| 966 | | SSPTVQVFSASGKPVE | estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma |
| 967 | | AEPNYHSLPSARTDEQ | glándula tiroides, adenoma folicular |
| 968 | | SSILAKTASNIDVS | glándula tiroides, adenoma folicular |

(continuación)

| SEQ ID | Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|------------|----------------------|---|
| | 973 | ADDLEGEAFLPL | estómago, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| | 974 | ADDLEGEAFLPLR | estómago, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| | 975 | ADDLEGEAFLPLRE | estómago, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| | 976 | GADDLEGEAFLPLR | estómago, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica |
| | 977 | AGREINLVDAHLKSE | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| | 978 | AGREINLVDAHLKSEQT | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| | 979 | GREINLVDAHLKSE | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| | 980 | KPGIVYASLNHSVIG | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| | 981 | NKPGIVYASLNHSVIG | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| | 982 | TTLVTDVKSASERPS | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| | 983 | APSTYAHLSPAKTPPPP | estómago, adenocarcinoma, páncreas, adenocarcinoma |
| | 984 | APSTYAHLSPAKTPPPPP | estómago, adenocarcinoma, páncreas, adenocarcinoma |
| | 985 | APSTYAHLSPAKTPPPPA | estómago, adenocarcinoma, páncreas, adenocarcinoma |
| | 986 | RDDLYDQDDSRDFPR | estómago, adenocarcinoma, páncreas, adenocarcinoma |
| | 987 | TRPYHSLPSEAVFA | glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| | 988 | TRPYHSLPSEAVFAN | glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| | 989 | VAVFTFHNGRT | glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| | 990 | VAVFTFHNGRTA | glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| | 991 | VAVFTFHNGRTANL | glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| | 992 | EDDYIKSWEDNQQGDE | encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno |
| | 993 | ELERIQIQEAAKKKPG | encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno |
| | 994 | ERIQIQEAAKKKP | encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno |
| | 995 | ERIQIQEAAKKKPG | encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno |
| | 996 | ERIQIQEAAKKKPGI | encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno |
| | 997 | LERIQIQEAAKKKPG | encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno |
| | 998 | LSSISQYSGKIK | encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno |
| | 999 | SPAOKDSLSFEDF | recto, adenocarcinoma |
| | 1000 | SPAOKDSLSFEDFLDL | recto, adenocarcinoma |
| | 1001 | INSRFPPIPSATDPD | encéfalo, glioblastoma, encéfalo, oligodendrogioma |
| | 1002 | VQHYELLNGQSVFG | encéfalo, glioblastoma, encéfalo, oligodendrogioma |
| | 1003 | DNQYAVLENQNKSSH | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno |
| | 1004 | GPPEIYSDTQFPS | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno |
| | 1005 | GPPEIYSDTQFPSLQ | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno |
| | 1006 | TPQGPPEIYSDTQFPS | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno |
| | 1007 | TPQGPPEIYSDTQFPSLQ | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno |
| | 1008 | TPQGPPEIYSDTQFPSLQST | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno |
| | 1009 | ANLQRAYSLAKEQR | riñón, carcinoma renal de células claras, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal |
| | 1010 | NLQRAYSLAKEQR | riñón, carcinoma renal de células claras, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal |
| | 1011 | TPSGITYDRKDIEEH | riñón, carcinoma renal de células claras, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal |
| 5 | 1012 | VSTLNSEDFLVLSR | encéfalo, glioblastoma, riñón, angiomiolipoma |
| | 1013 | VSTLNSEDFLVLSRQ | encéfalo, glioblastoma, riñón, angiomiolipoma |
| | 1014 | VSTLNSEDFLVLSRQG | encéfalo, glioblastoma, riñón, angiomiolipoma |
| | 1015 | GSSFFGELFNQNPE | encéfalo, glioblastoma, glándula tiroideas, carcinoma papilar |
| 10 | 1016 | SGSSFFGELFNQNPE | encéfalo, glioblastoma, glándula tiroideas, carcinoma papilar |

Así pues, se da a conocer el uso de los péptidos dados a conocer para el tratamiento –preferentemente combinado– de una enfermedad proliferativa seleccionada del grupo siguiente: adenoma de corteza suprarrenal; fibroma no osificante; cáncer cerebral y una enfermedad proliferativa seleccionada entre oncocitoma renal, tumor renal de Wilm, melanoma maligno con afectación ganglionar y leiomiosarcoma epíploico; glioblastoma y una enfermedad proliferativa seleccionada entre oligodendrogioma, angiomiolipoma renal, adenoma hepático, carcinoma hepatocelular, carcinoma microcítico de pulmón, adenoma pleomórfico de la glándula parótida, mesotelioma maligno de la pleura, schwannoma, tumor estromal gastrointestinal (GIST) del intestino delgado y carcinoma papilar de la glándula tiroideas; carcinoma de mama; condrosarcoma; cáncer de colon o de recto y una enfermedad proliferativa seleccionada entre tumor óseo de células gigantes, fibroma no osificante, carcinoma mucinoso de mama, adenocarcinoma de colon, adenoma de colon, adenocarcinoma de endometrio de tipo endometriode, adenocarcinoma de esófago, angiomiolipoma renal, carcinoma

- de células renales, liposarcoma, carcinoma hepatocelular, tumor ovárico de células de la granulosa, adenoma microquístico de páncreas, mesotelioma maligno de pleura, hiperplasia nodular benigna de próstata, linfoma no hodgkiniano de bazo, adenocarcinoma mucinoso de estómago, timoma, maligno, hiperplasia nodular de la glándula tiroides, vejiga urinaria, carcinoma de células transicionales, y carcinoma escamoso de vulva; adenoma de colon; adenocarcinoma de esófago; tumor carcinoide maligno intestinal; lipoma intramuscular; carcinoma renal de células claras y una enfermedad proliferativa seleccionada entre carcinoma de corteza suprarrenal, adenocarcinoma de endometrio de tipo endometrioides, adenocarcinoma de endometrio de tipo endometrioides, angiomiolipoma renal, leiomiosarcoma, lipoma, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, adenocarcinoma de páncreas, adenoma pleomórfico de la glándula parótida, adenocarcinoma de próstata, adenocarcinoma de recto, leucemia mieloide crónica de bazo, linfoma no hodgkiniano de bazo, y adenoma folicular de la glándula tiroidea; oncocitoma renal; nefropatía poliquística; carcinoma de células renales; lipoma; carcinoma hepatocelular y una enfermedad proliferativa seleccionada entre adenoma de corteza suprarrenal, carcinoma de mama, hiperplasia nodular focal de hígado, adenocarcinoma de recto, cáncer de la glándula tiroides, hiperplasia nodular, cáncer de la glándula tiroides, carcinoma papilar, linfoma no hodgkiniano de colon, hiperplasia del endometrio, adenoma hepático, renal, oncocitoma renal, lipoma, liposarcoma, hiperplasia nodular focal de hígado, adenoma hepático, mesotelioma maligno de pleura, neuroblastoma, adenocarcinoma de páncreas, adenoma microquístico de páncreas, adenoma pleomórfico de la glándula parótida, mesotelioma maligno de pleura, sarcoma sinovial, hiperplasia nodular de la glándula tiroidea, y carcinoma escamoso de cuello uterino; carcinoma de pulmón amicrocítico, y una enfermedad proliferativa seleccionada entre carcinoma de mama, condrosarcoma, oncocitoma renal, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de pulmón, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma, carcinoma papilar tiroideo con afectación ganglionar, adenocarcinoma epíplico, tumor mulleriano mixto de ovario, adenocarcinoma de páncreas, tumor de células germinales mixto de testículo, timoma benigno, e hiperplasia nodular de la glándula tiroides; enfermedad de Hodgkin; carcinoma papilar tiroideo con afectación ganglionar; carcinoma papilar de tiroides metastásico con afectación ganglionar; leiomioma del miometrio linfoma no hodgkiniano; linfoma no hodgkiniano, de tipo de linfocitos T periféricos o de tipo linfocítico de células pequeñas; adenocarcinoma de páncreas y una enfermedad proliferativa seleccionada entre tumor óseo de células gigantes, adenocarcinoma de colon, fibromatosis, lipoma intramuscular, angiomiolipoma renal, carcinoma de células renales, adenoma hepático, adenocarcinoma de pulmón, leiomioma de miometrio, linfoma no hodgkiniano de tipo linfocítico de células pequeñas, adenocarcinoma de páncreas, hiperplasia nodular benigna de páncreas, adenocarcinoma de recto, leucemia mieloide crónica de bazo, y timoma, maligno; adenocarcinoma de recto; leucemia mieloide crónica de bazo; hematopoyesis extramedular de bazo; adenocarcinoma gástrico y una enfermedad proliferativa seleccionada entre adenoma de corteza suprarrenal, tumor óseo de células gigantes, fibroma no osificante, carcinoma de mama, adenocarcinoma de colon, linfoma no hodgkiniano de colon, adenocarcinoma de endometrio endometrioides, angiomiolipoma renal, carcinoma renal, oncocitoma renal, hiperplasia nodular focal de hígado, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Hodgkin, carcinoma papilar de tiroides con afectación ganglionar, carcinoma medular de origen tiroideo, adenocarcinoma gástrico metastásico, neurofibroma, tecoma-fibroma de ovario, adenocarcinoma de páncreas, adenoma microquístico de páncreas, adenoma de glándula paratiroides, adenocarcinoma de recto, carcinoma espinocelular de piel, leucemia mielógena crónica de bazo, tumor estromal gastrointestinal (GIST) de estómago, hiperplasia nodular de glándula tiroides, carcinoma papilar de glándula tiroides, carcinoma escamoso de cuello uterino, y leucemia linfocítica crónica; tumor estromal gastrointestinal (GIST) de estómago; cáncer de estómago metastásico y una enfermedad proliferativa seleccionada entre carcinoma de corteza suprarrenal, carcinoma papilar de glándula tiroidea, carcinoma espinocelular de piel, carcinoma de mama, adenocarcinoma de colon, tumor mixto mulleriano de endometrio, carcinoma renal, leiomiosarcoma, carcinoma neuroendocrino de pulmón (tipo amicrocítico), linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, tumor mixto mulleriano de ovario, adenocarcinoma de páncreas, adenocarcinoma de recto, carcinoma basocelular de piel, tumor estromal gastrointestinal (GIST) de estómago, y adenocarcinoma de cuello uterino; seminoma; timoma benigno; adenoma folicular de la glándula tiroides; e hiperplasia nodular de la glándula tiroides.

Se da a conocer el uso de los péptidos dados a conocer para la inmunoterapia–preferentemente combinada– contra enfermedades acordes con la Tabla 4.

Tabla 4: Péptidos preferidos y enfermedades a tratar. La SEQ ID N.^o 167 es acorde a la presente invención.

| SEQ ID Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|-----------------------|-------------------------|--|
| 22 | LEVEERTKPV | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, mama, carcinoma |
| 23 | RDSPINANLRY | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, mama, carcinoma |
| 24 | RPFVIVTA | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, mama, carcinoma |
| 25 | RPIINTPMV | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, mama, carcinoma |
| 26 | SPTSSRTSSL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, mama, carcinoma |
| 27 | ATSAPLVS R | estómago, metastásico, pulmón, carcinoma neuroendocrino |
| 114 | YGNPRTNGM | estómago, metastásico, mama, carcinoma |
| 102 | FSITKSVEL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 103 | GQTKN DLVV | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 104 | LSQEVC RD | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 105 | RDIQSPEQI | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 106 | REDNSSNSL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 107 | TEHQEPGL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 108 | TKNDLVVSL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 977 | AGREINLVDAHLKSE | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 979 | GREINLVDAHLKSE | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 980 | KPGIVYASLNHSVIG | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 220 | RIHTGEKP YK | colon o recto, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 53 | APGSVLPR AL | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 54 | DIKEHPLL | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 55 | DSAGPQDAR | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 56 | FQYAKES YI | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 57 | KVLSWPFL M | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 58 | LENDQSLSF | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 59 | SPSRQPQV | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 60 | SRHQSF TT K | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 61 | SSHNASKTL | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 1003 | DNQYAVLENQKSSH | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno, |
| 1004 | GPPEIYS DTQFPS | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno, |
| 1005 | GPPEIYS DTQFPS Q | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno, |
| 1006 | TPQGPPEIY S DTQFPS | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno, |
| 1007 | TPQGPPEIY S DTQFPS LQ | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno, |
| 1008 | TPQGPPEIY S DTQFPS LQST | colon o recto, pleura, mesotelioma maligno, |
| 91 | EHADDDPS L | riñón, tumor de Wilm |
| 92 | SEESVKST TL | riñón, tumor de Wilm |
| 93 | SPRPPLGSSL | riñón, tumor de Wilm |
| 94 | SPWWRSSL | riñón, tumor de Wilm |
| 95 | VYTPVDSL VF | riñón, tumor de Wilm |
| 18 | DALLKRTM | estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular |
| 19 | GEDVRS ALL | estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular |
| 20 | KFAEEFYS F | estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular |
| 21 | YGYDNVKEY | estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular |
| 661 | EYVSLYHQPAAM | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 664 | LPYLFQM PAYASS S | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 665 | LPYLFQM PAYASS SK | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 666 | NFIKA EYKG RVT | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 667 | TNFIFKA EYKG RVT | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 668 | TTNFIFKA EYKG RVT | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 780 | DNGHLYREDQ TSPAPG | riñón, angiomiolipoma |
| 781 | DNGHLYREDQ TSPAPGL R | riñón, angiomiolipoma |
| 782 | EVQVFAPANALPAR SE | riñón, angiomiolipoma |
| 783 | GHLYREDQ TSPAPG | riñón, angiomiolipoma |
| 784 | LPARSEAAAVQP VIG | riñón, angiomiolipoma |
| 785 | NGHLYREDQ TSPAPG | riñón, angiomiolipoma |
| 786 | NGHLYREDQ TSPAPGL | riñón, angiomiolipoma |
| 787 | NGHLYREDQ TSPAPGL R | riñón, angiomiolipoma |
| 788 | VFAPANALPAR SEAA | riñón, angiomiolipoma |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|-----------------------|---------------------|---|
| 789 | VQVFAPANALPARSE | riñón, angiomiolipoma |
| 178 | HEIDRYTAI | linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 179 | VFTLKPLEF | linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 180 | YWVPRNAL | linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 694 | DGELIRTQPQRQLPQ | páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular |
| 695 | GELIRTQPQRQLPQ | páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular |
| 696 | NPSDGELIRTQPQRQLP | páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular |
| 697 | NPSDGELIRTQPQRQLPQ | páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular |
| 698 | NPSDGELIRTQPQRQLPQL | páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular |
| 922 | FDFSQNTRVPRLPE | linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 923 | GDAPAILFDKEF | linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 924 | VTHEIDRYTAIAY | linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 692 | DAGSYKAQINQRNF | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 693 | DAGSYKAQINQRNFEV | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 1 | AEHPNVTLTI | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 2 | FLAEHPNVTL | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 4 | EVAEFLARH | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 5 | RHSNVNLTI | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 222 | QSTQRSLAL | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 223 | RDLQMNQALRF | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 224 | RELESQHLVL | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 225 | SEAEKLT | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 6 | HPDNVKLFL | páncreas, adenocarcinoma, linfoma no hodgkiniano, tipo infocítico de células pequeñas |
| 7 | ISDTGELKL | páncreas, adenocarcinoma, linfoma no hodgkiniano, tipo infocítico de células pequeñas |
| 8 | KVNGKLVALK | páncreas, adenocarcinoma, linfoma no hodgkiniano, tipo infocítico de células pequeñas |
| 9 | NRLSAQAAL | páncreas, adenocarcinoma de páncreas, linfoma no hodgkiniano, tipo infocítico de células pequeñas |
| 10 | TPFTAIREA | páncreas, adenocarcinoma de páncreas, linfoma no hodgkiniano, tipo infocítico de células pequeñas |
| 11 | FGLARAKSV | riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, carcinoma de células renales, tipo de células claras |
| 12 | KIADFGALAR | encéfalo, glioblastoma, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 812 | DGSYRIFSKGASE | colon o recto, liposarcoma |
| 813 | GSYRIFSKGASE | colon o recto, liposarcoma |
| 814 | SDGSYRIFSKGASE | colon o recto, liposarcoma |
| 815 | SVKKMMKDNNLVRH | colon o recto, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 816 | VKKMMKDNNLVRH | colon o recto, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 145 | KITVPASQK | colon, linfoma no hodgkiniano |
| 146 | KITVPASQKL | colon, linfoma no hodgkiniano |
| 147 | VPASQKLRQL | colon, linfoma no hodgkiniano |
| 537 | ITARPVLW | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 538 | KLMSPKLYWW | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 539 | KVSAVTLAY | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 540 | VEGSGELFRW | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 672 | ADLSSFKSQELN | ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico |
| 673 | ADLSSFKSQELNER | ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico |
| 674 | ADLSSFKSQELNERN | ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico |
| 679 | ISQELEELRAEQQR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico |
| 680 | ISQELEELRAEQQRLK | ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico |
| 681 | KGTKQWVHARYA | ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico |
| 682 | QADLSSFKSQELNER | ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|-----------------------|-------------------------|--|
| 684 | TGSWIGLRNLDLKG | ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico |
| 743 | AIVQAVSAHRHR | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 744 | ARNFERNKAIKVI | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 745 | ARNFERNKAIKVIIA | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 746 | NFERNKAIVKII | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 747 | NFERNKAIVKIIA | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 748 | VAIVQAVSAHRH | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 749 | VAIVQAVSAHRHR | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 750 | VAIVQAVSAHRHRA | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 818 | VDKVLERDQKLSE | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 819 | VDKVLERDQKLSELD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 820 | VDKVLERDQKLSELDD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 821 | VDKVLERDQKLSELDDR | estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 822 | VLERDQKLSELDDR | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 833 | VDKVLERDQKLSE | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 834 | VDKVLERDQKLSELD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 835 | VDKVLERDQKLSELDD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 836 | VDKVLERDQKLSELDDR | estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 837 | VLERDQKLSELDDR | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 848 | DDPAIDVCKKLLGKYPN | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 849 | DKQPYSKLPGVSLKP | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 850 | DKQPYSKLPGVSLKPL | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 851 | HPRYYISANVTGFK | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 852 | SHPRYYISANVTG | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 853 | SHPRYYISANVTGFK | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 854 | TSHPRYYISANVTG | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 855 | TSHPRYYISANVTGFK | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 908 | DVGMFVALTKLGQPD | estómago, adenocarcinoma de subtipo diferenciado, cuello uterino, carcinoma escamoso, |
| 909 | VGMFVALTKLGQPD | estómago, adenocarcinoma de subtipo diferenciado, cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 1015 | GSSFFGELFNQNPE | encéfalo, glioblastoma, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 1016 | SGSSFFGELFNQNPE | encéfalo, glioblastoma, glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 466 | DEMRFVTQI | testículo, tumor de células germinales mixto |
| 467 | ETVHFATTQW | testículo, tumor de células germinales mixto |
| 468 | LPPPATQI | testículo, tumor de células germinales mixto |
| 633 | GNPAYRSFSNSLSQ | riñón, angiomiolipoma |
| 634 | CPPGEAGYKAFSSLAA | riñón, angiomiolipoma |
| 635 | CPPGEAGYKAFSSLASS | riñón, angiomiolipoma |
| 636 | CPPGEAGYKAFSSLASSA | riñón, angiomiolipoma |
| 637 | CPPGEAGYKAFSSLASSAVSPE | riñón, angiomiolipoma |
| 638 | CPPGEAGYKAFSSLASSAVSPEK | riñón, angiomiolipoma |
| 639 | GYKAFSSLASSAVSP | riñón, angiomiolipoma |
| 640 | GYKAFSSLASSAVSPE | riñón, angiomiolipoma |

(continuación)

| SEQ | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|------------|---------------------|--|
| ID Nº: | | |
| 641 | KAFSSLASSAVSPE | riñón, angiomiolipoma |
| 642 | NPAYRSFSNSLSQ | riñón, angiomiolipoma |
| 643 | SRDDFQEGREGIVAR | riñón, angiomiolipoma |
| 644 | SSSFHPAPGNAQ | riñón, angiomiolipoma |
| 645 | VARLTESLFSDL | riñón, angiomiolipoma |
| 646 | VARLTESLFLDLLG | riñón, angiomiolipoma |
| 647 | VIAGNPAYRSFSN | riñón, angiomiolipoma |
| 648 | VPQPEPETWEQILRRNVLQ | riñón, angiomiolipoma |
| 649 | YKAFSSLASSAVS | riñón, angiomiolipoma |
| 650 | YKAFSSLASSAVSP | riñón, angiomiolipoma |
| 651 | YKAFSSLASSAVSPE | riñón, angiomiolipoma |
| 992 | EDDYIKSWEDNQQGDE | pleura, mesotelioma maligno |
| 993 | ELERIQIQEAKKKPG | pleura, mesotelioma maligno |
| 994 | ERIQIQEAKKKP | pleura, mesotelioma maligno |
| 995 | ERIQIQEAKKKPG | pleura, mesotelioma maligno |
| 996 | ERIQIQEAKKKPGI | pleura, mesotelioma maligno |
| 997 | LERIQIQEAKKKPG | pleura, mesotelioma maligno |
| 998 | LSSISQYSGKIK | pleura, mesotelioma maligno |
| 941 | EERNLLSVAYKNVVGAR | colon o recto, esófago, adenocarcinoma, |
| 942 | ERNLLSVAYKNVVGAR | colon o recto, esófago, adenocarcinoma, |
| 943 | IAELDTLSEESYKD | colon o recto, vulva, carcinoma escamoso, |
| 944 | IAELDTLSEESYKDS | colon o recto, vulva, carcinoma escamoso, |
| 218 | GDYGRAFNL | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 219 | TRHKIVHTK | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 221 | KAFNWFSTL | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 541 | RPKSNIVL | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 542 | RPKSNIVLL | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 1001 | INSRFPIPSATDPD | encéfalo, glioblastoma, encéfalo, oligodendrogioma, |
| 1002 | VQHYELLNGQSVFG | encéfalo, glioblastoma, encéfalo, oligodendrogioma, |
| 910 | AGVFHVEKNGRY | estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, colon, adenocarcinoma |
| 911 | FAGVFHVEKNGRYS | estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, colon, adenocarcinoma |
| 912 | GPITITIVNRDGTR | estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, colon, adenocarcinoma |
| 913 | NGRYSISRTEAADL | estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, colon, adenocarcinoma |
| 45 | DELPKFHQY | estómago, adenocarcinoma |
| 46 | DVTGQFPSSF | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 47 | EHSRVLQQL | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 48 | IKVSKQLL | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 49 | KPRQSSPQL | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 50 | KQLLAALEI | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 51 | RRKDLVLKY | hígado, hiperplasia nodular focal |
| 52 | RTRDYASLPPK | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 124 | GQKEALLKY | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 125 | KPSEERKTI | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 126 | KQTPKVLVV | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 127 | SVIQHVQSF | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 128 | TPIERIPYL | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 773 | LPEFYKTVSPAL | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 774 | VGQFIQDVKNSRST | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 775 | VGQFIQDVKNSRSTD | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|-----------------------|------------------------|--|
| 776 | VVGQFIQDVKNSRS | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 777 | VVGQFIQDVKNSRST | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 778 | VVGQFIQDVKNSRSTD | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 779 | VVGQFIQDVKNSRSTD\$ | colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 685 | FGNYNNQSSNFGPMKGGNFGRS | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 686 | FGPMKGGNFGRSSGPYGGGGQY | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 687 | GPMKGGNFGRSSGP | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 688 | GPYGGGGQYFAKP | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 689 | KGGNFGRSSGP | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 690 | NDFGNYNNQSSNFGP | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 691 | SGPYGGGGQYFAKP | páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno |
| 13 | AAANIIRTL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal |
| 14 | GRFKNLREAL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal, |
| 15 | MSPFSKATL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal, |
| 16 | QEDPGDNQITL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal, |
| 17 | SPFSKATL | hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales, carcinoma de corteza suprarrenal, |
| 129 | AEVEKNETV | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 130 | EVKEEIPLV | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 131 | KPTSARSGL | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 132 | KYIETTPLTI | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 133 | SEIKTSIEV | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 134 | SVKPTSATK | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 135 | YPNKGVGQA | riñón, carcinoma renal de células claras, bazo, linfoma no hodgkiniano, tipo folicular |
| 966 | ENNEIISNIRD\$VIN | estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma |
| 967 | NNEIISNIRD\$VIN | estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma |
| 968 | SPTVQVFSASGKPV | estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma |
| 969 | SSPTVQVFSASGKPV | estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma |
| 830 | DIMRVNVDKVLERDQK | estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, adenocarcinoma, carcinoma medular de origen tiroideo |
| 831 | DIMRVNVDKVLERDQKL | estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, carcinoma medular |
| 832 | IMRVNVDKVLERDQK | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 752 | EEVITLIRSNQQLE | páncreas, adenocarcinoma |
| 753 | EEVITLIRSNQQLEN | páncreas, adenocarcinoma |
| 754 | IPADTFALKNPNA\$ML | páncreas, adenocarcinoma |
| 755 | LKQLLSDKQQKRQSG | páncreas, adenocarcinoma |
| 756 | LKQLLSDKQQKRQSGQ | páncreas, adenocarcinoma |
| 118 | DEHLLIQHY | glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 119 | KQVASSTGF | glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 120 | RDFGPASQHFL | glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 121 | RQLGEVASF | glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 122 | TEAETTANVL | glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 123 | GYLPVQT\$V | riñón, carcinoma renal de células claras, glándula parótida, adenoma pleomórfico |
| 987 | TRPYHSLPSEAVFA | glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|-----------------------|----------------------------|---|
| 988 | TRPYHSLPSEAVFAN | glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 989 | VAVFTFHNGRT | glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 990 | VAVFTFHNGRTA | glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 991 | VAVFTFHNGRTANL | glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal |
| 339 | FLDPDIGGVAV | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 340 | HTAPPENKTW | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 341 | LLDTPVKTQY | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 342 | NAVKDFTSF | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 343 | SGLLQIKKL | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 344 | YHDKNIVLL | riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma |
| 71 | HLKSIPVSL | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 72 | KWWYNVENW | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 73 | LPAYRAQLL | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 74 | LSEQTSVPL | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 75 | SLNQWLVSF | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 76 | SMTSLAQKI | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 77 | SSSGLHPPK | riñón, carcinoma renal de células claras, próstata, adenocarcinoma |
| 578 | GGGYGSGGGSGGYGSRRF | colon o recto, timo, timoma, maligno, |
| 579 | GGSFGRSSGSP | colon o recto, timo, timoma, maligno |
| 580 | KGGSFGRSSGSP | colon o recto, timo, timoma, maligno |
| 581 | SGQQQSNSYGPMPKGGSFGRSSGSPY | colon o recto, timo, timoma, maligno |
| 582 | SGSPYGGGYGSGGSGGGYGSRRF | colon o recto, timo, timoma, maligno |
| 583 | SPYGGGYGSGGSGGGYGSRRF | colon o recto, timo, timoma, maligno |
| 584 | YGGGYGSGGGSGGGYGSRRF | colon o recto, timo, timoma, maligno |
| 84 | VPVPHTTAL | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 85 | YQVLVDVQRY | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 731 | DGLNSLTQVLDVQRYPL | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 732 | HPVLQRQQLDYGIY | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 733 | LNSLTQVLDVQR | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 734 | LNSLTQVLDVQRYP | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 735 | LNSLTQVLDVQRYPL | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 736 | LPQLVGVSTPLQG | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 737 | LPQLVGVSTPLQGG | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 738 | LPQLVGVSTPLQGGS | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 739 | RLPQLVGVSTPLQGGS | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 740 | SPHKVIIIPFRNR | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 741 | SPHKVIIIPFRNRQE | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |

(continuación)

| SEQ | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|---------------|-------------------|---|
| ID Nº: | | |
| 742 | SPHKVAlIIPFRNRQEH | riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioides |
| 527 | DEKQQHIVY | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 528 | DEVYQVTVVY | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 529 | GEISEKAKL | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 530 | YTMKEVLFY | hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial |
| 203 | GPRPITQSEL | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos B en zona marginal |
| 204 | KPEPVDKVA | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 205 | TPSSRPASL | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 949 | SPPQFRVNGAISN | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 950 | SPPQFRVNGAISNFE | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 951 | SPPQFRVNGAISNFEE | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 952 | SPPQFRVNGAISNFEEF | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 953 | VGKMFVDVVFQEDKK | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 954 | VGKmFVDVVFQEDKKE | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 916 | EEFKKLTSIKIQNDK | encéfalo, glioblastoma, intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 917 | INRRMADDNKLFR | encéfalo, glioblastoma, intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 918 | TATIVMVTNLKERKE | encéfalo, glioblastoma, intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 526 | RINEFSISSF | condrosarcoma |
| 585 | GNRINEFSISSF | condrosarcoma |
| 586 | HGNQITSDKVGRKV | condrosarcoma |
| 587 | IPPVNTNLENLYLQ | condrosarcoma |
| 588 | LQVLRLDGNEIKR | condrosarcoma |
| 589 | LQVLRLDGNEIKRS | condrosarcoma |
| 590 | LQVLRLDGNEIKRSA | condrosarcoma |
| 592 | LYVRLSHNSLTNNG | condrosarcoma |
| 596 | WIALHGNQITS | condrosarcoma |
| 597 | WIALHGNQITS | condrosarcoma |
| 165 | ELNKLLEEI | ovario, adenocarcinoma |
| 166 | IPFSNPRVL | ovario, adenocarcinoma |
| 167 | LLDEGAKLLY | ovario, adenocarcinoma |
| 168 | SPADAHRNL | ovario, adenocarcinoma |
| 96 | AFLQRSQSQL | riñón, carcinoma renal, tipo de células claras |
| 97 | DEVHQDTY | riñón, carcinoma renal, tipo de células claras |
| 98 | LPHSATVTL | riñón, carcinoma renal, tipo de células claras |
| 152 | APSEYRYTL | estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 153 | APSEYRYTLL | estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 154 | EIFQNEVAR | estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 155 | KDVLIPGKL | estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 156 | VPLVREITF | estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 62 | EEIDTTMRW | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 63 | ILDEKPVII | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 64 | LPQEPRDSL | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 65 | LTYKLPVA | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 66 | NEMELAHSSF | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 67 | REFPEANFEL | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 68 | THHIPDAKL | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 69 | TVKENLSLF | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 70 | VLLKKAVL | hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma |
| 136 | ISMKILNSL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, timo, timoma |
| 137 | KTIAFLLPMF | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, timo, timoma |
| 138 | RDSIINDF | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, timo, timoma |
| 139 | SVKGGGGNEK | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, timo, timoma |
| 140 | GIAKTGSGK | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, timo, timoma |
| 503 | ALYATKTLR | páncreas, adenoma microquístico |
| 504 | MEYVISRI | páncreas, adenoma microquístico |
| 505 | VPVGRQPII | páncreas, adenoma microquístico |
| 278 | ATNGDLASR | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|-----------------------|------------------|--|
| 279 | GLHAEVTGVGY | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 280 | HVSSTSSSF | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 281 | LQADLQNGL | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 282 | SELPVSEVA | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 283 | SQTKSVFEI | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 284 | THIFTSIGHL | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 285 | VIYFPPLQK | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 286 | YPFSSEQKW | páncreas, adenocarcinoma, próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 78 | DLDVKKMPL | riñón, carcinoma |
| 79 | FYTVPHNF | riñón, carcinoma |
| 80 | HHINTDNPSSL | riñón, carcinoma |
| 81 | RVGEVGQSK | riñón, carcinoma |
| 28 | AELRSTASLL | lipoma |
| 29 | APASSHERASM | lipoma |
| 30 | ASRQAPPHI | lipoma |
| 31 | AVKKNPGIAA | lipoma |
| 32 | EEHLESHKKY | lipoma |
| 33 | GEFTSARAV | lipoma |
| 34 | GQSTPRLFSI | lipoma |
| 35 | LVDDPLEY | lipoma |
| 36 | RPKNLMQTL | lipoma |
| 37 | RQAPPHEL | lipoma |
| 38 | SEAAELRSTA | lipoma |
| 490 | DSIGSTVSSER | estómago, adenocarcinoma, tipo de células en anillo de sello, |
| 491 | LPYNNKDRDAL | estómago, adenocarcinoma, tipo de células en anillo de sello, |
| 215 | DAMKRVEEI | ovario, tecoma-fibroma |
| 216 | DIKEVKQNI | ovario, tecoma-fibroma |
| 217 | GPIYPGHGM | ovario, tecoma-fibroma |
| 963 | GNTVIHLDQALARMR | pulmón, carcinoma microcítico |
| 964 | NTVIHLDQALARMR | pulmón, carcinoma microcítico |
| 965 | NTVIHLDQALARMRE | pulmón, carcinoma microcítico |
| 187 | AADTERLAL | condrosarcoma |
| 188 | DMKAKVASL | condrosarcoma |
| 189 | HVLEEVQQV | condrosarcoma |
| 190 | KEAADTERL | condrosarcoma |
| 191 | RISEVLQKL | condrosarcoma |
| 192 | TEVRELVSL | condrosarcoma |
| 875 | SVEEFLSEKLERI | hígado, adenoma hepático |
| 876 | VEEFLSEKLERI | hígado, adenoma hepático |
| 973 | ADDLEGEAFLPL | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 974 | ADDLEGEAFLPLR | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 975 | ADDLEGEAFLPLRE | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 976 | GADDLEGEAFLPLR | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 141 | AETTDNVFTL | riñón, carcinoma renal de células claras, glándula tiroides, adenoma folicular |
| 142 | SEYQRFAVM | riñón, carcinoma renal de células claras, glándula tiroides, adenoma folicular |
| 143 | TFGERVVAF | riñón, carcinoma renal de células claras, glándula tiroides, adenoma folicular |
| 144 | NENLVERF | estómago, colon, adenocarcinoma, tipo mucinoso |
| 117 | QLFSYAILGF | hígado, carcinoma hepatocelular, colon, linfoma no hodgkiniano |

(continuación)

| SEQ ID Nº: | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|-----------------------|--------------------|---|
| 845 | GIRVAPVPLYNS | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 846 | GIRVAPVPLYNSFH | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 847 | NPNGIRVAPVPLYNSFH | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 478 | AAVPVIISR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroideo, metastásico |
| 479 | EEIGKVAAG | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 480 | FLKDLVAVSV | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 481 | VIIISRAEL | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 420 | QIDYKTLVL | estómago, metastásico, leiomiosarcoma |
| 421 | VEDPTIVRI | estómago, metastásico, leiomiosarcoma |
| 543 | GEPLSYTRFSLARQ | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 544 | GEPLSYTRFSLARQVD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 545 | GEPLSYTRFSLARQVDG | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 546 | GGEPLSYTRFSLARQVD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 547 | GGEPLSYTRFSLARQVDG | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 548 | NPGGYVAYSKAATVTG | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 549 | NPGGYVAYSKAATVTGK | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 550 | NPGGYVAYSKAATVTGKL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 551 | NSVIIVDKNNGRL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 552 | NSVIIVDKNGRVLV | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 553 | NSVIIVDKNGRLVY | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 554 | RVEYHFLSPYVSPK | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 555 | RVEYHFLSPYVSPKE | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 556 | RVEYHFLSPYVSPKESPF | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 557 | SPFRHVFWGSGSHTL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 558 | SVIIVDKNGRLV | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 559 | VEYHFLSPYVSPK | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 560 | VEYHFLSPYVSPKE | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 388 | AEGPAGGFMVV | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 389 | AYYRDAEAY | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 390 | QVNRPPLTMR | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 391 | RHSPVFQVV | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 392 | SLPVPNSAY | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 393 | TLGPPGTAHLY | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 308 | VLYVGSKTK | schwannoma |
| 309 | KTKEQVTNV | schwannoma |
| 310 | MPVDPDNEAY | schwannoma |
| 311 | AEKTKQGVAA | schwannoma |
| 446 | EAFEFVKQR | estómago, adenocarcinoma, mama, carcinoma |
| 447 | NHFEGHYQY | estómago, adenocarcinoma, mama, carcinoma |

Se da a conocer el uso de los péptidos dados a conocer para el uso preferente de la inmunoterapia –preferentemente combinada– contra las enfermedades que aparecen indicadas en la Tabla 5.

Tabla 5: Péptidos más preferidos y enfermedades a tratar. La SEQ ID N.^o 167 es acorde con la presente invención.

| SEQ | ID | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|------|----|--------------------------|--|
| Nº: | | | |
| 22 | | LEVEERTKPV | mama, carcinoma |
| 23 | | RDSPINANLRY | mama, carcinoma |
| 24 | | RPFVIVTA | mama, carcinoma |
| 25 | | RPIINTPMV | mama, carcinoma |
| 26 | | SPTSSRTSSL | mama, carcinoma |
| 27 | | ATSAPLVS R | pulmón, carcinoma neuroendocrino |
| 114 | | YGNPRTNGM | mama, carcinoma |
| 102 | | FSITKSVEL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 103 | | GQTKNDLVV | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 104 | | LSQEVCRD | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 105 | | RDIQSPEQI | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 106 | | REDNSSNSL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 107 | | TEHQEPGL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 108 | | TKNDLVVSL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 977 | | AGREINLVDAHLKSE | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 978 | | AGREINLVDAHLKSEQT | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 979 | | GREINLVDAHLKSE | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 980 | | KPGIVYASLNHSVIG | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 981 | | NKPGIVYASLNHSVIG | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 982 | | TTLYVTDVKSASERPS | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 220 | | RIHTGEKP YK | glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 53 | | APGSVLPRAL | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 54 | | DIKEHPLL | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 55 | | DSAGPQDAR | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 56 | | FQYAKESYI | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 57 | | KVLSWPFLM | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 58 | | LENDQSLSF | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 59 | | SPSRQPQV | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 60 | | SRHQSF TT K | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 61 | | SSHNASKT L | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 1003 | | DNQYAVLENQKSSH | pleura, mesotelioma maligno |
| 1004 | | GPPEIYSDTQFPS | pleura, mesotelioma maligno |
| 1005 | | GPPEIYSDTQFPSLQ | pleura, mesotelioma maligno |
| 1006 | | TPQGPPEIYSDTQFPS | pleura, mesotelioma maligno |
| 1007 | | TPQGPPEIYSDTQFPSLQ | pleura, mesotelioma maligno |
| 1008 | | TPQGPPEIYSDTQFPSLQST | pleura, mesotelioma maligno |
| 91 | | EHADDPSL | riñón, tumor de Wilm |
| 92 | | SEESVKSTTL | riñón, tumor de Wilm |
| 93 | | SPRPPLGSSL | riñón, tumor de Wilm |
| 94 | | SPWWRSSL | riñón, tumor de Wilm |
| 95 | | VYTPVDSL VF | riñón, tumor de Wilm |
| 18 | | DALLKRTM | piel, carcinoma basocelular |
| 19 | | GEDVRS ALL | piel, carcinoma basocelular |
| 20 | | KFAEEFY SF | piel, carcinoma basocelular |
| 21 | | YGYDNVKEY | piel, carcinoma basocelular |
| 661 | | EYVSLYHQPAAM | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos, |
| 662 | | IKAEYKG RVT LKQYPR | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 663 | | LNVHSEYE PSWEEQP | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 664 | | LPYLFQmPAYASSS | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 665 | | LPYLFQmPAYASSSK | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 666 | | NFIKA EYKG RVT | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 667 | | TNFIAEYKG RVT | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 668 | | TTNFIKA EYKG RVT | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 669 | | VTLN VHSEYE PSWEEQP | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 670 | | YPRK NLFL VE VTQLT ESDS | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 671 | | YPRK NLFL VE VTQLT ESDSG | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 780 | | DNGHLYREDQTSPAPG | riñón, angiomiolipoma |
| 781 | | DNGHLYREDQTSPAPGLR | riñón, angiomiolipoma |
| 782 | | EVQVFAPAN ALPARSE | riñón, angiomiolipoma |

(continuación)

| SEQ | ID | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|------------|-----------|---------------------|---|
| Nº: | | | |
| 783 | | GHLYREDQTSPAPG | riñón, angiomiolipoma |
| 784 | | LPARSEAAAVQPVIG | riñón, angiomiolipoma |
| 785 | | NGHLYREDQTSPAPG | riñón, angiomiolipoma |
| 786 | | NGHLYREDQTSPAPGL | riñón, angiomiolipoma |
| 787 | | NGHLYREDQTSPAPGLR | riñón, angiomiolipoma |
| 788 | | VFAPANALPARSEAA | riñón, angiomiolipoma |
| 789 | | VQVFAPANALPARSE | riñón, angiomiolipoma |
| 178 | | HEIDRYTAI | linfoma no hodgkiniano |
| 179 | | VFTLKPLEF | linfoma no hodgkiniano |
| 180 | | YWVPRNAL | linfoma no hodgkiniano |
| 694 | | DGELIRTQPQQLPQ | lipoma intramuscular |
| 695 | | GELIRTQPQQLPQ | lipoma intramuscular |
| 696 | | NPSDGELIRTQPQQLP | lipoma intramuscular |
| 697 | | NPSDGELIRTQPQQLPQ | lipoma intramuscular |
| 698 | | NPSDGELIRTQPQQLPQL | lipoma intramuscular |
| 922 | | FDFSQNTRVPRLPE | linfoma no hodgkiniano |
| 923 | | GDAPAILFDKEF | linfoma no hodgkiniano |
| 924 | | VTHEIDRYTAIAY | linfoma no hodgkiniano |
| 692 | | DAGSYKAQINQRNFE | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 693 | | DAGSYKAQINQRNFET | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano |
| 1 | | AEHPNVTLTI | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 2 | | FLAEHPNVTL | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 4 | | EVAEFLARH | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 5 | | RHSNVNLTI | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 222 | | QSTQRSLAL | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 223 | | RDLQMNQALRF | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 224 | | RELESQHLHV | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 225 | | SEAEKLTIV | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 6 | | HPDNVKLFL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 7 | | ISDTGELKL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 8 | | KVNGKLVALK | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 9 | | NRLSAQAAL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 10 | | TPFTAIREA | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 11 | | FGLARAKSV | riñón, carcinoma renal, tipo de células claras |
| 12 | | KIADFGALAR | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 812 | | DGSYRIFSKGASE | liposarcoma |
| 813 | | GGSYRIFSKGASE | liposarcoma |
| 814 | | SDGGSYRIFSKGASE | liposarcoma |
| 815 | | SVKKMMKDNNLVRH | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 816 | | VKKMMKDNNLVRH | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 145 | | KITVPASQK | colon, linfoma no hodgkiniano |
| 146 | | KITVPASQKL | colon, linfoma no hodgkiniano |
| 147 | | VPASQKLRLQ | colon, linfoma no hodgkiniano |
| 537 | | ITARPVLW | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 538 | | KLMSPKLVW | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 539 | | KVSAVTLAY | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 540 | | VEGSGELFRW | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 672 | | ADLSSFKSQELN | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 673 | | ADLSSFKSQELNER | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 674 | | ADLSSFKSQELNERN | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 675 | | ADLSSFKSQELNERNE | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 676 | | ADLSSFKSQELNERNA | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 677 | | AEQQRLKSQDLELSWNLNG | ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico |
| 678 | | EQQRLKSQDLELSWN | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 679 | | ISQELEELRAEQQR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 680 | | ISQELEELRAEQQR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 681 | | KGTQWVHARYA | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 682 | | QADLSSFKSQELNER | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 683 | | SWNLNGLQADLSSFK | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 684 | | TGSWIGLRNLDLK | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 743 | | AIVQAVSAHRHR | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 744 | | ARNFERNKAIKVI | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |

(continuación)

| SEQ | ID | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|------|----|------------------------|--|
| Nº: | | | |
| 745 | | ARNFERNKAIKVIIA | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 746 | | NFERNKAIKVII | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 747 | | NFERNKAIKVIIA | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 748 | | VAIVQAVSAHRH | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 749 | | VAIVQAVSAHRHR | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 750 | | VAIVQAVSAHRHRRA | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 751 | | VAIVQAVSAHRHRRAR | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 818 | | VDKVLERDQKLSE | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 819 | | VDKVLERDQKLSELD | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 820 | | VDKVLERDQKLSELDD | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 821 | | VDKVLERDQKLSELDDR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 822 | | VLERDQKLSELDDR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 833 | | VDKVLERDQKLSE | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 834 | | VDKVLERDQKLSELD | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 835 | | VDKVLERDQKLSELDD | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 836 | | VDKVLERDQKLSELDDR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 837 | | VLERDQKLSELDDR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 848 | | DDPAIDVCKKLLGKYPN | páncreas, adenocarcinoma |
| 849 | | DKQPYSKLPGVSLKP | páncreas, adenocarcinoma |
| 850 | | DKQPYSKLPGVSLKPL | páncreas, adenocarcinoma |
| 851 | | HPRYYISANVTGFK | páncreas, adenocarcinoma |
| 852 | | SHPRYYISANVTG | páncreas, adenocarcinoma |
| 853 | | SHPRYYISANVTGFK | páncreas, adenocarcinoma |
| 854 | | TSHPRYYISANVTG | páncreas, adenocarcinoma |
| 855 | | TSHPRYYISANVTGFK | páncreas, adenocarcinoma |
| 908 | | DVGMFVALTKLGQPD | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 909 | | VGmFVALTKGQPD | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 1015 | | GSSFFGELFNQNPE | glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 1016 | | SGSSFFGELFNQNPE | glándula tiroides, carcinoma papilar |
| 466 | | DEMRFVTQI | testículo, tumor de células germinales mixto |
| 467 | | ETVHFATTQW | testículo, tumor de células germinales mixto |
| 468 | | LPPPATQI | testículo, tumor de células germinales mixto |
| 633 | | GNPAYRSFSNSLSQ | riñón, angiomiolipoma |
| 634 | | GPPGEAGYKAFSSLLA | riñón, angiomiolipoma |
| 635 | | GPPGEAGYKAFSSLASS | riñón, angiomiolipoma |
| 636 | | GPPGEAGYKAFSSLASSA | riñón, angiomiolipoma |
| 637 | | GPPGEAGYKAFSSLASSAVSPE | riñón, angiomiolipoma |
| 639 | | GYKAFSSLASSAVSP | riñón, angiomiolipoma |
| 640 | | GYKAFSSLASSAVSPE | riñón, angiomiolipoma |
| 641 | | KAFSSLASSAVSPE | riñón, angiomiolipoma |
| 642 | | NPAYRSFSNSLSQ | riñón, angiomiolipoma |
| 643 | | SRDDFQEgregivar | riñón, angiomiolipoma |
| 644 | | SSSSFHAPGNAQ | riñón, angiomiolipoma |
| 645 | | VARLTESTFLDL | riñón, angiomiolipoma |
| 646 | | VARLTESTFLDLLG | riñón, angiomiolipoma |
| 647 | | VIAGNPAYRSFSN | riñón, angiomiolipoma |
| 648 | | VPQPEPETWEQILRRNVLQ | riñón, angiomiolipoma |
| 649 | | YKAFSSLASSAVS | riñón, angiomiolipoma |
| 650 | | YKAFSSLASSAVSP | riñón, angiomiolipoma |
| 651 | | YKAFSSLASSAVSPE | riñón, angiomiolipoma |
| 992 | | EDDYIKSWEDNQQGDE | pleura, mesotelioma maligno |
| 993 | | ELERIQIQEAAKKPG | pleura, mesotelioma maligno |
| 994 | | ERIQIQEAAKKP | pleura, mesotelioma maligno |
| 995 | | ERIQIQEAAKKPG | pleura, mesotelioma maligno |
| 996 | | ERIQIQEAAKKPGI | pleura, mesotelioma maligno |
| 997 | | LERIQIQEAAKKPG | pleura, mesotelioma maligno |
| 998 | | LSSISQYSKIK | pleura, mesotelioma maligno, |
| 941 | | EERNLLSVAYKNVGAR | esófago, adenocarcinoma |
| 942 | | ERNLLSVAYKNVGAR | esófago, adenocarcinoma |
| 943 | | IAELEDTLSEESYKD | vulva, carcinoma escamoso |
| 944 | | IAELEDTLSEESYKDS | vulva, carcinoma escamoso |
| 218 | | GDYGRAFNL | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |

(continuación)

| SEQ | ID | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|------|----|-------------------|--|
| Nº: | | | |
| 219 | | TRHKIVHTK | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 221 | | KAFNWFSTL | estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 541 | | RPKSNIVL | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 542 | | RPKSNIVLL | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 1001 | | INSRFPIPSATDPD | encéfalo, glioblastoma, encéfalo, oligodendrogioma, |
| 1002 | | VQHYELLNGQSVFG | encéfalo, glioblastoma, encéfalo, oligodendrogioma, |
| 910 | | AGVFHVEKNGRY | colon, adenocarcinoma, tipo mucinoso |
| 911 | | FAGVFHVEKNGRYS | colon, adenocarcinoma, tipo mucinoso |
| 912 | | GPITITIVNRDGTR | colon, adenocarcinoma, tipo mucinoso |
| 913 | | NGRYSISRTEAADL | colon, adenocarcinoma, tipo mucinoso |
| 45 | | DELPKFHQY | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 46 | | DVTGQFPSSF | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 47 | | EHSRVLQL | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 48 | | IKVSKQLL | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 49 | | KPRQSSPQL | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 50 | | KQLLAALEI | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 51 | | RRKDLVLKY | hígado, hiperplasia nodular focal |
| 52 | | RTRDYASLPPK | leucocitos, leucemia linfocítica crónica |
| 124 | | GQKEALLKY | sarcoma sinovial |
| 125 | | KPSEERKTI | sarcoma sinovial |
| 126 | | KQTPKVLVV | sarcoma sinovial |
| 127 | | SVIQHVQSF | sarcoma sinovial |
| 128 | | TPIERIPYL | sarcoma sinovial |
| 773 | | LPEFYKTVSPAL | endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 774 | | VGQFIQDVKNRST | endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 775 | | VGQFIQDVKNRSTD | endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 776 | | VVGQFIQDVKNRSR | endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 777 | | VVGQFIQDVKNRST | endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 778 | | VVGQFIQDVKNRSTD | endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 779 | | VVGQFIQDVKNRSTD | endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 687 | | GPMKGGNFGRSSGP | timo, timoma, maligno |
| 688 | | GPYGGGGQYFAKP | timo, timoma, maligno |
| 689 | | KGGNFGGRSSGP | timo, timoma, maligno |
| 690 | | NDFGNYNNQSSNFGP | timo, timoma, maligno |
| 691 | | SGPYGGGGQYFAKP | timo, timoma, maligno |
| 13 | | AAANIIRTL | glándulas suprarrenales, carcinoma cortical suprarrenal |
| 14 | | GRFKNLREAL | glándulas suprarrenales, carcinoma cortical suprarrenal |
| 15 | | MSPFSKATL | glándulas suprarrenales, carcinoma cortical suprarrenal |
| 16 | | QEDPGDNQITL | glándulas suprarrenales, carcinoma cortical suprarrenal |
| 17 | | SPFSKATL | glándulas suprarrenales, carcinoma cortical suprarrenal |
| 129 | | AEVEKNETV | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 130 | | EVKEEIPLV | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 131 | | KPTSARSGL | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 132 | | KYIETTPLTI | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 133 | | SEIKTSIEV | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 134 | | SVKPTSATK | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 135 | | YPNKGVGQA | bazo, linfoma no hodgkiniano |
| 966 | | ENNEIISNIIRDVIN | riñón, oncocitoma |
| 967 | | NNEIISNIIRDVIN | riñón, oncocitoma |
| 968 | | SPTVQVFSASGKPV | riñón, oncocitoma |
| 969 | | SSPTVQVFSASGKPV | riñón, oncocitoma |
| 830 | | DIMRVNVDKVLERDQK | carcinoma medular de origen tiroideo |
| 831 | | DIMRVNVDKVLERDQKL | carcinoma medular de origen tiroideo |
| 832 | | IMRVNVDKVLERDQK | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 752 | | EEVITLIRSNQQLE | páncreas, adenocarcinoma, |
| 753 | | EEVITLIRSNQQLEN | páncreas, adenocarcinoma, |
| 754 | | IPADTFAALKNPNAKL | páncreas, adenocarcinoma |
| 755 | | LKQLLSDKQQKRQSG | páncreas, adenocarcinoma |
| 756 | | LKQLLSDKQQKRQSGQ | páncreas, adenocarcinoma |
| 339 | | FLDPDIGGVAV | páncreas, adenocarcinoma |
| 340 | | HTAPPENKTW | páncreas, adenocarcinoma |

(continuación)

| SEQ | ID | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|-----|------------------------|-----------|--|
| Nº: | | | |
| 341 | LLDTPVKTQY | | páncreas, adenocarcinoma |
| 342 | NAVKDFTSF | | páncreas, adenocarcinoma |
| 343 | SGLLQIKKL | | páncreas, adenocarcinoma |
| 344 | YHDKNIVLL | | páncreas, adenocarcinoma |
| 71 | HLKSIPVSL | | próstata, adenocarcinoma |
| 72 | KWWYNVENW | | próstata, adenocarcinoma |
| 73 | LPAYRAQLL | | próstata, adenocarcinoma |
| 74 | LSEQTSVP | | próstata, adenocarcinoma |
| 75 | SLNQWLVSF | | próstata, adenocarcinoma |
| 76 | SMTSLAQKI | | próstata, adenocarcinoma |
| 77 | SSSGLHPPK | | próstata, adenocarcinoma |
| 578 | GGGYGSGGGSGGGYGSRRF | | timo, timoma, maligno |
| 579 | GGSFGGRSSGSP | | timo, timoma, maligno |
| 580 | KGGSFGGRSSGSP | | timo, timoma, maligno |
| 583 | SPYGGGYGSGGGSGGGYGSRRF | | timo, timoma, maligno |
| 584 | YGGGYGSGGGSGGGYGSRRF | | timo, timoma, maligno |
| 84 | VPVPHTTAL | | endometrio, adenocarcinoma |
| 85 | YQVLVDVQRY | | endometrio, adenocarcinoma |
| 731 | DGLNSLTYQVLDVQRYPL | | endometrio, adenocarcinoma |
| 732 | HPVLQRQQLDYGIY | | endometrio, adenocarcinoma |
| 733 | LNSLTYQVLDVQR | | endometrio, adenocarcinoma |
| 734 | LNSLTYQVLDVQRYP | | endometrio, adenocarcinoma |
| 735 | LNSLTYQVLDVQRYPL | | endometrio, adenocarcinoma |
| 736 | LPQLVGVSTPLQG | | endometrio, adenocarcinoma |
| 737 | LPQLVGVSTPLQGG | | endometrio, adenocarcinoma |
| 738 | LPQLVGVSTPLQGGS | | endometrio, adenocarcinoma |
| 739 | RLPQLVGVSTPLQGGS | | endometrio, adenocarcinoma |
| 740 | SPHKVAlIIPFRNRN | | endometrio, adenocarcinoma |
| 741 | SPHKVAlIIPFRNRQE | | endometrio, adenocarcinoma |
| 742 | SPHKVAlIIPFRNRQEH | | endometrio, adenocarcinoma |
| 527 | DEKQQHIVY | | sarcoma sinovial |
| 528 | DEVYQVTVY | | sarcoma sinovial |
| 529 | GEISEKAKL | | sarcoma sinovial |
| 530 | YTMKEVLFY | | sarcoma sinovial |
| 203 | GPRPITQSEL | | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos B en zona marginal |
| 204 | KPEPVDKVA | | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos B en zona marginal |
| 205 | TPSSRPASL | | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos B en zona marginal |
| 949 | SPPQFRVNGAISN | | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 950 | SPPQFRVNGAISNFE | | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 951 | SPPQFRVNGAISNFEE | | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 952 | SPPQFRVNGAISNFEEF | | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 953 | VGKMFVDVYFQEDKK | | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 954 | VGKmFVDVYFQEDKKE | | ovario, tumor de células de la granulosa |
| 916 | EEFKKLTTSIKIQNDK | | intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 917 | INRRMADDNKLFR | | intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 918 | TATIVMVTNLKERKE | | intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST) |
| 526 | RINEFSISSL | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 585 | GNRINEFSISSL | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 586 | HGNQITSDKVGRKV | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 587 | IPPVNTNLENLYLQ | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 588 | LQVLRDGNEIKR | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 589 | LQVLRDGNEIKRS | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 590 | LQVLRDGNEIKRSA | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 591 | LRELHLDHINQISRVPN | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 592 | LYVRLSHNSLTNNG | | tejidos conectivos, condrosarcoma, |
| 593 | VPSRMKYVFQNNQ | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 594 | VPSRMKYVFQNNQIT | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 595 | VPSRMKYVFQNNQITS | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 596 | WIALHGNQITSD | | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 597 | WIALHGNQITSDK | | tejidos conectivos, condrosarcoma |

(continuación)

| SEQ | ID | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|-----|----|-------------------|---|
| Nº: | | | |
| 165 | | ELNKLLEEI | ovario, adenocarcinoma, tipo endometrioide |
| 166 | | IPFSNPRVL | ovario, adenocarcinoma, tipo endometrioide |
| 167 | | LLDEGAKLLY | ovario, adenocarcinoma, tipo endometrioide |
| 168 | | SPADAHRNL | ovario, adenocarcinoma, tipo endometrioide |
| 96 | | APLQRSQSL | riñón, carcinoma renal, tipo de células claras |
| 97 | | DEVHQDTY | riñón, carcinoma renal, tipo de células claras |
| 98 | | LPHSATVTL | riñón, carcinoma renal, tipo de células claras |
| 152 | | APSEYRYTL | estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 153 | | APSEYRYTLL | estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 154 | | EIQNEVAR | estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 155 | | KDVLIPGKL | estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 156 | | VPLVREITF | estómago, adenocarcinoma mucinoso |
| 136 | | ISMKILNSL | timo, timoma, benigno |
| 137 | | KTIAFLLPMF | timo, timoma, benigno |
| 138 | | RDSIINDF | timo, timoma, benigno |
| 139 | | SVKGGGGNEK | timo, timoma, benigno |
| 140 | | GIAKTGSGK | timo, timoma, benigno |
| 503 | | ALYATKTLR | páncreas, adenoma microquístico |
| 504 | | MEYVISRI | páncreas, adenoma microquístico |
| 505 | | VPVGRQPPI | páncreas, adenoma microquístico |
| 278 | | ATNGDLASR | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 279 | | GLHAEVTGVGY | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 280 | | HVSSTSSSF | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 281 | | LQADLNQL | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 282 | | SELPVSEVA | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 283 | | SQTKSVFEI | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 284 | | THIFTSDGL | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 285 | | VIYFPPLQK | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 286 | | YPFSSEQKW | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 963 | | GNTVIHLDQALARMR | pulmón, carcinoma microcítico |
| 964 | | NTVIHLDQALARMR | pulmón, carcinoma microcítico |
| 965 | | NTVIHLDQALARMR | pulmón, carcinoma microcítico |
| 187 | | AADTERLAL | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 188 | | DMKAKVASL | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 189 | | HVLEEVQQV | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 190 | | KEAADTERL | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 191 | | RISEVLQKL | tejidos conectivos, condrosarcoma |
| 192 | | TEVRELVSL | |
| 973 | | ADDLEGEAFLPL | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 974 | | ADDLEGEAFLPLR | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 975 | | ADDLEGEAFLPLRE | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 976 | | GADDLEGEAFLPLR | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 141 | | AETTDNVFTL | glándula tiroides, adenoma folicular |
| 142 | | SEYQRFAVM | glándula tiroides, adenoma folicular |
| 143 | | TFGERVVAF | glándula tiroides, adenoma folicular |
| 144 | | NENLVERF | estómago, colon, adenocarcinoma, tipo mucinoso |
| 117 | | QLFSYAILGF | colon, linfoma no hodgkiniano |
| | | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 845 | | GIRVAPVPLYNS | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 846 | | GIRVAPVPLYNSFH | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 847 | | NPNGIRVAPVPLYNSFH | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 478 | | AAVPVIISR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 479 | | EEIGKVAAA | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 480 | | FLKDLVASF | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 481 | | VIISRAEL | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 420 | | QIDYKTLVL | leiomirosarcoma |
| 421 | | VEDPTIVRI | leiomirosarcoma |
| | | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 543 | | GEPLSYTRFSLARQ | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |
| 544 | | GEPLSYTRFSLARQVD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma |

| SEQ Nº: | ID | Secuencia | (continuación) |
|------------|--------------------|--|---------------------|
| | | | Tejido y enfermedad |
| 545 | GEPLSYTRFSLARQVDG | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 546 | GGEPLSYTRFSLARQVD | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 547 | GGEPLSYTRFSLARQVDG | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 548 | NPGGYVAYSKAATVTG | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 549 | NPGGYVAYSKAATVTGK | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 550 | NPGGYVAYSKAATVTGKL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 551 | NSVIIVDKNGRL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 552 | NSVIIVDKNGRLV | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 553 | NSVIIVDKNGRLVY | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 554 | RVEYHFLSPYVSPK | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 555 | RVEYHFLSPYVSPKE | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 556 | RVEYHFLSPYVSPKESPF | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 557 | SPFRHVFWGSGSHTL | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 558 | SVIIVDKNGRLV | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 559 | VEYHFLSPYVSPK | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 560 | VEYHFLSPYVSPKE | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma | |
| 388 | AEGPAGGFmVV | bazo, leucemia mieloide crónica | |
| 389 | AYYRDAEAY | bazo, leucemia mieloide crónica | |
| 390 | QVNRPPLTMR | bazo, leucemia mieloide crónica | |
| 391 | RHSPVFQVY | bazo, leucemia mieloide crónica | |
| 392 | SLPVPNSAY | bazo, leucemia mieloide crónica | |
| 393 | TLGPPGTAAHY | bazo, leucemia mieloide crónica | |
| 308 | VLYVGSKTK | schwannoma | |
| 309 | KTKEQVTNV | schwannoma | |
| 310 | MPVDPDNEAY | schwannoma | |
| 311 | AEKTKQGVA | schwannoma | |
| 446 | EAFEFVKQR | estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, mama, carcinoma | |
| 447 | NHFEGHYQY | estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, mama, carcinoma | |

Por último, el aspecto más preferido de la presente invención se refiere al uso de los péptidos acordes a la presente invención para el uso–preferentemente combinados– en la inmunoterapia la más preferida contra las enfermedades que aparecen indicadas en la Tabla 6.

Tabla 6: Péptidos más preferidos acordes con la presente invención y enfermedades a tratar

| SEQ Nº: | ID | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|------------|-------------|--|---------------------|
| | | | Tejido y enfermedad |
| 22 | LEVEERTKPV | mama, carcinoma | |
| 23 | RDSPINANLRY | mama, carcinoma | |
| 24 | RPFVIVTA | mama, carcinoma | |
| 25 | RPIINTPMV | mama, carcinoma | |
| 26 | SPTSSRTSSL | mama, carcinoma | |
| 27 | ATSAPLVS | pulmón, carcinoma neuroendocrino (tipo amicrocítico) | |
| 114 | YGNPRTNGM | mama, carcinoma | |
| 102 | FSITKSVEL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas | |

(continuación)

| SEQ Nº: | ID | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|------------|----|----------------------|--|
| 103 | | GQTKNDLVV | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 104 | | LSQEVCRD | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 105 | | RDIQSPEQI | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 106 | | REDNSSNSL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 107 | | TEHQEPGL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 108 | | TKNDLVVSL | linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 977 | | AGREINLVDAHLKSE | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 978 | | AGREINLVDAHLKSEQT | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 979 | | GREINLVDAHLKSE | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 980 | | KPGIVYASLNHSVIG | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 981 | | NKPGIVYASLNHSVIG | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 982 | | TTLYVTDVKSASERPS | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 220 | | RIHTGEKPYK | colon o recto, glándula tiroides, hiperplasia nodular |
| 53 | | APGSVLPRAL | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 54 | | DIKEHPLL | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 55 | | DSAGPQDAR | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 56 | | FQYAKESYI | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 57 | | KVLSWPFLM | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 58 | | LENDQSLSF | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 59 | | SPSRQPQV | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 60 | | SRHQSFDTK | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 61 | | SSHNASHTKL | ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin |
| 1003 | | DNQYAVLENQKSSH | pleura, mesotelioma maligno |
| 1004 | | GPPEIYSDTQFPS | pleura, mesotelioma maligno |
| 1005 | | GPPEIYSDTQFPQLQ | pleura, mesotelioma maligno |
| 1006 | | TPQGPPEIYSDTQFPS | pleura, mesotelioma maligno |
| 1007 | | TPQGPPEIYSDTQFPQLQ | pleura, mesotelioma maligno |
| 1008 | | TPQGPPEIYSDTQFPQLQST | pleura, mesotelioma maligno |
| 661 | | EYVSLYHQPAAM | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 662 | | IKAЕYKGRVTLKQYPR | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 663 | | LNVHSEYEPSWEEQP | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 664 | | LPYLFQMPAYASSS | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 665 | | LPYLFQMPAYASSSK | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 666 | | NFIKAEYKGRVT | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 667 | | TNFIFIKAЕYKGRVT | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 668 | | TTNFIFIKAЕYKGRVT | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 669 | | VTLNVHSEYEPSWEEQP | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 670 | | YPRKNFLVEVTQLTESDS | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 671 | | YPRKNFLVEVTQLTESDSS | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 780 | | DNGHLYREDQTSPAPG | riñón, angiomiolipoma |
| 781 | | DNGHLYREDQTSPAPGLR | riñón, angiomiolipoma |
| 782 | | EVQVFAPANALPARSE | riñón, angiomiolipoma |
| 783 | | GHLYREDQTSPAPG | riñón, angiomiolipoma |
| 784 | | LPARSEAAAVQPVIG | riñón, angiomiolipoma |
| 785 | | NGHLYREDQTSPAPG | riñón, angiomiolipoma |
| 786 | | NGHLYREDQTSPAPGL | riñón, angiomiolipoma |
| 787 | | NGHLYREDQTSPAPGLR | riñón, angiomiolipoma |
| 788 | | VFAPANALPARSEAA | riñón, angiomiolipoma |
| 789 | | VQVFAPANALPARSE | riñón, angiomiolipoma |
| 222 | | QSTQRSLAL | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 223 | | RDLQMNQALRF | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 224 | | RELESQHLV | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 225 | | SEAEKLTLV | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 12 | | KIADGLAR | hígado, carcinoma hepatocelular |
| 812 | | DGSYRIFSKGASE | colon o recto |
| 813 | | GSYRIFSKGASE | colon o recto |
| 814 | | SDGSYRIFSKGASE | colon o recto |
| 815 | | SVKKMMKDNNLVRH | colon o recto, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 816 | | VKKMMKDNNLVRH | colon o recto, hígado, carcinoma hepatocelular |
| 743 | | AIVQAVSAHRHR | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 744 | | ARNFERNKAIKVII | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 745 | | ARNFERNKAIKVIIA | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |

(continuación)

| SEQ Nº: | ID | Secuencia | Tejido y enfermedad |
|------------|----|-------------------|---|
| 746 | | NFERNKAIKVII | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 747 | | NFERNKAIKVIIA | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 748 | | VAIVQAVSAHRH | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 749 | | VAIVQAVSAHRHR | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 750 | | VAIVQAVSAHRHRA | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 751 | | VAIVQAVSAHRHRAR | linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos |
| 818 | | VDKVLERDQKLSE | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 819 | | VDKVLERDQKLSELD | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 820 | | VDKVLERDQKLSELDD | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 821 | | VDKVLERDQKLSELDDR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 822 | | VLERDQKLSELDDR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 833 | | VDKVLERDQKLSE | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 834 | | VDKVLERDQKLSELD | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 835 | | VDKVLERDQKLSELDD | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 836 | | VDKVLERDQKLSELDDR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 837 | | VLERDQKLSELDDR | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico |
| 908 | | DVGMFVALTKLGQPD | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 909 | | VGmFVALTKLGQPD | cuello uterino, carcinoma escamoso |
| 218 | | GDYGRAFNLL | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 219 | | TRHKIVHTK | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 221 | | KAFNWFSTL | ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas |
| 541 | | RPKSNIVL | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 542 | | RPKSNIVLL | linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes |
| 752 | | EEVITLIRSNQQLE | páncreas, adenocarcinoma |
| 753 | | EEVITLIRSNQQLEN | páncreas, adenocarcinoma |
| 754 | | IPADTFAALKNPNAHL | páncreas, adenocarcinoma |
| 755 | | LKQLLSDKQQKRQSG | páncreas, adenocarcinoma |
| 756 | | LKQLLSDKQQKRQSGQ | páncreas, adenocarcinoma |
| 71 | | HLKSIPVSL | próstata, adenocarcinoma |
| 72 | | KVWYNVENW | próstata, adenocarcinoma |
| 73 | | LPAYRAQLL | próstata, adenocarcinoma |
| 74 | | LSEQTSVPL | próstata, adenocarcinoma |
| 75 | | SLNQWLVSF | próstata, adenocarcinoma |
| 76 | | SMTSLAQKI | próstata, adenocarcinoma |
| 77 | | SSSGLHPPK | próstata, adenocarcinoma |
| 527 | | DEKQQHIVY | sarcoma sinovial |
| 528 | | DEVYQVTVY | sarcoma sinovial |
| 529 | | GEISEKAKL | sarcoma sinovial |
| 530 | | YTMKEVLFY | sarcoma sinovial |
| 165 | | ELNKLLEEI | ovario, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 166 | | IPFSNPRVL | ovario, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 167 | | LLDEGAKLLY | ovario, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 168 | | SPADAHRNL | ovario, adenocarcinoma, tipo endometriode |
| 96 | | APLQRSQL | riñón, carcinoma renal, tipo de células claras |
| 97 | | DEVHQDTY | riñón, carcinoma renal, tipo de células claras |
| 98 | | LPHSATVTL | riñón, carcinoma renal, tipo de células claras |
| 278 | | ATNGDLASR | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 279 | | GLHAEVTGVGY | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 280 | | HVSSTSSSF | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 281 | | LQADLQNGL | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 282 | | SELPVSEVA | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 283 | | SQTKSVFEI | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 284 | | THIFTSDFGL | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 285 | | VIYFPPLQK | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 286 | | YPFSSEQKW | próstata, hiperplasia nodular benigna |
| 973 | | ADDLEGAEFLPL | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 974 | | ADDLEGAEFLPLR | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 975 | | ADDLEGAEFLPLRE | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 976 | | GADDLEGAEFLPLR | bazo, leucemia mieloide crónica |
| 141 | | AETTDNVFTL | glándula tiroides, adenoma folicular |

(continuación)

| SEQ Nº: | ID | Secuencia | Tejido y enfermedad | | | | |
|------------|--------------------|-----------|--|--|--|--|--|
| 142 | SEYQRFAVM | | glándula tiroides, adenoma folicular | | | | |
| 143 | TFGERVVAF | | glándula tiroides, adenoma folicular | | | | |
| 144 | NENLVERF | | colon, adenocarcinoma, tipo mucinoso | | | | |
| 845 | GIRVAPVPLYNS | | hígado, carcinoma hepatocelular | | | | |
| 846 | GIRVAPVPLYNSFH | | hígado, carcinoma hepatocelular | | | | |
| 847 | NPNGIRVAPVPLYNSFH | | hígado, carcinoma hepatocelular | | | | |
| 478 | AAVPVIISR | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico | | | | |
| 479 | EEIGKVAAA | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico | | | | |
| 480 | FLKDLVAVS | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico | | | | |
| 481 | VIISRALEL | | ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico | | | | |
| 420 | QIDYKTFLV | | leiomirosarcoma | | | | |
| 421 | VEDPTIVRI | | leiomirosarcoma | | | | |
| 543 | GEPLSYTRFSLARQ | | pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 544 | GEPLSYTRFSLARQVD | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 545 | GEPLSYTRFSLARQVDG | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 546 | GGEPLSYTRFSLARQVD | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 547 | GGEPLSYTRFSLARQVDG | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 548 | NPGGYVAYSKAATVTG | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 549 | NPGGYVAYSKAATVTGK | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 550 | NPGGYVAYSKAATVTGKL | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 551 | NSVIIVDKNRGL | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 552 | NSVIIVDKNRGLV | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 553 | NSVIIVDKNRGLVY | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 554 | RVEYHFLSPYVSPK | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 555 | RVEYHFLSPYVSPKE | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 556 | RVEYHFLSPYVSPKESPF | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 557 | SPFRHVFWGSGSHTL | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 558 | SVIIVDKNGRLV | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 559 | VEYHFLSPYVSPK | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |
| 560 | VEYHFLSPYVSPKE | | adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, | | | | |

La presente invención se refiere, además, a los péptidos según la presente invención que tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humana (MHC) de clase I.

5 La presente invención se refiere, además, a los péptidos acordes con la presente invención, en que dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.

La presente invención se refiere, además, a una proteína de fusión que comprende (a) una secuencia de aminoácidos consistente en la SEQ ID N.º 167; y (b) los aminoácidos N-terminales 1 a 80 de la cadena invariable asociada al antígeno HLA-DR (ii).

10 La presente invención se refiere además a un ácido nucleico, que codifica los péptidos acordes con la presente invención.

La presente invención se refiere además al ácido nucleico acorde con la presente invención que es ADN, ADNc, APN, ARN o combinaciones de los anteriores.

La presente invención se refiere, además, a un vector de expresión que expresa y/o presenta un ácido nucleico conforme a la presente invención.

5 La presente invención se refiere, además, Un anticuerpo que se une específicamente a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que está formando un complejo con el péptido acorde acorde con la SEQ ID N.^o 167, y métodos para sintetizarlos.

La presente invención se refiere, además, a un receptor de linfocito T que se une a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que está formando un complejo con el péptido acorde acorde con la SEQ ID N.^o 167, y métodos para sintetizarlos.

10 La presente invención se refiere, además, a una célula hospedadora que contiene un ácido nucleico acorde con la presente invención o un vector de expresión tal y como se ha descrito antes.

La presente invención se refiere, además, a una célula hospedadora acorde con la presente invención que es una célula presentadora de antígeno.

15 La presente invención se refiere, además, a la célula hospedadora acorde con la presente invención en que la célula presentadora de antígeno es una célula dendrítica.

La presente invención se refiere, además, a un método para producir un péptido acorde con la presente invención que comprende el cultivo de la célula hospedadora acorde con la presente invención y el aislamiento del péptido de la célula hospedadora o de su medio de cultivo.

20 La presente invención se refiere, además, a un método *in vitro* para producir linfocitos T citotóxicos (CTL) activados, el cual comprende la puesta en contacto en condiciones *in vitro* de CTL con moléculas MHC de clase I humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno durante un periodo de tiempo suficiente para activar dichos CTL de una manera específica de antígeno, siendo dicho antígeno un péptido conforme a la presente invención.

25 La presente invención se refiere, además, al método acorde con la presente invención en que el antígeno es cargado en moléculas de MHC de clase I expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno mediante la puesta en contacto de una cantidad de antígeno suficiente con la célula presentadora de antígeno.

La presente invención se refiere, además, al método acorde con la presente invención, en que la célula presentadora de antígeno comprende un vector de expresión que expresa dicho péptido que contiene la SEQ ID N.^o 167.

30 La presente invención se refiere, además, a linfocitos T citotóxicos (CTL) activados, producidos con el método acorde con la presente invención, que reconocen selectivamente una células que expresa de forma aberrante un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos conforme a la presente invención.

35 La presente invención da a conocer, además, un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresan de forma aberrante un polipéptido que comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos conformes a la presente invención, comprendiendo el método de administración al paciente un número eficaz de linfocitos T citotóxicos (CTL) conforme a la presente invención.

40 La presente invención da a conocer, además, el uso como medicamento o en el proceso de fabricación de un medicamento de cualquiera de los péptidos descritos, de un ácido nucleico conforme a la presente invención, de un vector de expresión conforme a la presente invención, de una célula conforme a la presente invención, o de un linfocito T citotóxico activado conforme a la presente invención.

La presente invención se refiere, además, a un uso conforme a la presente invención en el que dicho medicamento es una vacuna.

La presente invención se refiere, además, a un uso conforme a la presente invención en el que el medicamento es activo contra el cáncer.

45 La presente invención se refiere, además, a un uso conforme a la presente invención en el que dichas células cancerosas son células de neoplasias malignas hematológicas, como la LLC o la LMA.

La presente invención da a conocer, además, proteínas marcadoras y biomarcadores concretos basados en los péptidos conformes a la presente invención que pueden ser utilizados para el diagnóstico y/o el pronóstico de neoplasias malignas hematológicas, en particular de células de la leucemia linfoide crónica (LLC).

50 Además, la presente invención da a conocer el uso de estas nuevas dianas para el tratamiento del cáncer.

Además, la presente invención da a conocer un método para producir una vacuna contra el cáncer personalizada a medida de cada paciente por medio de una base de datos («archivo») de péptidos asociados a tumores preseleccionados.

5 La estimulación de una respuesta inmunitaria depende de la presencia de antígenos que sean reconocidos como extraños por el sistema inmunitario del hospedador. El descubrimiento de la existencia de antígenos asociados a tumores ha suscitado la posibilidad de utilizar el sistema inmunitario del hospedador para intervenir sobre el crecimiento de los tumores. Actualmente se están explorando diversos mecanismos para aprovechar las defensas humorales y celulares del sistema inmunitario en la inmunoterapia contra el cáncer.

10 Ciertos elementos de la respuesta inmunitaria celular son capaces de reconocer específicamente y destruir las células tumorales. El aislamiento de linfocitos T citotóxicos (CTL) entre las células infiltradas en los tumores o en la sangre periférica hace pensar en que tales células desempeñan un papel importante en las defensas inmunitarias naturales contra el cáncer. Los linfocitos T CD8-positivos en particular, que reconocen las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) portadoras de péptidos que suelen tener de 8 a 10 residuos de aminoácidos derivados de proteínas o de productos ribosómicos defectuosos (DRIPS) localizados en el citosol, desempeñan un importante papel en dicha respuesta. Las moléculas MHC del ser humano también se denominan antígenos leucocitarios humanos (HLA).

15 Existen dos clases de moléculas MHC: moléculas del MHC de clase I, que se encuentran en la mayoría de células nucleadas. Las moléculas MHC están compuestas por una cadena pesada alfa y beta-2-microglobulina (receptores MHC de clase I) o por una cadena alfa y una cadena beta (receptores MHC de clase II). La conformación tridimensional da como resultado una hendidura de unión que interviene en la interacción no covalente con los péptidos. Las moléculas MHC de clase I presentan péptidos procedentes de la proteólisis de proteínas endógenas, DRIP y péptidos grandes. Las moléculas MHC de clase II, presentes mayoritariamente en las células presentadoras de antígeno (APC) especializadas, presentan predominantemente péptidos de proteínas exógenas o transmembrana que son captadas por las APC mediante endocitosis y después procesadas por las mismas. Los complejos constituidos por péptidos y moléculas MHC de clase I son reconocidos por los linfocitos T CD8-positivos portadores del receptor de linfocito T (TCR) adecuado, mientras que los complejos formados por péptidos y moléculas MHC de clase II son reconocidos por los linfocitos T cooperadores CD4-positivos portadores del TCR apropiado. Es bien sabido que el TCR, el péptido y el MHC están presentes en una relación estequiométrica de 1:1:1.

20 30 Los linfocitos T cooperadores CD4-positivos desempeñan un papel importante en la inducción y en el mantenimiento de respuestas eficaces por parte de los linfocitos T citotóxicos CD8-positivos. La identificación de epítopos derivados de antígenos asociados a tumor (TAA) que sean reconocidos por los linfocitos T CD4-positivos reviste suma importancia para el desarrollo de medicamentos que estimulen una respuesta inmunitaria antitumoral (Gnjatic S, et al. Survey of naturally occurring CD4+ T cell responses against NY-ESO-1 in cancer patients: correlation with antibody responses. Proc Natl Acad Sci USA. 2003 Jul 22;100(15):8862-7). Los linfocitos T cooperadores generan en el seno 35 del tumor un entorno de citocinas que es propicio para los CTL (Mortara L, et al. CIITA-induced MHC class II expression in mammary adenocarcinoma leads to a Th1 polarization of the tumor microenvironment, tumor rejection, and specific antitumor memory. Clin Cancer Res. 2006 Jun 1;12(11 Pt 1):3435-43) y que atrae a las células efectoras, como por ejemplo los propios CTL, células NK, macrófagos o granulocitos (Hwang ML, et al. Cognate memory CD4+ T cells generated with dendritic cell priming influence the expansion, trafficking, and differentiation of secondary CD8+ T cells and enhance tumor control. J Immunol. 2007 Nov 1;179(9):5829-38).

40 En ausencia de inflamación, la expresión de las moléculas MHC de clase II se circunscribe principalmente a las células del sistema inmunitario, en concreto a las células presentadoras de antígeno (APC) especializadas, como por ejemplo monocitos, células derivadas de monocitos, macrófagos y células dendríticas. En pacientes con cáncer se ha descubierto con sorpresa que las células tumorales expresan moléculas MHC de clase II (Dengjel J, et al. Unexpected abundance of HLA class II presented peptides in primary renal cell carcinomas. Clin Cancer Res. 2006 Jul 15;12(14 Pt 1):4163-70).

45 En modelos de mamífero como el ratón se ha demostrado que los linfocitos T CD4-positivos pueden inhibir la manifestación de los tumores sin el concurso de las células efectoras CTL (los linfocitos T CD8-positivos) a través de la inhibición de la angiogénesis mediante la secreción de interferón gamma (IFN- γ).

50 Además se ha demostrado que los linfocitos T CD4-positivos pueden contrarrestar la progresión tumoral mediante la inducción de respuestas de anticuerpos al reconocer péptidos de antígenos asociados a tumor presentados por moléculas HLA de clase II.

A diferencia de lo que sucede con los péptidos asociados a tumor reconocidos por moléculas HLA de clase I, hasta la fecha el número descrito de ligandos de clase II derivados de antígenos asociados a tumor (TAA) es pequeño.

55 Dado que la expresión constitutiva de las moléculas HLA de clase II suele ser exclusiva de las células del sistema inmunitario, la posibilidad de aislar péptidos de clase II directamente de tumores primarios no se consideraba factible. Pero Dengjel et al. descubrieron varios epítopos de MHC de clase II en tumores (WO 2007/028574, EP 1 760 088 B1; (Dengjel et al., 2006).

Los antígenos que son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos específicos del tumor, esto es, los epítopos, pueden ser moléculas derivadas de todo tipo de proteínas, tales como enzimas, receptores, factores de transcripción, etc. que son expresados y que, en comparación con células inalteradas del mismo origen, están regulados al alza en las células del tumor correspondiente.

- 5 Dado que ambos tipos de respuesta, la dependiente de CD8 y la de CD4, contribuyen conjunta y sinérgicamente al efecto antitumoral, la identificación y caracterización de los antígenos asociados a tumor reconocidos por los CTL CD8+ (ligando: moléculas MHC de clase I + epítopo peptídico) o por los linfocitos T cooperadores CD4 positivos (ligando: moléculas MHC de clase II + epítopo peptídico) es importante para el desarrollo de vacunas antitumorales.
- 10 Las variantes de longitud son, en general, péptidos alargados por los extremos N- y/o C-terminal (entre 1 y 5, preferiblemente 1 a 10 aminoácidos) o acortados por los extremos N- y/o C-terminales (entre 1 y 5 aminoácidos), que pueden unirse a MHC y desencadenar una respuesta inmunitaria celular como se describe en la presente memoria.
- 15 Para desencadenar la respuesta inmunitaria celular el péptido ha de unirse a una molécula de MHC. Este proceso depende del alelo de la molécula MHC y de los polimorfismos específicos de la secuencia de aminoácidos del péptido. Los péptidos que se unen a las MHC de clase I suelen tener una longitud de 8 a 12 residuos de aminoácidos y suelen 20 contener dos residuos conservados («anclaje») en su secuencia que interactúan con la hendidura de unión correspondiente de la molécula de MHC. De este modo cada alelo MHC posee un «motivo de unión» que determina qué péptidos se pueden unir específicamente a la hendidura de unión.
- En la reacción inmunitaria dependiente de las MHC de clase I, los péptidos no solo tienen que ser capaces de unirse a ciertas moléculas MHC de clase I expresadas por las células tumorales, también tienen que ser reconocidos por 25 linfocitos T portadores de receptores TCR específicos.
- Los antígenos que son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos específicos del tumor, esto es, los epítopos, pueden ser moléculas derivadas de todo tipo de proteínas, tales como enzimas, receptores, factores de transcripción, etc. que son expresados y que, en comparación con células inalteradas del mismo origen, están regulados al alza en las células del tumor correspondiente.
- 25 La clasificación actual de los antígenos asociados a tumores comprende los siguientes grupos principales:
- a) Antígenos cáncer-testículo: Los primeros antígenos asociados a tumores (TAA) descubiertos que pueden ser reconocidos por linfocitos T pertenecen a esta clase, que inicialmente se denominó antígenos cáncer-testículo (CT) porque sus miembros se expresan en tumores humanos histológicamente diferentes y en los tejidos normales solo se encuentran en los espermatocitos/espermatogonias del testículo y ocasionalmente en la placenta. Como las células del testículo no expresan moléculas HLA de clase I y II, estos antígenos no pueden ser reconocidos por los linfocitos T de los tejidos normales y por tanto se consideran como específicos de tumor desde el punto de vista inmunológico. Ejemplos conocidos de antígenos CT son los miembros de la familia MAGE y el NY-ESO-1.
 - b) Antígenos de diferenciación: Estos TAA están presentes tanto en los tumores como en el tejido normal del que deriva el tumor; la mayoría se encuentran en melanomas y en melanocitos normales. Muchas de esas proteínas relacionadas con el linaje melanocítico participan en la biosíntesis de la melanina y no son específicas de tumor, lo que no impide que sean muy utilizadas en la inmunoterapia contra el cáncer. Algunos ejemplos son la tirosinasa y Melan-A/MART-1 en el melanoma y el PSA en el cáncer de próstata.
 - c) TAA sobreexpresados: Se han detectado genes que codifican TAA de amplia expresión en tumores histológicamente distintos y en numerosos tejidos normales, en general con niveles de expresión más bajos. Es posible que muchos de los epítopos procesados y posiblemente presentados por los tejidos normales lo sean por debajo del límite necesario para ser reconocidos por los linfocitos T, pero que la sobreexpresión por parte de las células tumorales rompa la tolerancia vigente hasta ese momento y desencadene la respuesta antitumoral. Ejemplos destacados de esta clase de TAA son Her-2/neu, survivina, telomerasa o WT1.
 - d) Antígenos específicos de tumor: Estos TAA únicos son fruto de mutaciones de genes normales (como β -catenina, CDK4, etc.) Algunos de esos cambios moleculares están relacionados con la transformación neoplásica y/o su progresión. Los antígenos específicos de tumor generalmente son capaces de inducir potentes respuestas inmunitarias sin riesgo de reacciones autoinmunitarias contra los tejidos normales. Por otro lado, casi siempre estos TAA solo son relevantes para el mismo tumor exacto en el que fueron identificados y normalmente no se encuentran en muchos otros tumores de su tipo.
 - e) TAA resultantes de modificaciones postraduccionales anormales: Estos TAA pueden surgir a partir de proteínas que no son específicas ni se sobreexpresan en los tumores, pese a lo cual aparecen asociados a tumores por procesos postraduccionales que se activan principalmente en los tumores. Ejemplos de este tipo surgen a raíz de patrones de glucosilación alterados que generan epítopos nuevos en tumores como sucede con MUC1 o de fenómenos como el ayuste de proteínas durante la degradación que en algunos casos pueden ser específicos de tumor.
 - f) Proteínas de oncovirus: Estos TAA son proteínas virales que podrían desempeñar un papel crítico en el proceso oncogénico y que, como extrañas a causa de su origen no humano, pueden desencadenar una respuesta de los linfocitos T. Ejemplos de tales proteínas son las proteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano de tipo 16, que se expresan en el carcinoma de cuello uterino.

Para que las proteínas sean reconocidas por los linfocitos T citotóxicos como antígenos específicos o asociados a tumor y puedan ser empleadas como tratamiento, deben cumplir ciertos requisitos. El antígeno ha de expresarse principalmente en células tumorales y no en tejidos normales sanos, o de no ser así, ha de hacerlo en cantidades comparativamente pequeñas; en otra forma de realización preferida el péptido debe ser presentado en exceso por células tumorales en comparación con los tejidos normales sanos. Y no sólo es conveniente que el antígeno de interés esté presente únicamente en un tipo de tumor, sino que lo esté también en altas concentraciones (número de copias del péptido por célula). Los antígenos específicos de tumor y asociados a tumor proceden a menudo de proteínas que intervienen directamente en la transformación de una célula normal en una tumoral a causa de su función, por ejemplo porque intervienen en el control del ciclo celular o en la supresión de la apoptosis. Además, también las dianas ulteriores de las proteínas que son las causantes directas de la transformación pueden estar reguladas al alza y, por tanto, estar asociadas indirectamente al tumor. Tales antígenos asociados indirectamente a los tumores también pueden ser las dianas para una estrategia de vacunación (Singh-Jasuja et al., 2004). En ambos casos es esencial que la secuencia de aminoácidos del antígeno contenga epítopos, puesto que el péptido («péptido inmunogénico») derivado de un antígeno asociado a tumor debe desencadenar una respuesta de los linfocitos T en condiciones *in vitro* o *in vivo*.

Básicamente, cualquier péptido capaz de unirse a una molécula de MHC puede actuar como un epítopo de linfocito T. Un requisito para la inducción de una respuesta de linfocitos T *in vitro* o *in vivo* es la presencia de un linfocito T dotado del correspondiente TCR y la ausencia de tolerancia inmunitaria hacia ese epítopo en particular.

Por consiguiente, los TAA son el punto de partida para el desarrollo de una vacuna antitumoral. Los métodos para identificar y caracterizar los TAA están basados en el uso de CTL que pueden aislarse de pacientes o de individuos sanos, o en la generación de perfiles de transcripción diferenciales o patrones de expresión peptídica diferenciales entre los tumores y los tejidos normales.

No obstante, la identificación de genes sobreexpresados o expresados selectivamente en tejidos tumorales o en estirpes de células tumorales humanas no aporta información precisa acerca del uso de los antígenos transcritos de esos genes en la inmunoterapia. Ello se explica porque solo una subpoblación individual de epítopos de esos antígenos resulta adecuada para aplicaciones de ese tipo, puesto que ha de haber un linfocito T con el TCR correspondiente y la inmunotolerancia hacia ese epítopo concreto ha de ser mínima o nula. Por tanto, en una forma de realización muy preferida de la invención es importante seleccionar únicamente aquellos péptidos que sean presentados en exceso o de forma selectiva contra los cuales se encuentre un linfocito T funcional y/o proliferativo. Un linfocito T funcional se define como un linfocito T que tras la estimulación con un antígeno específico puede sufrir una expansión clonal y ser capaz de ejecutar funciones efectoras («linfocito T efector»).

En el caso de los TCR y de los anticuerpos conformes a la invención la inmunogenicidad de los péptidos subyacentes es secundaria. En los TCR y en los anticuerpos de la invención la presentación es el factor determinante.

Los linfocitos T cooperadores desempeñan un papel importante en la coordinación de la función efectora de los CTL en la inmunidad antitumoral. Los epítopos reconocidos por los linfocitos T cooperadores que desencadenan una respuesta de los linfocitos T cooperadores del tipo T_{H1} apoyan las funciones efectoras de los linfocitos T citotóxicos CD8+, que incluyen funciones citotóxicas dirigidas contra las células tumorales que muestran en su superficie complejos de MHC/péptido asociado a tumor. De esta forma, los epítopos de los péptidos asociados a tumores que son reconocidos por los linfocitos T cooperadores, solos o en combinación con otros péptidos asociados a tumores, pueden servir como principios activos farmacéuticos en composiciones vacunales destinadas a estimular respuestas inmunitarias antitumorales.

Los inventores descubrieron una nueva categoría de antígenos asociados a tumor derivados del ligandoma (LiTAA), que fueron detectados con frecuencia y de forma exclusiva en pacientes con LLC. El reconocimiento inmunitario específico de los correspondientes ligandos HLA (LiTAP) se observó exclusivamente en pacientes con LLC, y mostró una notable correlación directa con la frecuencia de la presentación restringida al HLA. Además, un análisis retrospectivo de la supervivencia de 33 pacientes con LLC indicó la asociación potencial entre las respuestas inmunitarias específicas de LiTAP con la mejora de la supervivencia global en tales pacientes.

En la siguiente descripción de las proteínas de los péptidos conformes a la invención se dan a conocer diversos usos contra otros tipos de cáncer.

50 Descripción detallada de la invención

En la presente memoria todos los términos corresponden a la definición indicada a continuación, salvo en los casos en que se indique otra cosa.

El término «péptido» designa aquí una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí típicamente mediante enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. Los péptidos tienen preferiblemente 9 aminoácidos de longitud, pero pueden tener solo 8 aminoácidos de longitud, pero también hasta 10, 11, 12, 13 o 14, y en el caso de los péptidos de MHC de clase II pueden tener 15, 16, 17, 18, 19 o 20 aminoácidos de longitud.

Además, el término «péptido» incluye sales de una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí típicamente por enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. Preferentemente las sales son sales farmacéuticamente aceptables de los péptidos, como por ejemplo, sales de cloruro o acetato (trifluoroacetato).

5 El término «péptido» incluye «oligopéptido». El término «oligopéptido» designa aquí una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí típicamente mediante enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. La longitud del oligopéptido no es crucial en la invención, siempre que se mantenga el epítopo o epítulos adecuados. Los oligopéptidos suelen tener una longitud inferior a unos 30 aminoácidos y mayor de 15, aproximadamente.

10 El término «los péptidos de la presente invención» incluirá los péptidos de los que consiste o comprende un péptido tal y como se ha definido antes según la SEQ ID N.º167.

El término «polipéptido» designa una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí típicamente por enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. La longitud del polipéptido no es crucial en la invención, siempre que se mantengan los epítulos adecuados. En contraste con los términos «péptido» y «oligopéptido», el término «polipéptido» se refiere a las moléculas de más de unos 30 residuos de aminoácidos de longitud.

20 Un péptido, oligopéptido, proteína o polinucleótido que codifica dicha molécula es «inmunogénico» (y, por lo tanto, un «inmunógeno» en la presente invención), si es capaz de inducir una respuesta inmunitaria. En el caso de la presente invención, la inmunogenicidad se define más específicamente como la capacidad para desatar una respuesta por parte de los linfocitos T. Por lo tanto, un inmunógeno sería una molécula que es capaz de inducir una respuesta inmunitaria y, en el caso de la presente invención, una molécula capaz de inducir una respuesta de los linfocitos T. En otro aspecto, el inmunógeno puede ser el péptido, el complejo del péptido con MHC, el oligopéptido y/o la proteína que es utilizado para generar anticuerpos o TCR específicos contra él.

25 Un «epítopo» de clase I de un linfocito T requiere un péptido corto que esté unido a un receptor MHC de clase I, formando un complejo ternario (cadena alfa de MHC de clase I, beta-2-microglobulina y péptido) que puede ser reconocido por un linfocito T que lleve un receptor de linfocito T que coincida y que se una al complejo MHC/péptido con la afinidad adecuada. Los péptidos que se unen a moléculas MHC de clase I suelen tener una longitud de entre 8 y 14 aminoácidos, y más habitualmente de 9 aminoácidos.

30 En el ser humano hay tres *locus* genéticos diferentes que codifican las moléculas MHC de clase I (las moléculas MHC del ser humano también se denominan antígenos leucocitarios humanos [HLA]): HLA-A, HLA-B y HLA-C. HLA-A*01, HLA-A*02 y HLA-B*07 son ejemplos de distintos alelos MHC de clase I que se pueden expresar a partir de estos *locus*.

35 **Tabla 7:** Frecuencias de expresión F del alelo HLA*A02 y de los serotipos más frecuentes del HLA-DR. Las frecuencias se infieren de las frecuencias haplotípicas G_f en la población norteamericana adaptadas de Mori y cols. empleando la fórmula de Hardy-Weinberg $F=1-(1-G_f)^2$ (Mori M, et al. HLA gene and haplotype frequencies in the North American population: the National Marrow Donor Program Donor Registry. Transplantation. 1997 Oct 15;64(7):1017-27). Las combinaciones de A*02 con determinados alelos HLA-DR podrían ser más o menos abundantes de lo esperado a partir de sus frecuencias aisladas debido al desequilibrio de ligamiento. Para más detalles véase Chanock et al. (S.J. Chanock, et al (2004) HLA-A, -B, -Cw, -DQA1 and DRB1 in an African American population from Bethesda, USA Human Immunology, 65: 1223-1235).

| | Frecuencias de expresión de los serotipos HLA-DR y HLA*02 en subpoblaciones de Norteamérica | | | | |
|-----------|---|----------------|-------------------------------|-------------------|--|
| Alelo HLA | Americanos de raza blanca | Afroamericanos | Americanos de origen asiático | Hispanoamericanos | |
| A*02 | 49,1% | 34,1% | 43,2% | 48,3% | |
| DR1 | 19,4% | 13,2% | 6,8% | 15,3% | |
| DR2 | 28,2% | 29,8% | 33,8% | 21,2% | |
| DR3 | 20,6% | 24,8% | 9,2% | 15,2% | |
| DR4 | 30,7% | 11,1% | 28,6% | 36,8% | |
| DR5 | 23,3% | 31,1% | 30,0% | 20,0% | |
| DR6 | 26,7% | 33,7% | 25,1% | 31,1% | |
| DR7 | 24,8% | 19,2% | 13,4% | 20,2% | |
| DR8 | 5,7% | 12,1% | 12,7% | 18,6% | |
| DR9 | 2,1% | 5,8% | 18,6% | 2,1% | |

40 Por tanto, a efectos terapéuticos y de diagnóstico sería muy deseable contar con un péptido que se uniese, con la afinidad adecuada, a varios receptores HLA de clase II distintos. Un péptido que se une a varias moléculas HLA de clase II distintas recibe el nombre de ligando promiscuo.

En la presente memoria, la referencia a una secuencia de ADN incluye tanto ADN monocatenario como bicatenario. Por lo tanto, la secuencia específica, a menos que el contexto indique otra cosa, se refiere al ADN monocatenario de

dicha secuencia, a la doble cadena formada por dicha secuencia con su complementaria (ADN bicatenario) y a la cadena complementaria de dicha secuencia. El término «región codificante» hace referencia a la porción de un gen que, o bien de forma natural o normal, codifica el producto de expresión de dicho gen en su ambiente genómico natural, por ejemplo, la región que codifica *in vivo* el producto de expresión natural del gen.

- 5 La región codificante puede formar parte de un gen no mutado («normal»), mutado o alterado, o incluso puede provenir de una secuencia de ADN, o gen, sintetizada íntegramente en el laboratorio con métodos bien conocidos para los expertos en la síntesis de ADN.

El término «secuencia nucleotídica» hace referencia a un heteropolímero de desoxirribonucleótidos.

- 10 La secuencia nucleotídica que codifica un péptido, oligopéptido o polipéptido en particular puede ser natural o estar construida de forma sintética. Generalmente, los segmentos de ADN que codifican los péptidos, polipéptidos y proteínas de la presente invención se ensamblan a partir de fragmentos de ADNc y de oligonucleótidos cortos de enlace, o a partir de una serie de oligonucleótidos, con el fin de proporcionar un gen sintético capaz de ser expresado en una unidad transcripcional recombinante que comprenda elementos reguladores derivados de un operón microbiano o vírico.

- 15 Tal y como se utiliza en la presente memoria el término «un nucleótido que codifica un péptido» se refiere a una secuencia de nucleótidos que codifica el péptido y que incluye codones artificiales (sintetizados por el hombre) de inicio y terminación compatibles con el sistema biológico en el que la secuencia va a expresarse.

- 20 El término «producto de expresión» define al polipéptido o a la proteína que es el producto natural de la traducción del gen y cualquier secuencia de ácidos nucleicos que codifiquen los equivalentes resultantes de la degeneración del código genético y, por tanto, que codifican el mismo aminoácido o aminoácidos.

El término «fragmento», cuando se refiere a una secuencia de codificación, define una porción de ADN que no comprende la región codificante entera, cuyo producto de expresión conserva esencialmente la misma actividad o función biológica que el producto de expresión de la región codificante entera.

- 25 El término «segmento de ADN» hace referencia a un polímero de ADN, en forma de un fragmento separado o como componente de un constructo de ADN mayor, que deriva de ADN aislado por lo menos una vez en una forma sustancialmente pura, es decir, exento de materiales endógenos contaminantes y en una cantidad o concentración que permite la identificación, la manipulación y la recuperación del segmento y de sus secuencias nucleotídicas constituyentes mediante métodos bioquímicos estándar como, por ejemplo, mediante un vector de clonación. Dichos segmentos se suministran en forma de un marco de lectura abierto sin interrupciones por secuencias internas no traducidas, o intrones, que suelen estar presentes en los genes eucariotas. Las secuencias de ADN no traducidas pueden estar presentes corriente abajo (*downstream*) desde el marco de lectura abierto, donde no interfieren con la manipulación o la expresión de las regiones codificadoras.

- 35 El término «cebador» define una secuencia corta de ácidos nucleicos que puede aparearse con una cadena de ADN y que proporciona un extremo 3'-OH libre en el que una polimerasa de ADN puede comenzar la síntesis de una cadena de desoxirribonucleótidos.

El término «promotor» define una región de ADN implicada en la unión de la polimerasa de ARN para iniciar la transcripción.

- 40 El término «aislado» define el material que se extrae de su entorno original (por ejemplo, el entorno natural si ocurre de forma natural). Por ejemplo, un polinucleótido o un polipéptido natural presente en un animal vivo no está aislado, pero ese mismo polinucleótido o polipéptido lo estará si es separado de parte o de todos los materiales coexistentes en el sistema natural. Tales polinucleótidos podrán formar parte de un vector y/o tales polinucleótidos o polipéptidos podrán formar parte de una composición, y seguir estando aislados en dicho vector o composición puesto que estos no forman parte de su entorno natural.

- 45 Los polinucleótidos, y los polipéptidos recombinantes o inmunógenos, descritos de acuerdo con la presente invención también pueden presentarse en forma «purificada». El término «purificado» no implica pureza absoluta; más bien, se utiliza como definición relativa y puede incluir preparaciones altamente purificadas o preparaciones tan sólo parcialmente purificadas, tal y como los expertos en la materia entienden dichos términos. Por ejemplo, los clones individuales aislados de una genoteca de ADNc se han purificado de manera convencional hasta obtener una homogeneidad electroforética. Se contempla expresamente la purificación del material de inicio o del material natural hasta, al menos, un orden de magnitud; preferiblemente, dos o tres órdenes de magnitud; y, con mayor preferencia, cuatro o cinco órdenes de magnitud. Además, se contempla expresamente el polipéptido reivindicado que tiene una pureza de, preferiblemente, el 99,999%, o, al menos, del 99,99% o el 99,9%; y, más convenientemente, del 99% por peso o mayor.

- 55 Los productos de expresión de los polipéptidos y los ácidos nucleicos descritos conforme a la presente invención, así como los vectores de expresión que contienen dichos ácidos nucleicos y/o dichos polipéptidos, pueden utilizarse en «forma Enriquecida». Tal y como se usa aquí, el término «enriquecido» significa que la concentración del material es,

al menos, unas 2, 5, 10, 100 o 1000 veces su concentración natural (por ejemplo), más ventajosamente 0,01% por peso, y, preferiblemente, aproximadamente de 0,1% al menos, por peso. También se contemplan preparaciones enriquecidas de alrededor del 0,5%, 1%, 5%, 10% y 20% por peso. Las secuencias, constructos, vectores, clones y otros materiales que comprenden la presente invención pueden utilizarse, según convenga, en su forma enriquecida o aislada.

5 El término «fragmento activo» define un fragmento que genera una respuesta inmunitaria (es decir, que posee actividad inmunógena) cuando se administra –solo u, opcionalmente, con un adyuvante adecuado– a un animal, que puede ser un mamífero como, por ejemplo, un conejo o un ratón, sin excluir a un ser humano; dicha respuesta inmunitaria adopta la forma de estimulación de una respuesta de linfocitos T en el animal receptor como, por ejemplo, el ser humano. De forma alternativa, el «fragmento activo» también se puede usar para inducir una respuesta de linfocitos T *in vitro*.

10 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos «porción», «segmento» y «fragmento», cuando se utilizan en relación a los polipéptidos, hacen referencia a una secuencia continua de residuos, como residuos de aminoácidos, secuencia que es un subconjunto de una secuencia mayor. Por ejemplo, si un polipéptido se somete a un tratamiento 15 con cualquiera de las endopeptidasas habituales, como la tripsina o la quimotripsina, los oligopéptidos resultantes de dicho tratamiento representarán porciones, segmentos o fragmentos del polipéptido inicial. Utilizados en relación con los polinucleótidos, estos términos se refieren a los productos producidos por el tratamiento de dichos polinucleótidos con cualquiera de las endonucleasas.

20 Conforme a la presente invención, el término «identidad porcentual» o «porcentaje de identidad», al referirse a una secuencia, significa que una secuencia se compara con una secuencia reivindicada o descrita después de alinear la secuencia que se va a comparar (la «secuencia comparada») con la secuencia descrita o reivindicada (la «secuencia de referencia»). La identidad porcentual se determina entonces con la siguiente fórmula:

$$\text{Identidad porcentual} = 100 [1 - (C/R)]$$

25 donde C es el número de diferencias entre la secuencia de referencia y la secuencia comparada a lo largo de la alineación entre la secuencia de referencia y la secuencia comparada, donde

- (I) cada base o aminoácido de la secuencia de referencia que no tiene una base o aminoácido alineados en la secuencia comparada y
- (II) cada hueco (*gap*) de la secuencia de referencia y
- (III) cada base o aminoácido alineado de la secuencia de referencia que difiere de una base o aminoácido alineado 30 de la secuencia comparada, constituye una diferencia; y
- (IV) la alineación tiene que comenzar en la posición 1 de las secuencias alineadas;

y R es el número de bases o aminoácidos de la secuencia de referencia a lo largo de la alineación con la secuencia comparada con cualquier hueco creado en la secuencia de referencia, también contabilizado como una base o un aminoácido.

35 Si existe una alineación entre la secuencia comparada y la secuencia de referencia para la que la identidad porcentual, calculada como se ha especificado arriba, es aproximadamente igual o mayor que una identidad porcentual mínima especificada, entonces la secuencia comparada guarda la identidad porcentual mínima especificada con la secuencia de referencia, aunque puedan existir alineaciones en las que la identidad porcentual calculada arriba resulte menor que la identidad porcentual especificada.

40 Los péptidos de la invención se pueden alargar hasta cuatro aminoácidos, es decir, se pueden añadir 1, 2, 3 o 4 aminoácidos en cualquier combinación entre 4:0 y 0:4.

A continuación en la Tabla 8 se exponen combinaciones de las elongaciones conformes a la invención:

| C-terminal | N-terminal |
|------------|-------------------|
| 4 | 0 |
| 3 | 0 o 1 |
| 2 | 0 o 1 o 2 |
| 1 | 0 o 1 o 2 o 3 |
| 0 | 0 o 1 o 2 o 3 o 4 |

| N-terminal | C-terminal |
|------------|-------------------|
| 4 | 0 |
| 3 | 0 o 1 |
| 2 | 0 o 1 o 2 |
| 1 | 0 o 1 o 2 o 3 |
| 0 | 0 o 1 o 2 o 3 o 4 |

Los aminoácidos para la elongación pueden ser los péptidos de la secuencia original de la proteína o cualquier otro aminoácido. La elongación tiene por finalidad mejorar la estabilidad o la solubilidad de los péptidos.

El término «respuesta de linfocitos T» define la proliferación y la activación específicas de las funciones efectoras inducidas por un péptido *in vitro* o *in vivo*. En el caso de los linfocitos T citotóxicos (CTL) restringidos a MHC de clase I, las funciones efectoras pueden consistir en la lisis de células diana presentadoras naturales de péptido o bien sensibilizadas de manera repetida con un péptido o con un precursor del mismo; la secreción de citocinas, preferiblemente de interferón gamma, TNF-alfa o IL-2 inducida por péptido; la secreción de moléculas efectoras, preferiblemente granzimas o perforinas inducidas por péptido; o la desgranulación.

5 Preferiblemente, cuando los CTL específicos para un péptido acorde con la presente invención se prueben contra los péptidos sustituidos, la concentración de péptido a la cual los péptidos sustituidos consiguen la mitad del aumento máximo de la lisis respecto al valor de fondo es como máximo de alrededor de 1 mM, preferiblemente como máximo de alrededor de 1 μ M, más preferiblemente como máximo de alrededor de 1 nM, y aún más preferentemente como máximo de alrededor de 100 pM, y más preferentemente como máximo de alrededor de 10 pM. También se prefiere que el péptido sustituido sea reconocido por los CTL de más de un individuo, de al menos dos, y más preferiblemente 15 de tres individuos.

10 La estimulación de una respuesta inmunitaria depende de la presencia de antígenos que sean reconocidos como extraños por el sistema inmunitario del hospedador. El descubrimiento de la existencia de antígenos asociados a tumores ha suscitado la posibilidad de utilizar el sistema inmunitario del hospedador para intervenir sobre el crecimiento de los tumores. Actualmente se están explorando diversos mecanismos para aprovechar los mecanismos 15 de defensa humorales y celulares del sistema inmunitario en la inmunoterapia contra el cáncer.

20 Ciertos elementos de la respuesta inmunitaria celular son capaces de reconocer específicamente y destruir las células tumorales. El aislamiento de linfocitos T citotóxicos (CTL) entre las células infiltradas en los tumores o en la sangre periférica hace pensar en que tales células desempeñan un papel importante en las defensas inmunitarias naturales contra el cáncer. Los linfocitos T CD8-positivos en particular, que reconocen las moléculas de clase I del complejo 25 mayor de histocompatibilidad (MHC) portadoras de péptidos que suelen tener de 8 a 12 residuos derivados de proteínas o de productos ribosómicos defectuosos (DRIPS) localizados en el citosol, desempeñan un importante papel en esta respuesta. Las moléculas MHC del ser humano también se denominan antígenos leucocitarios humanos (HLA).

30 Las moléculas MHC de clase I, que se encuentran en la mayoría de células nucleadas y presentan péptidos derivados de la escisión proteolítica principalmente de proteínas endógenas, citosólicas o nucleares, DRIPS y péptidos grandes. No obstante, los péptidos derivados de compartimentos endosómicos o de fuentes exógenas también se encuentran con frecuencia ligados a moléculas MHC de clase I. Esta vía no clásica de presentación por la clase I se denomina 35 presentación cruzada en la bibliografía.

40 Dado que ambos tipos de respuesta, la dependiente de CD8 y la de CD4, contribuyen conjunta y sinéricamente al efecto antitumoral, la identificación y caracterización de los antígenos asociados a tumor reconocidos por los CTL CD8-positivos (moléculas de MHC de clase I) o por los CTL CD4-positivos (moléculas de MHC de clase II) es importante para el desarrollo de vacunas antitumorales. Por consiguiente uno de los fines de la presente invención 45 consiste en proveer composiciones de péptidos que contengan péptidos de unión a complejos MHC de cualquiera de las clases.

40 A la luz de los efectos secundarios graves y los gastos que supone el tratamiento contra el cáncer es evidente la urgente necesidad de mejora de los métodos pronósticos y diagnósticos. Así pues, existe la necesidad de descubrir otros factores que puedan servir como biomarcadores para el cáncer en general y la leucemia linfoides crónica (LLC) en particular. Existe igualmente la necesidad de identificar factores que puedan ser utilizados en el tratamiento contra el cáncer en general y contra la LLC en particular.

45 La presente invención proporciona péptidos que son útiles para el tratamiento de cánceres/tumores, preferentemente la LLC, que sobrerepresentan o presentan exclusivamente los péptidos de la invención. Con técnicas de espectrometría de masas se ha demostrado la presentación natural por moléculas HLA de estos péptidos en muestras humanas de LLC.

50 Se ha demostrado que el gen o proteína originarios (también denominados «proteína entera» o «proteína subyacente») de la que derivan los péptidos están altamente sobreexpresados en el tejido enfermo (p. ej. canceroso) en comparación con los tejidos normales. En la presente invención por «tejidos normales» se entiende concretamente

una muestra de sangre extraída a un donante sano y subpoblaciones de células sanguíneas, concretamente de leucocitos (véanse el ejemplo 2 y la figura 2) que demuestra el alto grado de asociación con el tumor de los genes originarios. Además, los péptidos en sí están fuertemente sobrerepresentados en el tejido tumoral –en la presente invención se entiende por «tejido tumoral» una muestra de sangre extraída a un paciente aquejado de LLC y subpoblaciones de células sanguíneas, concretamente de leucocitos, pero no en los tejidos normales (véanse el ejemplo 3 y la figura 3).

Los péptidos de unión a HLA pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario, específicamente por los linfocitos T. Los linfocitos T destruyen las células que presentan el complejo HLA/péptido reconocido, p. ej. células que presentan los péptidos de la presente invención que derivan de sus proteínas subyacentes.

10 Los péptidos dados a conocer han demostrado su capacidad para estimular las respuestas de los linfocitos T y/o están sobrerepresentados y, por tanto, pueden ser utilizados para la producción de anticuerpos y/o TCR, en concreto TCR solubles, conforme a la presente invención (véanse el Ejemplo 4 y la Figura 4). Asimismo, cuando los péptidos están acompañados con el MHC correspondiente pueden ser utilizados para la producción de anticuerpos y/o TCR, en concreto TCR solubles, conforme a la presente invención también. Los métodos pertinentes son conocidos por los expertos y también se pueden hallar en la bibliografía pertinente. Así pues, los péptidos de la presente invención son útiles para generar en un paciente una respuesta inmunitaria con la que destruir células tumorales. La respuesta inmunitaria se puede inducir en el paciente con la administración directa de los péptidos descritos o de sustancias precursoras adecuadas (p. ej. péptidos alargados, proteínas o ácidos nucleicos que codifiquen dichos péptidos), idealmente en combinación con un agente que potencie la inmunogenicidad (un adyuvante). Cabe esperar que la respuesta inmunitaria generada por esa vacunación terapéutica sea muy específica contra las células tumorales porque los tejidos normales no contienen los péptidos diana de la presente invención en un número comparable de copias, lo cual evita el riesgo de reacciones autoinmunitarias perjudiciales contra las células normales del paciente.

25 Una «composición farmacéutica» es una composición apta para la administración a un ser humano en un contexto médico. Preferiblemente, dicha composición farmacéutica es estéril y se fabrica conforme a las directrices de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

30 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender los péptidos en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable (véase también más arriba). Tal y como se utiliza en la presente memoria, «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a un derivado de los péptidos descritos en el que el péptido es modificado para obtener sales ácidas o básicas del agente. Por ejemplo, las sales ácidas se preparan a partir de la base libre (normalmente la forma neutra del fármaco posee un grupo –NH₂ neutro) haciéndola reaccionar con un ácido adecuado. 35 Ácidos adecuados para la preparación de sales ácidas incluyen tanto ácidos orgánicos, p. ej. ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares, como ácidos inorgánicos, como por ejemplo 40 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. A la inversa, la preparación de sales básicas a partir de grupos ácidos que pueden estar presentes en un péptido se preparan empleando una base farmacéuticamente aceptable como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trimetilamina o similares.

45 En una forma de realización especialmente preferida, las composiciones farmacéuticas comprenden los péptidos en forma de sales de ácido acético (acetatos), trifluoroacetatos o ácido clorhídrico (cloruros).

50 Los péptidos de la presente invención pueden usarse para generar y desarrollar anticuerpos específicos contra complejos MHC/péptido. Estos pueden ser utilizados como terapia, dirigiendo toxinas o sustancias radiactivas contra el tejido enfermo. Otra aplicación de estos anticuerpos consistiría en dirigir radionúclidos contra el tejido enfermo en aplicaciones de diagnóstico por la imagen como la TEP. Este uso puede ayudar a detectar metástasis pequeñas o 55 determinar el tamaño y la ubicación precisa de los tejidos enfermos.

Por tanto, existe otro aspecto de la invención que proporciona un método para producir un anticuerpo recombinante que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humana (MHC) de clase I que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA, comprendiendo dicho método: inmunizar un mamífero no humano genéticamente modificado que comprenda células que expresen dicho complejo mayor de histocompatibilidad humana (MHC) de clase I con una forma soluble de una molécula MHC de clase I unida a dicho antígeno restringido a HLA; aislamiento de moléculas de ARNm a partir de células productoras de anticuerpos de dicho mamífero no humano; producción de una fagoteca que contenga moléculas proteicas codificadas por dichas moléculas de ARNm; y aislamiento de al menos un fago de dicha fagoteca, en que al menos ese fago contenga dicho anticuerpo que se une específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humana (MHC) de clase I unido con dicho antígeno restringido a HLA.

Existe otro aspecto más de la invención que proporciona un anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humana (MHC) de clase I que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA, en el que el anticuerpo es preferentemente un anticuerpo policlonal, anticuerpo monoclonal, anticuerpo biespecífico y/o un anticuerpo químérico.

Aún existe otro aspecto más de la invención que se refiere a un método para producir dicho anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA, comprendiendo dicho método: inmunizar un mamífero no humano genéticamente modificado que comprenda células que expresen dicho complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I con una forma soluble de una molécula MHC de clase I unida a dicho antígeno restringido a HLA; aislamiento de moléculas de ARNm a partir de células productoras de anticuerpos de dicho mamífero no humano; producción de una fagoteca que contenga moléculas proteicas codificadas por dichas moléculas de ARNm; y aislamiento de al menos un fago de dicha fagoteca, en que al menos ese fago contenga dicho anticuerpo capaz de unirse específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I unido con dicho antígeno restringido a HLA.

5 Métodos pertinentes para la producción de tales anticuerpos y de complejos mayores de histocompatibilidad de clase I monocatenarios, así como de otras herramientas para la producción estos anticuerpos se revelan en WO 03/068201, WO 2004/084798, WO 01/72768, WO 03/070752, y en Cohen CJ, et al. Recombinant antibodies with MHC-restricted, peptide-specific, T-cell receptor-like specificity: new tools to study antigen presentation and TCR-peptide-MHC interactions. *J Mol Recognit.* 2003 Sep-Oct;16(5):324-32.; Denkberg G, et al. Selective targeting of melanoma and 10 APCs using a recombinant antibody with TCR-like specificity directed toward a melanoma differentiation antigen. *J Immunol.* 2003 Sep 1;171(5):2197-207; y en Cohen CJ, et al. Direct phenotypic analysis of human MHC class I antigen presentation: visualization, quantitation, and in situ detection of human viral epitopes using peptide-specific, MHC-restricted human recombinant antibodies. *J Immunol.* 2003 Apr 15; 170(8):4349-61.

15

Preferiblemente el anticuerpo se une al complejo con una afinidad de unión inferior a 20 nanomolar, preferentemente a 10 nanomolar, lo cual se considera «específico» en el contexto de la presente invención.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para producir un receptor de linfocito T soluble que reconoce un complejo de péptido-MHC específico. Dichos receptores de linfocitos T solubles se pueden generar a partir de clones de linfocitos T específicos, cuya afinidad se puede incrementar por mutagénesis dirigida a las regiones determinantes de complementariedad. Para la selección del receptor de linfocito T se puede utilizar un fagoteca (US 2010/0113300, Liddy N, Bossi G, Adams KJ, Lissina A, Mahon TM, Hassan NJ, et al. Monoclonal TCR-redirected tumor cell killing. *Nat Med* 2012 Jun;18(6):980-987). A fin de estabilizar los receptores de linfocito T en la fagoteca y en caso de uso práctico como fármaco, las cadenas alfa y beta se pueden enlazar por ejemplo mediante enlaces de sulfuro no nativos, otros enlaces covalentes (receptor de linfocito T monocatenario), o mediante dominios de dimerización (véanse Boultier JM, et al. Stable, soluble T-cell receptor molecules for crystallization and therapeutics. *Protein Eng* 2003 Sep;16(9):707-711.; Card KF, et al. A soluble single-chain T-cell receptor IL-2 fusion protein retains MHC-restricted peptide specificity and IL-2 bioactivity. *Cancer Immunol Immunother* 2004 Apr;53(4):345-357; y Willcox BE, et al. Production of soluble alphabeta T-cell receptor heterodimers suitable for biophysical analysis of ligand binding. *Protein Sci* 1999 Nov; 8 (11):2418-2423). El receptor de linfocito T se puede enlazar con toxinas, fármacos, citocinas (véase US 2013/0115191), dominios que recluten células efectoras como un dominio anti-CD3, etc., con el fin de ejecutar funciones particulares en células diana. Asimismo, se puede expresar en linfocitos T destinados a la transferencia a un receptor.

Se puede encontrar más información en WO 2004/033685A1 y WO 2004/074322A1. Se describe una combinación de sTCR en WO 2012/056407A1. Otros métodos de producción se dan a conocer en WO 2013/057586A1.

Además se pueden utilizar para verificar el diagnóstico histopatológico de cáncer basado en una muestra de biopsia.

40 Para seleccionar los péptidos sobrerepresentados se calcula un perfil de presentación que muestra la presentación mediana de la muestra así como la variación de los duplicados. El perfil yuxtapone muestras de la entidad tumoral de interés con muestras de tejido normal de referencia. Cada uno de esos perfiles se puede consolidar después en una puntuación de sobrerepresentación calculando el valor p de un modelo lineal de efectos mixtos (J. Pinheiro, et al. The nlme Package: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. 2007) adjusting for multiple testing by False Discovery Rate (Y. Benjamini and Y. Hochberg. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, Vol.57 (No.1):289-300, 1995).

45

50 Para la identificación y la cuantificación relativa de los ligandos HLA mediante espectrometría de masas se purificaron moléculas HLA de muestras de tejido criogenizadas y se aislaron los péptidos asociados a HLA. Los péptidos aislados se separaron y se identificaron sus secuencias mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas con ionización por nano-electronebulización (nanoESI) en línea. Las secuencias peptídicas resultantes se verificaron comparando el patrón de fragmentación de los TUMAP naturales registrados a partir de muestras de LLC con los patrones de fragmentación de péptidos sintéticos de referencia de secuencia idéntica. Dado que los péptidos se identificaron directamente como ligandos de moléculas HLA de tumores primarios, estos resultados proporcionan pruebas directas del procesamiento y de la presentación natural de los péptidos identificados en el tejido canceroso primario obtenido de pacientes con LLC.

55

60 La plataforma para el descubrimiento de fármacos patentada XPRESIDENT® v2.1 (véase por ejemplo US 2013-0096016, que se incorpora íntegramente a la presente memoria) permite la identificación y la selección de candidatos a vacuna peptídica que están sobrerepresentados en función de la cuantificación relativa de los niveles de péptidos restringidos a HLA en tejidos cancerosos respecto a diversos tejidos y órganos normales. Ello se consiguió mediante el desarrollo de la cuantificación diferencial sin marcaje con los datos adquiridos de CL-EM procesados con una

plataforma de análisis de datos patentada que combina algoritmos para la identificación de secuencias, agrupamiento de espectros, recuento iónico, alineamiento del tiempo de retención, deconvolución del estado de carga y normalización.

- 5 Se calcularon los niveles de presentación incluyendo estimaciones de error para cada péptido y cada muestra. Se identificaron los péptidos presentados exclusivamente en tejido tumoral y los péptidos sobrerepresentados en tejido tumoral respecto a los tejidos y órganos no cancerosos.
- Se purificaron los complejos HLA-péptido presentes en muestras de LLC y se aislaron los péptidos asociados a HLA para después analizarlos con CL-EM (véanse ejemplos). Todos los TUMAP contenidos en la presente solicitud se identificaron con esta estrategia en muestras de LLC primaria para confirmar su presentación en la LLC primaria.
- 10 Todos los TUMAP contenidos en la presente solicitud se identificaron con esta estrategia en muestras de LLC primaria para confirmar su presentación en la LLC primaria.
- Los TUMAP identificados en múltiples tejidos tumorales de LLC y normales se cuantificaron con recuento iónico de los datos de CL-EM sin marcaje. El método supone que las áreas de señal de CL-EM de un péptido están correlacionadas con su abundancia en la muestra. Todas las señales cuantitativas producidas por cada péptido en 15 varios experimentos de CL-EM se normalizaron con medidas de tendencia central, se promediaron por muestra y se combinaron en un diagrama de barras, llamado perfil de presentación. El perfil de presentación combina diversos métodos de análisis como la búsqueda en bases de datos de proteínas, agrupación de espectros, deconvolución del estado de carga (descarga) y alineamiento del tiempo de retención y normalización.
- 20 La presente invención se refiere por tanto a un péptido de entre 10 y 30 aminoácidos de longitud que comprende una secuencia de aminoácidos consistente en la SEQ ID N.^o 167, o una sal farmacéutica aceptable del mismo.
- La presente invención se refiere, además, a los péptidos según la presente invención que tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humana (MHC) de clase I.
- La presente invención se refiere, además, a los péptidos acordes con la presente invención en que el péptido consiste en una secuencia de aminoácidos conforme a la SEQ ID N.^o 167.
- 25 La presente invención se refiere, además, a los péptidos conforme a la presente invención, en que el péptido incluye enlaces no peptídicos.
- La presente invención se refiere, además, a los péptidos conformes a la presente invención, en que el péptido es una proteína de fusión, que comprende (a) una secuencia de aminoácidos consistente en la SEQ ID N.^o 167; y (b) los aminoácidos N-terminales 1 a 80 de la cadena invariable asociada al antígeno HLA-DR (ii).
- 30 La presente invención se refiere, además, a un ácido nucleico, que codifica los péptidos acordes con la presente invención.
- La presente invención se refiere, además, al ácido nucleico acorde con la presente invención que es ADN, ADNc, APN, ARN o combinaciones de los anteriores.
- 35 La presente invención se refiere, además, a un vector de expresión que expresa un ácido nucleico conforme a la invención.
- La presente invención se refiere, además, a una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico acorde con la presente invención o un vector de expresión acorde con la invención.
- La presente invención se refiere, además, a una célula hospedadora acorde con la invención que es una célula presentadora de antígeno.
- 40 La presente invención se refiere, además, a la célula hospedadora acorde con la invención, en que la célula presentadora de antígeno es una célula dendrítica.
- La presente invención se refiere, además, a un método para producir un péptido acorde con la presente invención, método que comprende el cultivo de la célula hospedadora descrita y el aislamiento del péptido de la célula hospedadora o de su medio de cultivo.
- 45 La presente invención se refiere, además, a un método *in vitro* para producir linfocitos T citotóxicos (CTL) activados, comprendiendo el método la puesta en contacto en condiciones *in vitro* de CTL con moléculas MHC de clase I humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno por un tiempo suficiente para activar dichos CTL de una manera específica de antígeno, siendo dicho antígeno cualquier péptido conforme a la invención.
- 50 La presente invención se refiere, además, al método acorde con la presente invención tal y como se describe, en que dicho antígeno es cargado en moléculas de MHC de clase I expresadas en la superficie de una célula presentadora

de antígeno mediante la puesta en contacto de una cantidad suficiente de antígeno con la célula presentadora de antígeno.

La presente invención se refiere, además, al método acorde con la invención, en que la célula presentadora de antígeno comprende un vector de expresión que expresa dicho péptido que contiene la SEQ ID N.^º 167.

5 La presente invención se refiere, además, a los linfocitos T citotóxicos (CTL) activados, producidos con el método acorde con la invención, que reconocen selectivamente una célula que expresa de forma aberrante un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos descrita.

10 La presente invención da a conocer, además, un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresan de forma aberrante un polipéptido que comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos conformes a la presente invención, comprendiendo el método la administración al paciente de un número eficaz de linfocitos T citotóxicos (CTL) conformes a la invención.

La presente invención se refiere, además, a cualquier péptido conforme a la invención, un ácido nucleico conforme a la invención, un vector de expresión conforme a la invención, una célula conforme a la invención, o un linfocito T citotóxico activado conforme a la invención para el uso como medicamento contra el cáncer.

15 La presente invención se refiere, además, a un uso conforme a la presente invención en el que dicho medicamento es una vacuna.

La presente invención se refiere además a un uso conforme a la invención, en que dichas células cancerosas son células de LLC u otras células de tumor no sólido.

20 El término «anticuerpo» o «anticuerpos» se utiliza en la presente memoria en sentido amplio e incluye tanto anticuerpos policlonales como monoclonales. Además de las moléculas de inmunoglobulina intactas o «enteras», el término «anticuerpos» también incluye fragmentos o polímeros de esas moléculas de inmunoglobulina y versiones humanizadas de moléculas de inmunoglobulina, siempre que exhiban cualquiera de las propiedades deseadas (p. ej. la unión específica de un polipéptido marcador de LLC, liberación de una toxina en células de LLC (leucemia) que expresen en un nivel elevado un gen marcador de la LLC, y/o inhibir la actividad de un polipéptido marcador de la LLC) conforme a la invención.

25 Si es posible los anticuerpos de la invención se podrán adquirir de fuentes comerciales. Los anticuerpos de la invención también se pueden fabricar con métodos consabidos. La persona versada en la técnica entiende que para fabricar los anticuerpos de la invención se pueden emplear tanto los polipéptidos marcadores de la LLC enteros como fragmentos de los mismos. El polipéptido necesario para generar un anticuerpo de la invención se puede purificar parcial o completamente de una fuente natural o se puede producir con técnicas de ADN recombinante.

30 Por ejemplo, un ADNc que codifique un péptido acorde con la presente invención, como un péptido acorde con la SEQ ID N.^º 167, o una variante o fragmento de los mismos, se puede expresar en células procariotas (p. ej. bacterias) o eucariotas (p. ej. células de levadura, insecto o mamífero), a partir de la cual se purificará la proteína recombinante con la que se generará una preparación de anticuerpo monoclonal o policlonal que se une específicamente al polipéptido marcador de la LLC utilizado para generar el anticuerpo conforme a la invención.

35 Una persona versada en la técnica sabrá que la generación de dos o más conjuntos diferentes de anticuerpos monoclonales o policlonales maximiza la probabilidad de obtener un anticuerpo dotado de la especificidad y la afinidad necesarias para el uso previsto (p. ej. ELISA, inmunohistoquímica, técnicas de imagen *in vivo*, tratamiento con inmunotoxinas). Los anticuerpos son analizados para buscar la actividad deseada con métodos conocidos, de acuerdo 40 con el fin previsto para los anticuerpos (p. ej. ELISA, inmunohistoquímica, inmunoterapia, etc.; para más detalles sobre la generación y el análisis de anticuerpos, véase por ejemplo, Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988, new 2nd edition 2013). Por ejemplo, los anticuerpos pueden ser analizados con pruebas de ELISA o inmunolectrotransferencia (*Western blot*). Después de la caracterización *in vitro* inicial, los anticuerpos destinados a uso terapéutico o diagnóstico *in vivo* se analizan con 45 métodos de ensayo clínico conocidos.

45 El término «anticuerpo monoclonal» tal y como se utiliza en la presente memoria se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población notablemente homogénea de anticuerpos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por mutaciones posiblemente naturales que pueden estar presentes en pequeño número. Los anticuerpos monoclonales de la presente memoria incluyen específicamente anticuerpos «químéricos» en los que una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie concreta o pertenecientes a una clase o subclase concreta de anticuerpos, mientras que el resto de la cadena o cadenas es idéntica u homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otras especies o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpos, así como a fragmentos de tales anticuerpos, en tanto que exhiban la actividad antagonista deseada (N.^º pat. de EE. UU. 4.816.567).

Los anticuerpos monoclonales de la invención se pueden preparar con métodos basados en hibridomas. En el método del hibridoma, un ratón u otro animal hospedador adecuado es vacunado con un agente inmunizante que estimula a los linfocitos para que produzcan o sean capaces de producir anticuerpos que se unan específicamente al agente inmunizante. Otra alternativa consiste en inmunizar los linfocitos *in vitro*.

5 Los anticuerpos monoclonales también se pueden fabricar con métodos de ADN recombinante, como los descritos en la Pat. de EE. UU. N.º 4.816.567. El ADN que codifica los anticuerpos monoclonales de la invención puede ser fácilmente aislado y secuenciado con procedimientos convencionales (p. ej. con sondas oligonucleotídicas capaces de unirse específicamente a los genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos de ratón).

10 Los métodos *in vitro* también son adecuados para la preparación de anticuerpos monovalentes. La digestión de anticuerpos para producir fragmentos de los mismos, en particular fragmentos Fab, se puede llevar a cabo con técnicas ordinarias conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, la digestión se puede realizar con papaína. Ejemplos de la digestión con papaína aparecen descritos en WO 94/29348 y en la Pat. de EE. UU. N.º 4.342.566. La digestión de anticuerpos con papaína normalmente produce dos fragmentos de unión a antígeno idénticos llamados fragmentos Fab, cada uno dotado de un sitio de unión al antígeno, así como un fragmento residual Fc. El tratamiento con pepsina da como resultado un fragmento aF(ab')₂ y un fragmento pFc'.

15 Los fragmentos de anticuerpo, estén unidos a otras secuencias o no, también pueden incluir inserciones, delecciones, sustituciones y otras modificaciones seleccionadas de regiones particulares o de residuos de aminoácidos específicos, siempre que la actividad de los fragmentos no se vea significativamente alterada o afectada respecto al anticuerpo o el fragmento de anticuerpo intactos. Estas modificaciones pueden ofrecer alguna propiedad adicional, como eliminar o añadir aminoácidos capaces de establecer puentes de sulfuro para aumentar la biolongevidad, alterar las características de secreción, etc. En cualquier caso el fragmento de anticuerpo debe poseer una propiedad bioactiva, como actividad de unión, regulación de unión al dominio de unión, etc. Las regiones activas o funcionales del anticuerpo pueden ser identificadas por mutagénesis de una región específica de la proteína, seguida por la expresión y el análisis del polipéptido expresado. Tales métodos son obvios para toda persona versada en la técnica y pueden incluir la mutagénesis dirigida del ácido nucleico que codifica el fragmento de anticuerpo.

20 Los anticuerpos de la invención también pueden comprender anticuerpos humanizados o anticuerpos humanos. Las formas humanizadas de anticuerpos no humanos (p. ej. de ratón) son inmunoglobulinas químéricas, cadenas de inmunoglobulina o fragmentos químéricos de las mismas (como Fv, Fab, Fab' u otras secuencias de unión a antígeno de los anticuerpos) que contienen una pequeña secuencia derivada de inmunoglobulinas no humanas. Los anticuerpos humanizados incluyen inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en que los residuos de una región determinante de complementariedad (CDR) del receptor son sustituidos por residuos de una CDR de una especie no humana (anticuerpo donante) como ratón, rata o conejo que está dotada de la especificidad, la afinidad y la capacidad deseadas. En algunos casos, los residuos estructurales (FR) del fragmento Fv de la inmunoglobulina humana son sustituidos por residuos no humanos correspondientes. Los anticuerpos humanizados también pueden comprender residuos que no están presentes ni en el anticuerpo receptor ni en el CDR importado o en las secuencias estructurales. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá casi todas de al menos uno, y normalmente de dos dominios variables, en los que todas o casi todas las regiones CDR corresponderán a las de la inmunoglobulina no humana y todas o casi todas las regiones FR serán las de una secuencia consenso de la inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado idealmente también comprenderá al menos una porción de una región constante de la inmunoglobulina (Fc), normalmente de una inmunoglobulina humana.

30 Los métodos para humanizar anticuerpos no humanos son bien conocidos en la técnica. En general, a un anticuerpo humanizado se le introducen uno o varios residuos de aminoácidos de origen no humano. Estos residuos de aminoácidos no humanos con frecuencia son denominados residuos «importados», que normalmente se extraen del dominio variable «importado». La humanización se puede llevar a cabo básicamente sustituyendo la o las secuencias CDR de roedor por las secuencias correspondientes de un anticuerpo humano. Por tanto, tales anticuerpos «humanizados» son anticuerpos químéricos (Pat. EE. UU. N.º 4.816.567), en los que una parte notablemente más pequeña que un dominio variable humano intacto ha sido sustituida por la secuencia correspondiente de una especie no humana. En la práctica, los anticuerpos humanizados normalmente son anticuerpos humanos en los que se han sustituido algunos residuos CDR y posiblemente algunos residuos FR por residuos de sitios análogos de anticuerpos de roedor.

40 Se pueden emplear animales transgénicos (p. ej. ratones) que tras la inmunización sean capaces de producir un repertorio completo de anticuerpos humanos sin producir inmunoglobulinas endógenas. Por ejemplo, se ha descrito que la delección homocigota del gen de la región de unión de la cadena pesada del anticuerpo en ratones químéricos y mutantes germinales provoca la inhibición completa de la producción endógena de anticuerpos. La transferencia de la matriz génica de la inmunoglobulina de la línea germinal humana a dichos ratones mutantes de la línea germinal dará como resultado la producción de anticuerpos humanos tras la exposición al antígeno. También se pueden producir anticuerpos humanos en fagotecas.

50 Los anticuerpos de la invención se administran preferiblemente a un sujeto incorporándolos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Normalmente a la formulación se le añade una cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable para que sea isotónica. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables son

- solución salina, solución Ringer y solución de dextrosa. Es preferible que el pH de la solución oscile aproximadamente entre 5 y 8, y más preferiblemente entre 7 y 7,5 aproximadamente. Otros vehículos incluyen preparaciones de liberación prolongada como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contengan el anticuerpo, en matrices con forma modelada, p. ej. películas, liposomas o micropartículas. Para las personas versadas en la
- 5 técnica será evidente que son preferibles ciertos vehículos dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración y de la concentración del anticuerpo que se va a administrar.
- Los anticuerpos se pueden administrar al sujeto, al paciente o a las células mediante inyección (intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, etc.), o con otros métodos como la infusión que aseguren su liberación efectiva en el torrente sanguíneo. Los anticuerpos también se pueden administrar por vía intratumoral o peritumoral para ejercer un efecto terapéutico a la par sistémico y local. Se prefiere la inyección local o intravenosa.
- 10 Las dosis y pautas de administración más adecuadas se pueden determinar empíricamente; la toma de decisiones a este respecto forma parte de los conocimientos de la materia. Las personas versadas en la materia saben que la dosis de anticuerpos a administrar depende, por ejemplo, del sujeto que va a recibir al anticuerpo, la vía de administración, el tipo concreto de anticuerpo y de otros medicamentos que se le estén administrando. La dosis diaria típica de
- 15 anticuerpo cuando se utiliza solo puede oscilar entre 1 µg/kg y 100 mg/kg de peso corporal o más por día, dependiendo de los susodichos factores. Tras la administración del anticuerpo como tratamiento contra la LLC, su eficacia se puede evaluar de varios modos bien conocidos por el médico especialista.
- 20 Los anticuerpos también se pueden utilizar para ensayos diagnósticos *in vivo*. En general, el anticuerpo se marca con un radionucleótido (como ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^3H , ^{32}P o ^{35}S) de modo que el tumor puede ser localizado con inmunogammagrafía.
- 25 Los anticuerpos para uso diagnóstico pueden ser marcados con sondas adecuadas para posibilitar la detección con diferentes métodos ópticos. Los métodos para la detección de sondas incluyen, entre otros, microscopía de fluorescencia, óptica, confocal y electrónica; resonancia magnética y espectroscopía; radioscopía, tomografía computadorizada y tomografía por emisión de positrones. Las sondas adecuadas incluyen, entre otras, fluoresceína, rodamina, eosina y otros fluoróforos, radioisótopos, oro, gadolinio y otros lantánidos, hierro paramagnético, flúor-18 y otros radionúclidos emisores de positrones. Además, las sondas pueden ser bi o multifuncionales y ser detectables por más de uno de los métodos enumerados. Los anticuerpos pueden marcarse directa o indirectamente con dichas sondas. La fijación de sondas a los anticuerpos incluye la unión covalente de la sonda, la incorporación de la sonda en el anticuerpo, y la unión covalente de un compuesto quelante para unir la sonda, entre otros métodos consabidos en la técnica. Para las técnicas de inmunohistoquímica, la muestra de tejido patológico puede ser fresca o congelada o puede estar incluida en parafina y fijada con un conservante como formol. El corte fijado o incluido que contiene la muestra se pone en contacto con un anticuerpo primario marcado y un anticuerpo secundario, de modo que el anticuerpo se emplea para detectar la expresión *in situ* de las proteínas.
- 30 La presente invención se refiere por tanto a un péptido de entre 10 y 30 aminoácidos de longitud, que comprende una secuencia de aminoácidos consistente en la SEQ ID N.º 167, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 Los péptidos de la invención tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humana (MHC) de clase I.
- 40 En la presente invención el término «homólogo» se refiere al grado de identidad (véase antes Identidad porcentual) entre las secuencias de dos secuencias de aminoácidos, es decir secuencias peptídicas o polipeptídicas. La susodicha «homología» se determina comparando las dos secuencias alineadas en condiciones óptimas con las secuencias a comparar. La homología de secuencia se puede calcular creando una alineación con el algoritmo ClustalW, por ejemplo. Habitualmente las bases de datos públicas proporcionan software para el análisis de secuencias, en concreto, Vector NTI, GENETYX y otras herramientas de análisis.
- 45 Una persona versada en la materia será capaz de valorar si los linfocitos T inducidos por una variante del péptido específico serán capaces de reaccionar con el propio péptido (Fong L, et al. Altered peptide ligand vaccination with Flt3 ligand expanded dendritic cells for tumor immunotherapy. Proc Natl Acad Sci USA. 2001 Jul 17;98(15):8809-14; Zaremba S, et al. Identification of an enhancer agonist cytotoxic T lymphocyte peptide from human carcinoembryonic antigen. Cancer Res. 1997 Oct 15;57(20): 4570-7; Colombetti S, et al. Impact of orthologous melan-A peptide immunizations on the anti-self melan-A/HLA-A2 T cell cross-reactivity. J Immunol. 2006 Jun 1;176(11):6560-7; Appay V, et al. Decreased specific CD8+ T cell cross-reactivity of antigen recognition following vaccination with Melan-A peptide. Eur J Immunol. 2006 Jul;36(7):1805-14).
- 50 Los CTL pueden después reaccionar con células y matar las que expresen un polipéptido que contenga la secuencia de aminoácidos natural del péptido afín definido en los aspectos de la invención. Como se puede deducir de la bibliografía (Godkin A, et al. Use of eluted peptide sequence data to identify the binding characteristics of peptides to the insulin-dependent diabetes susceptibility allele HLA-DQ8 (DQ 3.2). Int Immunol. 1997 Jun;9(6):905-11) y de las bases de datos científicas (Rammensee H, et al. SYFPEITHI: database for MHC ligands and peptide motifs. Immunogenetics. 1999 Nov;50(3-4):213-9), ciertas posiciones de los péptidos de unión a HLA son normalmente residuos de anclaje que forman una secuencia central que encaja en el motivo de unión del receptor HLA, que está

definida por las propiedades polares, electrofísicas, hidrofóbicas y espaciales de las cadenas polipeptídicas que constituyen la hendidura de unión.

También pueden ser adecuados péptidos más largos. También es posible que los epítotos de MHC de clase I, aunque suelen tener entre 8 y 11 aminoácidos de longitud, sean generados por el procesamiento de péptidos más largos o proteínas que incluyen el epítoto real. Se prefiere que los residuos que flanquean el epítoto de interés sean residuos que no afecten sustancialmente a la digestión proteolítica necesaria para exponer el epítoto durante el procesamiento.

En consecuencia, la presente invención también proporciona péptidos de epítotos de MHC de clase I en los que el péptido tiene una longitud total de entre 10 y 30.

Por supuesto, el péptido conforme a la presente invención tendrá la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humana (MHC) de clase I. La unión de un péptido a un complejo MHC se puede analizar con métodos conocidos en la técnica.

En una forma de realización preferida de la invención el péptido consiste en una secuencia de aminoácidos conforme a las SEQ ID N.^o 167.

En una forma de realización de la presente invención, el péptido es una proteína de fusión que comprende, por ejemplo, los 80 aminoácidos N-terminales de la cadena invariable asociada al antígeno HLA-DR (p33, en lo sucesivo "l") tal y como aparece en el NCBI, número de acceso de GenBank X00497. En otras fusiones, los péptidos de la presente invención se pueden fusionar con un anticuerpo tal y como se describe en la presente memoria, o con una parte funcional del mismo, en particular integrándolo en la secuencia del anticuerpo, para que vayan dirigidos específicamente por dicho anticuerpo, o por ejemplo, con un anticuerpo que es específico para las células dendríticas.

En un enlace peptídico inverso los residuos de aminoácido no están unidos por enlaces peptídicos (-CO-NH-) sino que el enlace peptídico está invertido. Estos peptidomiméticos retro-inversos pueden sintetizarse con métodos conocidos en la técnica, como por ejemplo los descritos por Meziere et al. (1997) J. Immunol. 159, 3230-3237. Esta estrategia implica la síntesis de seudopéptidos que contengan cambios en la estructura principal, pero no en la orientación de las cadenas laterales. Meziere y cols. (1997) demuestran que estos seudopéptidos resultan útiles para la unión al MHC y las respuestas de los linfocitos T cooperadores. Los péptidos retro-inversos, que contienen enlaces NH-CO en lugar de enlaces peptídicos CO-NH, son mucho más resistentes a la proteólisis.

Enlaces no peptídicos son, por ejemplo: -CH₂-NH, -CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- y -CH₂SO-. La patente de Estados Unidos 4.897.445 proporciona un método para la síntesis en fase sólida de enlaces no peptídicos (-CH₂-NH) en cadenas polipeptídicas que implica la obtención de polipéptidos con procedimientos estándar y la síntesis del enlace no peptídico mediante la reacción de un aminoaldehído y un aminoácido en presencia de NaCNBH₃.

Péptidos que comprenden las secuencias descritas arriba pueden ser sintetizados con otros grupos químicos añadidos en los extremos amino y/o carboxi, con el fin de mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad y/o la afinidad de los péptidos. Por ejemplo, grupos hidrofóbicos como los grupos carbobenzoxilo, dansilo, o t-butiloxicarbonilo pueden añadirse a los extremos amino de los péptidos. De manera similar, se puede colocar un grupo acetilo o un grupo 9-fluorenilmethoxi-carbonilo en los extremos amino de los péptidos. Asimismo, p. ej. el grupo hidrofóbico t-butiloxicarbonilo, o un grupo amido pueden ser añadidos en los extremos carboxi de los péptidos.

Un péptido que incluye enlaces no peptídicos es una forma de realización preferida de la invención. En general, los péptidos (al menos aquellos que contienen enlaces peptídicos entre los residuos de aminoácidos) pueden ser sintetizados p. ej. utilizando la síntesis de péptidos en fase sólida por el método de Fmoc-poliamida, como muestra Lukas et al. (Solid-phase peptide synthesis under continuous-flow conditions. Proc Natl Acad Sci USA. May 1981; 78(5): 2791-2795) y las referencias que aparecen en el mismo. La protección provisional del grupo N-amino se consigue con el grupo 9-fluorenilmethoxi-carbonilo (Fmoc). La escisión repetida de este grupo protector muy sensible al pH básico se lleva a cabo con piperidina al 20% en N,N-dimetilformamida. Los grupos funcionales de las cadenas laterales se podrían proteger si se transformaran en éteres de butilo (en el caso de la serina, treonina y tirosina), ésteres de butilo (en el caso del ácido glutámico y aspártico), derivados butiloxicarbonílicos (en la lisina y la histidina), derivados trilitados (en la cisteína) y derivados 4-metoxi-2,3,6-trimetilbenzenosulfonílicos (en la arginina). Cuando los residuos C-terminales son glutamina o asparragina se utiliza el grupo 4,4'-dimetoxibenzhidrilo para proteger los grupos funcionales amido de la cadena lateral. El soporte en fase sólida se basa en un polímero de polidimiel-acrilamida constituido por los tres monómeros dimetilacrilamida (monómero estructural), bisacrilolietilendiamina (entrelazante) y acriloilsarcosina metiléster (funcionalizador). El agente escindible que mantiene unido el péptido a la resina es un derivado del ácido 4-hidroximetilfenoxiacético, sensible a pH ácido. Todos los derivados de aminoácidos se añaden en forma de derivados anhídridos simétricos preformados salvo la asparragina y la glutamina, que se añaden utilizando un procedimiento de acoplamiento inverso con N,N-diciclohexil-carbodiimida/1-hidroxibenzotriazol. Todas las reacciones de acoplamiento y desprotección se controlan con procedimientos de ensayo con ninhidrina, ácido trinitrobencenosulfónico o isotina. Una vez completada la síntesis, los péptidos se separan del soporte de resina y al mismo tiempo se eliminan los grupos protectores de las cadenas laterales mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético al 95% con una mezcla de capturadores (scavengers) al 50%. Los capturadores utilizados normalmente

son etanditiol, fenol, anisol y agua, dependiendo de la elección exacta de los aminoácidos constituyentes del péptido que se está sintetizando. La síntesis de péptidos también es posible combinando metodologías de fase sólida y de fase en solución (véase por ejemplo Bruckdorfer et al., 2004, y las referencias citadas en la misma).

- 5 El ácido trifluoroacético se elimina por evaporación en vacío y se procede a la trituración con dietiléter para obtener el péptido bruto. Todos los capturadores (*scavengers*) se eliminan con un procedimiento de extracción simple que con la liofilización de la fase acuosa proporciona el péptido bruto exento de ellos. Los reactivos para la síntesis de péptidos se pueden conseguir en general por ejemplo de Calbiochem-Novabiochem (UK) Ltd, Nottingham NG7 2QJ, Reino Unido.
- 10 La purificación puede llevarse a cabo mediante una sola o una combinación de técnicas como la recristalización, cromatografía por exclusión de tamaño, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía por interacción hidrofóbica, y (normalmente) cromatografía de líquidos de alto rendimiento con fase inversa utilizando p. ej. la separación con gradiente de acetonitriloagua.
- 15 El análisis de los péptidos puede efectuarse utilizando cromatografía de capa fina, electroforesis, en particular electroforesis capilar, extracción en fase sólida (CSPE), cromatografía de líquidos de alto rendimiento con fase inversa, análisis de aminoácidos tras hidrólisis ácida y análisis con espectrometría de masas por bombardeo con átomos rápidos (FAB), así como análisis con espectrometría de masas MALDI y ESI-Q-TOF.
- 20 Otro aspecto de la invención proporciona un ácido nucleico (por ejemplo un polinucleótido) que codifica un péptido de la invención. El polinucleótido puede ser, por ejemplo, ADN, ADNc, APN, ARN o combinaciones de los mismos, monocatenarios y/o bicatenarios, o formas nativas o estabilizadas de polinucleótidos, como por ejemplo, polinucleótidos con un esqueleto de fosforotioato y que pueden contener intrones siempre que codifique el péptido. Por supuesto, sólo los péptidos que contengan residuos de aminoácidos naturales unidos por enlaces peptídicos naturales pueden ser codificados por un polinucleótido. Otro aspecto más de la invención proporciona un vector de expresión capaz de expresar un polipéptido conforme a la invención.
- 25 Se han desarrollado diversos métodos para unir polinucleótidos, especialmente ADN, a vectores, por ejemplo a través de extremos cohesivos complementarios. Por ejemplo, al segmento de ADN se le pueden añadir prolongaciones de homopolímeros complementarios para insertarlo en el vector de ADN. El vector y el segmento de ADN se unen a continuación por medio de puentes de hidrógeno entre las colas homopoliméricas complementarias para formar moléculas de ADN recombinante.
- 30 Otro método alternativo para unir el segmento de ADN a los vectores son los ligadores sintéticos que contienen uno o más sitios de restricción. Existen ligadores sintéticos comerciales que contienen diversas dianas para las endonucleasas de restricción que facilitan varios proveedores como International Biotechnologies Inc. New Haven, CN, EE.UU.
- 35 Un método deseable para modificar el ADN que codifica el polipéptido de la invención emplea la reacción en cadena de la polimerasa tal y como exponen Saiki RK, et al. (Diagnosis of sickle cell anemia and beta-thalassemia with enzymatically amplified DNA and nonradioactive allele-specific oligonucleotide probes. N Engl J Med. 1988 Sep 1;319(9):537-41). Este método puede ser utilizado para introducir el ADN en un vector adecuado, por ejemplo diseñando las dianas de restricción adecuadas, o puede ser empleado para modificar el ADN de otros modos útiles conocidos en la técnica. Si se opta por vectores virales, son preferibles los vectores poxvíricos o adenovíricos.
- 40 El ADN (o el ARN en el caso de los vectores retrovíricos) se puede expresar en un hospedador adecuado para producir un polipéptido que comprenda el péptido o variante de la invención. Así pues, el ADN que codifica el péptido de la invención puede ser utilizado conforme a técnicas conocidas, modificado adecuadamente siguiendo las enseñanzas contenidas en la presente memoria para construir un vector de expresión que se emplee para transformar una célula hospedadora a fin de que exprese y produzca el polipéptido de la invención. Tales técnicas incluyen las reveladas en las patentes de EE. UU. N.º 4.440.859, 4.530.901, 4.582.800, 4.677.063, 4.678.751, 4.704.362, 4.710.463, 4.757.006, 4.766.075 y 4.810.648.
- 45 El ADN (o ARN en el caso de los vectores retrovíricos) que codifica el polipéptido que constituye el compuesto de la invención se puede unir con una amplia variedad de secuencias de ADN distintas para introducirlo en un hospedador adecuado. El ADN acompañante dependerá de la naturaleza del hospedador, el modo de introducir el ADN en su interior y de si se pretende que se integre o que se mantenga como un episoma.
- 50 En general, el ADN se inserta en un vector de expresión, como un plásmido, con la orientación apropiada y el marco de lectura correcto para asegurar la expresión. Si es necesario, el ADN se puede enlazar con secuencias nucleotídicas de control que regulan la transcripción o la traducción y que son reconocidas por el hospedador deseado, aunque en general tales controles ya suelen estar incluidos en el propio vector de expresión. A continuación, el vector se introduce en el hospedador mediante técnicas estándar. En general, el vector no consigue transformar todos los hospedadores, lo que hará necesario seleccionar las células hospedadoras que hayan quedado transformadas. Una técnica de selección consiste en incorporar en el vector de expresión una secuencia de ADN con los elementos de control necesarios que codifique un rasgo seleccionable en la célula transformada, como por ejemplo de resistencia a antibióticos.

Otra alternativa consiste en incorporar el gen de ese rasgo seleccionable en otro vector con el que se cotransforma la célula hospedadora.

Las células hospedadoras que hayan sido transformadas con el ADN recombinante de la invención se cultivarán durante el tiempo suficiente y en las condiciones apropiadas que las personas versadas en la técnica conocen a la vista de las enseñanzas reveladas en la presente memoria para que el polipéptido pueda expresarse y, finalmente, ser recuperado.

Son muchos los sistemas de expresión conocidos, como bacterias (*E. coli*, *Bacillus subtilis*, etc.), levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*, etc.), hongos filamentosos (género *Aspergillus*, etc.), células vegetales, animales o de insectos. Preferiblemente el sistema consistirá en células de mamífero, como las células CHO disponibles de la ATCC Cell Biology Collection.

Un típico vector plasmídico de expresión constitutiva para células de mamífero comprende el promotor del CMV o del SV40 con una cola poli-A adecuada y un marcador de resistencia como la neomicina. Un ejemplo es el pSVL que ofrece Pharmacia, Piscataway, NJ, EE.UU. Un ejemplo de vector de expresión inducible para mamífero es el pMSG, también suministrado por Pharmacia. Otros vectores plasmídicos de levadura son pRS403-406 y pRS413-416, en general proveídos por Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA 92037, EE.UU. Los plásmidos pRS403, pRS404, pRS405 y pRS406 son plásmidos integrativos de levadura (Ylp) que incorporan los marcadores seleccionables de levadura HIS3, TRP1, LEU2 y URA3. Los plásmidos pRS413-416 son plásmidos centroméricos de levadura (Ycp). Los vectores dotados del promotor del CMV (por ejemplo de Sigma-Aldrich) proporcionan una expresión transitoria o estable, expresión en el citoplasma o secreción, y marcaje de los extremos N-terminal o C-terminal en varias combinaciones de FLAG, 3xFLAG, c-myc o MAT. Estas proteínas de fusión permiten la detección, la purificación y el análisis de la proteína recombinante. Las fusiones con doble etiqueta aportan flexibilidad a la detección.

La potente región reguladora promotora del citomegalovirus (CMV) humano ofrece niveles de expresión constitutiva de la proteína muy elevados, de hasta 1 mg/l en células COS. En estirpes celulares menos potentes los niveles de proteínas suelen rondar ~0,1 mg/l. La presencia del origen de replicación del SV40 genera niveles elevados de replicación del ADN en células COS que toleran la replicación del SV40. Los vectores de CMV, por ejemplo, pueden contener el origen pMB1 (derivado del pBR322) para la replicación en células bacterianas, el gen de la b-lactamasa para la selección por resistencia a la ampicilina, hGH poliA, y el origen f1. Los vectores que contienen la secuencia líder de la preprotripsina (PPT) pueden canalizar la secreción de las proteínas de fusión FLAG hacia el medio de cultivo, donde se pueden purificar por medio de anticuerpos ANTI-FLAG, resinas y placas. En la técnica se conocen otros vectores y sistemas de expresión aptos para el uso con una variedad de células hospedadoras.

En otra forma de realización dos o más péptidos de la invención se codifican y se expresan en orden sucesivo (similar a constructos de «collar de cuentas»). Al hacerlo, los péptidos se pueden enlazar o fusionar juntas mediante segmentos de aminoácidos enlazantes, como por ejemplo LLLLLL, o se pueden unir sin ningún otro péptido adicional entre ellos.

La presente invención también se refiere a una célula hospedadora transformada con un vector polinucleotídico de la presente invención. La célula hospedadora puede ser procariota o eucariota. Las células bacterianas pueden ser las células hospedadoras procariotas más adecuadas en determinadas circunstancias; normalmente son cepas de *E. coli*, como por ejemplo las cepas DH5 disponibles de Bethesda Research Laboratories Inc., Bethesda, MD, EE.UU., y RR1 disponibles de la American Type Culture Collection (ATCC) de Rockville, MD, EE. UU. (N.º ATCC 31343). Las células hospedadoras eucariotas preferidas son células de levadura, de insecto y de mamífero, preferiblemente células de vertebrado como estirpes celulares de colon y de fibroblastos de ratón, rata, mono o ser humano. Las células hospedadoras de levadura incluyen YPH499, YPH500 y YPH501, que en general están disponibles de Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA 92037, EE.UU. Las células hospedadoras de mamífero preferidas incluyen las células de ovario de hámster chino (CHO) disponibles de la ATCC como CCL61, las células embrionarias de ratón suizo NIH/3T3 disponibles de la ATCC como CRL 1658, las células COS-1 de riñón de mono disponibles de la ATCC como CRL 1650 y las células 293 que son células renales embrionarias humanas. Las células de insecto preferidas son las células Sf9 que se pueden transfectar con vectores de expresión baculovíricos. Se puede encontrar una revisión general referente a la elección de las células hospedadoras más adecuadas por ejemplo en el manual de Paulina Balbás y Argelia Lorence “Methods in Molecular Biology Recombinant Gene Expression, Reviews and Protocols,” Part One, Second Edition, ISBN 978-1-58829-262-9, y otra bibliografía conocida por las personas versadas en la materia.

La transformación de las células hospedadoras adecuadas con el constructo de ADN de la presente invención se consuma con métodos consabidos que normalmente dependen del tipo de vector utilizado. En lo referente a la transformación de células hospedadoras procariotas, véanse por ejemplo Cohen et al (1972) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 2110, y Sambrook et al (1989) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, EE. UU. La transformación de células de levadura aparece descrita en Sherman et al (1986) Methods In Yeast Genetics, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY, EE.UU. El método de Beggs (1978) Nature 275,104-109 también resulta útil. En lo que concierne a los reactivos adecuados para transfectar las células de vertebrados, por ejemplo el fosfato de calcio y el DEAE-dextrano o las formulaciones con liposomas, se pueden adquirir de Stratagene Cloning Systems, o Life Technologies Inc., Gaithersburg, MD 20877, EE.UU. La electroporación también

es útil para la transformación y/o transfección de las células y es perfectamente conocida su aplicación en la transformación de células de levadura, bacteria, insecto y vertebrado.

Las células transformadas con éxito, es decir, las que contengan un constructo de ADN de la presente invención, se pueden identificar con técnicas bien conocidas como la PCR. Otra alternativa consiste en detectar la presencia de la proteína en el sobrenadante por medio de anticuerpos.

Se apreciará que ciertas células hospedadoras de la invención son útiles para la preparación de péptidos de la invención, por ejemplo las células bacterianas, de levadura e insecto. Con todo, para ciertos métodos terapéuticos pueden ser útiles otras células hospedadoras. Por ejemplo, se pueden utilizar células presentadoras de antígeno como las células dendríticas para expresar los péptidos de la invención de tal forma que puedan ser cargados en las moléculas MHC oportunas. Así pues, la presente invención proporciona una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico o un vector de expresión conforme a la invención.

En una forma de realización preferida la célula hospedadora es una célula presentadora de antígeno, en particular una célula dendrítica o célula presentadora de antígeno. Las APC cargadas con una proteína de fusión recombinante que contiene ácido prostático fosfatasa (PAP) fueron aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE. UU. el 29 de abril de 2010 para el tratamiento del cáncer de próstata hormonorrefractario metastásico asintomático o mínimamente sintomático (Sipuleucel-T) (Small EJ, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 1;24(19):3089-94. Rini et al. Combination immunotherapy with prostatic acid phosphatase pulsed antigen-presenting cells (provenge) plus bevacizumab in patients with serologic progression of prostate cancer after definitive local therapy. *Cancer.* 2006 Jul 1;107(1):67-74).

Otro aspecto de la invención proporciona un método para la producción de un péptido, comprendiendo dicho método el cultivo de una célula hospedadora y el aislamiento del péptido a partir de dicha célula o de su medio de cultivo.

En otra forma de realización el péptido, el ácido nucleico o el vector de expresión de la invención se emplean en medicina. Por ejemplo, el péptido puede ser preparado para la inyección por vía intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c.), intradérmica (i.d.), intraperitoneal (i.p.) o intramuscular (i.m.). Los métodos preferidos para la inyección del péptido incluyen s.c., i.d., i.p., i.m. e i.v. Los métodos preferidos para la inyección del ADN incluyen i.d., i.m., s.c., i.p. e i.v. Según el péptido o ADN de que se trate se pueden administrar dosis de, por ejemplo, entre 50 µg y 1,5 mg, preferiblemente de 125 µg a 500 µg de péptido o ADN. Dosis en esos intervalos se han empleado con éxito en varios ensayos (Walter et al *Nature Medicine* 18, 1254-1261 (2012)).

Otro aspecto de la presente invención incluye un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, comprendiendo dicho método la puesta en contacto en condiciones *in vitro* de linfocitos T con moléculas MHC humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada por tiempo suficiente para activar los linfocitos T de una manera específica de antígeno, siendo el antígeno un péptido conforme a la invención. Preferentemente se emplea una cantidad suficiente del antígeno con una célula presentadora de antígeno.

Preferiblemente, la célula de mamífero carece del transportador de péptidos TAP o bien este se presenta en un nivel reducido o funciona defectuosamente. Las células adecuadas que carecen del transportador de péptidos TAP incluyen las células T2, RMA-S y de *Drosophila*. TAP es el transportador relacionado con el procesamiento de los antígenos.

La estirpe celular humana deficiente en carga de péptidos T2 está disponible en la American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, EE. UU. con el N.º de catálogo CRL 1992; la estirpe de células de *Drosophila* Schneider line 2 está disponible en la ATCC con el N.º de catálogo CRL 19863; la estirpe de células de ratón RMA-S está descrita en Karre et al 1985. (Ljunggren, H.-G., and K. Karre. 1985. *J. Exp. Med.* 162:1745).

Preferentemente, la célula hospedadora no expresa sustancialmente moléculas MHC de clase I antes de la transfección. También es preferible que la célula estimuladora exprese una molécula importante que proporcione una señal coestimuladora para los linfocitos T, como B7.1, B7.2, ICAM-1 y LFA 3. Las secuencias de ácidos nucleicos de numerosas moléculas MHC de clase I y de las moléculas co-estimuladoras están disponibles públicamente en las bases de datos GenBank y EMBL.

De forma similar, si se utiliza como antígeno un epítopo de MHC de clase I, los linfocitos T serán CTL CD8-positivos.

Si una célula presentadora de antígeno es transfectada para expresar un epítopo de ese tipo, la célula comprenderá preferentemente un vector que exprese un péptido que contenga las SEQ ID N.º 167.

Existen otros métodos para generar CTL *in vitro*. Por ejemplo, emplear linfocitos autólogos infiltrados en el tumor para generar los CTL. Plebanski et al. (1995) (*Induction of peptide-specific primary cytotoxic T lymphocyte responses from human peripheral blood*. *Eur J Immunol.* 1995 Jun;25(6):1783-7) recurre a linfocitos autólogos de sangre periférica (PLB) para la preparación de los CTL. Asimismo, es posible la producción de CTL autólogos estimulando células dendríticas con el péptido o el polipéptido, o a través de la infección con virus recombinantes. También se pueden usar linfocitos B para la producción de CTL autólogos. Asimismo, para la preparación de CTL autólogos se pueden usar macrófagos estimulados con péptido o polipéptido o infectados con virus recombinantes. S. Walter et al. 2003

(Cutting edge: predetermined avidity of human CD8 T cells expanded on calibrated MHC/anti-CD28-coated microspheres. J Immunol. 2003 Nov 15;171(10):4974-8) describen la sensibilización *in vitro* de linfocitos T mediante células presentadoras de antígeno artificiales (aAPC), que es otro modo adecuado para generar linfocitos T contra el péptido de elección. En la presente invención, las aAPC se generaron adhiriendo complejos MHC:péptido preformados a la superficie de partículas de poliestireno (microperlas) con biotina:estreptavidina. Este sistema permite controlar con exactitud la densidad de MHC en las aAPC, lo que permite desencadenar respuestas de linfocitos T específicas de antígeno con una avidez alta o baja a partir de muestras de sangre, de una forma selectiva y altamente eficaz. Además de los complejos MHC:péptido, las aAPC deben incorporar acopladas en su superficie otras proteínas con actividad co-estimuladora como anticuerpos anti-CD28. Tales sistemas de aAPC también precisan a menudo el concurso de factores solubles adecuados, por ejemplo citocinas, como la interleucina-12.

Para la preparación de linfocitos T también se pueden utilizar células alogénicas; en WO 97/26328 se describe detalladamente un método. Por ejemplo, además de células de *Drosophila* y células T2, para presentar antígenos se pueden usar otras células tales como células CHO, células de insecto infectadas con baculovirus, bacterias, levaduras, células diana infectadas con virus vacunal. Asimismo se pueden utilizar virus vegetales (véase por ejemplo Porta et al. (1994) Development of cowpea mosaic virus as a high-yielding system for the presentation of foreign peptides. Virology. 1994 Aug 1;202(2):949-55), que describen el desarrollo del virus del mosaico del chícharo como sistema de alto rendimiento para la presentación de péptidos extraños).

Los linfocitos T activados que están dirigidos contra los péptidos de la invención son útiles como tratamiento. Así pues, otro aspecto de la invención proporciona linfocitos T activados obtenibles por los susodichos métodos de la invención.

Los linfocitos T activados producidos con el susodicho método reconocerán selectivamente una célula que expresa de forma aberrante un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N.^º 167.

Preferiblemente el linfocito T reconoce la célula interaccionando a través de su TCR con el complejo HLA/péptido, por ejemplo uniéndose. Los linfocitos T son útiles como método para destruir las células diana de un paciente que expresen de forma aberrante un polipéptido que comprenda una secuencia de aminoácidos de la invención mediante la administración de un número eficaz de linfocitos T activados. Los linfocitos T que se le administren pueden proceder del mismo paciente y ser activados del modo antes descrito, es decir, ser linfocitos T autólogos. Otra alternativa consiste en que los linfocitos T no sean del paciente y procedan de otro individuo. Por supuesto, es preferible que dicho individuo esté sano. Por «individuo sano» los inventores entienden un individuo que goce de buen estado de salud general, preferentemente con un sistema inmunitario competente y, más preferentemente, no sufra ninguna enfermedad que pueda detectarse mediante análisis.

En condiciones *in vivo*, las células diana de los linfocitos T CD8-positivos conformes a la presente invención pueden ser células del tumor (que a veces expresan MHC de clase II) y/o células estromales circundantes al tumor (células tumorales) (que en ocasiones también expresan MHC de clase II; (Dengjel et al., 2006)).

Los linfocitos T de la presente invención se pueden usar como principios activos de una composición terapéutica. Por tanto, la invención también proporciona un método para destruir células diana de un paciente que expresan de forma aberrante un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la invención, comprendiendo dicho método la administración al paciente de un número eficaz de linfocitos T como los definidos arriba.

Por «expresado de forma aberrante» los inventores también quieren decir que el polipéptido está sobreexpresado en comparación con los niveles normales de expresión o que el gen está reprimido en el tejido del que deriva el tumor pero en cambio se expresa en éste. Por «sobreexpresado» los inventores quieren decir que el nivel del polipéptido es como mínimo 1,2 veces mayor que el nivel en el tejido normal; preferiblemente como mínimo 2 veces mayor, y más preferiblemente como mínimo 5 o 10 veces mayor que el del tejido normal.

Los linfocitos T se pueden obtener por métodos conocidos en la materia, como, por ejemplo, los antes descritos.

Los protocolos para la llamada transferencia de linfocitos T a un receptor son perfectamente conocidos. Se pueden encontrar revisiones en: Gattinoni L, et al. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success. Nat Rev Immunol. 2006 May;6(5):383-93. Review. y Morgan RA, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. Science. 2006 Oct 6;314(5796):126-9.

Cualquier molécula de la invención, ya sea péptido, ácido nucleico, anticuerpo, vector de expresión, célula, CTL activado, receptor de linfocito T o el ácido nucleico que lo codifique es útil para el tratamiento de trastornos caracterizados por células que eluden la respuesta inmunitaria. Por consiguiente, cualquier molécula de la presente invención puede ser utilizada como medicamento o en la fabricación de un medicamento. La molécula puede ser utilizada sola o combinada con otra molécula o moléculas de la invención o con cualquier o cualesquier moléculas conocidas.

Preferiblemente, el medicamento de la presente invención es una vacuna. La vacuna puede administrarse directamente al paciente, en el órgano afectado o por vía sistémica de forma i.d., i.m, s.c., i.p. e i.v., o aplicarse *ex vivo* a células derivadas del paciente o a una línea celular humana que después se administra al paciente, o utilizarse *in vitro* para seleccionar una subpoblación de células inmunitarias derivadas del paciente que después se le vuelven a

5 administrar. Si el ácido nucleico se administra a células *in vitro*, puede ser útil que estas células sean transfectadas para que expresen simultáneamente citocinas inmunoestimuladoras, como la interleucina-2. El péptido puede ser sustancialmente puro, o combinarse con un adyuvante inmunoestimulador (véase abajo) o utilizarse en combinación con citocinas inmunoestimuladoras, o bien administrarse mediante otro sistema de liberación adecuado, como, por ejemplo, liposomas. El péptido también se puede conjugar con un portador adecuado como la hemocianina de lapa californiana (KLH) o el manano (véanse WO 95/18145 y Longenecker, 1993). El péptido también se puede etiquetar, o formar proteínas de fusión o moléculas híbridas, entre otros. Se espera que los péptidos cuya secuencia se ofrece en la presente invención estimulen a los linfocitos T CD4 o CD8. No obstante, la estimulación de los CTL CD8 es más eficiente si cuentan con la ayuda de los linfocitos T cooperadores CD4. Así pues, los epítopos de MHC de clase I que estimulan a los CTL CD8, el compañero de fusión o las secciones de una molécula híbrida adecuada proporcionan epítopos que estimulan a los linfocitos T CD4-positivos. Los epítopos estimuladores de los CD4 y CD8 son bien conocidos en la técnica e incluyen los identificados en la presente invención.

10 15 En un aspecto, la vacuna comprende al menos un péptido dotado de la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID N.^º 167 y al menos otro péptido adicional, preferiblemente dos a 50, más preferiblemente dos a 25, incluso más preferiblemente dos a 20 y más preferiblemente aún dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete o dieciocho péptidos. Los péptidos pueden derivar de uno o más TAA específicos y se pueden unir a moléculas MHC de clase I.

20 25 En otro aspecto, la vacuna comprende al menos un péptido dotado de la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID N.^º 167, y al menos otro péptido adicional, preferiblemente dos a 50, más preferiblemente dos a 25, incluso más preferiblemente dos a 20 y más preferiblemente aún dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete o dieciocho péptidos. Los péptidos pueden derivar de uno o más TAA específicos y se pueden unir a moléculas MHC de clase I.

30 35 El polinucleótido puede ser sustancialmente puro, o estar contenido en un vector o un sistema de liberación adecuado. El ácido nucleico puede ser ADN, ADNc, APN, ARN o una combinación de los mismos. Los métodos para diseñar e introducir ese ácido nucleico son bien conocidos por los expertos en la materia. Se puede consultar una revisión general por ejemplo en (Pascolo et al., Human peripheral blood mononuclear cells transfected with messenger RNA stimulate antigen-specific cytotoxic T-lymphocytes *in vitro*. Cell Mol Life Sci. 2005 Aug;62(15):1755-62).

40 45 Las vacunas polinucleotídicas son fáciles de preparar, pero el mecanismo por el cual tales vectores inducen la respuesta inmunitaria no se conoce con exactitud. Los vectores y sistemas de liberación adecuados incluyen los de ADN y/o ARN viral, como los sistemas basados en adenovirus, virus vacunal, retrovirus, herpesvirus, virus adenovirales o híbridos que contienen elementos de varios virus. Los sistemas de liberación no virales incluyen lípidos catiónicos y polímeros catiónicos que son bien conocidos como técnicas para la introducción de ADN. Los métodos de introducción físicos, como la «pistola génica», también pueden utilizarse. El péptido o péptidos codificados por el ácido nucleico pueden ser una proteína de fusión, por ejemplo con un epítopo que estimule los linfocitos T para el respectivo CDR opuesto tal y como se ha indicado antes.

50 55 60 El medicamento de la invención también puede incluir uno o varios adyuvantes. Los adyuvantes son sustancias que potencian o estimulan de forma inespecífica la respuesta inmunitaria (p. ej. respuestas inmunitarias mediadas por CTL y linfocitos T cooperadores (T_H) contra un antígeno, y podrían ser considerados útiles en el medicamento de la presente invención. Entre los adyuvantes adecuados se incluyen, entre otros: 1018 ISS, sales de aluminio, AMPLIVAX[®], AS15, BCG, CP-870.893, CpG7909, CyaA, dSLIM, ligandos de flagelina o TLR5 derivados de flagelina, ligando de FLT3, GM-CSF, IC30, IC31, Imiquimod (ALDARA[®]), resiquimod, ImuFact IMP321, interleucinas como IL-2, IL-13, IL-21, interferón alfa o beta o derivados pegilados de los mismos, IS Patch, ISS, ISCOMATRIX, ISCOMs, JuvImmune[®], LipoVac, MALP2, MF59, lípido monofosforilo A, Montanide IMS 1312, Montanide ISA 206, Montanide ISA 50V, Montanide ISA-51, emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua, OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, OspA, sistema de vectores PepTel[®], micropartículas de dextrano y polí(láctido co-glicólido) [PLGA], talactoferrina SRL172, virosomas y otras partículas similares a virus, YF-17D, VEGF trap, R848, beta-glucano, Pam3Cys, estimulón QS21 de Aquila, que deriva de la saponina, extractos de micobacterias y miméticos sintéticos de la pared bacteriana, y otros adyuvantes patentados como Detox de Ribi, Quil o Superfos. Se prefieren los adyuvantes como el adyuvante de Freund o el GM-CSF. Con anterioridad se han descrito varios adyuvantes inmunológicos (p. ej. MF59) específicos para las células dendríticas, así como la preparación de los mismos (Allison and Krummel, 1995 The Yin and Yang of T cell costimulation. Science. 1995 Nov 10;270(5238):932-3. Review). También pueden utilizarse citocinas. A varias citocinas se les ha atribuido una influencia directa en la migración de las células dendríticas hacia los tejidos linfoides (p. ej. el TNF-), como parte de un proceso que acelera su maduración hasta convertirlas en células presentadoras de antígeno de los linfocitos T (p. ej. GM-CSF, IL-1 e IL-4) (Patente de EE. UU. N.^º 5.849.589) y en el que actúan como inmunoadyuvantes (p. ej. la IL-12, IL-15, IL-23, IL-7, IFN-alfa, IFN-beta) (Gabrilovich, 1996 Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. Nat Med. 1996 Oct;2(10):1096-103).

65 También se ha descrito que los oligonucleótidos de CpG inmunoestimuladores potencian los efectos de los adyuvantes en vacunas. Sin limitarse a la teoría, los oligonucleótidos de CpG actúan activando el sistema inmunitario innato (no adaptativo) a través de los receptores de tipo Toll (TLR), principalmente el TLR9. La activación del TLR9 desencadenada por los CpG potencia las respuestas humorales y celulares específicas de antígeno contra una amplia

gama de antígenos, incluidos antígenos peptídicos o proteicos, virus vivos o muertos, vacunas de células dendríticas, vacunas de células autólogas y conjugados de polisacáridos, tanto en vacunas profilácticas como terapéuticas. Más importante aún, potencian la maduración y la diferenciación de las células dendríticas, lo cual redundaría en una mayor activación de los linfocitos T_{H1} y una generación más potente de linfocitos T citotóxicos (CTL), incluso sin la ayuda de

- 5 los linfocitos T CD4. La tendencia hacia la respuesta T_{H1} provocada por la estimulación del TLR9 se mantiene incluso en presencia de adyuvantes vacunales como el aluminio o el adyuvante de Freund incompleto (IFA) que normalmente promueven un sesgo hacia la respuesta T_{H2} . Los oligonucleótidos de CpG muestran incluso una mayor actividad adyuvante cuando se formulan o administran conjuntamente con otros adyuvantes o en formulaciones como micropartículas, nanopartículas, emulsiones de lípidos o formulaciones similares, que son especialmente necesarias 10 para inducir una respuesta potente cuando el antígeno es relativamente débil. También aceleran la respuesta inmunitaria y permiten reducir las dosis de antígeno aproximadamente en dos órdenes de magnitud, habiendo obtenido en algunos experimentos respuestas de anticuerpos comparables a las conseguidas con la dosis completa de vacuna sin CpG (Krieg, 2006). La patente de EE. UU. N.º 6.406.705 B1 describe el uso combinado de oligonucleótidos de CpG, adyuvantes sin ácidos nucleicos y un antígeno para inducir una respuesta inmunitaria específica de antígeno.
- 15 Un componente preferido de la composición farmacéutica de la presente invención es un antagonista CpG del TLR9 conocido como dSLIM (inmunomodulador en horquilla doble), fabricado por Mologen (Berlín, Alemania). También se pueden utilizar otras moléculas que se unen a los TLR como ARN que se unen a TLR 7, TLR 8 y/o TLR 9.

Entre los ejemplos de adyuvantes útiles también se incluyen CpG modificados químicamente (p. ej., CpR, Idera), 20 análogos de ARNdc como poli(I:C) y derivados de los mismos (p. ej., AmpliGen®, Hiltonol®, poli-(ICLC), poli(IC-R), poli(I:C12U), ARN o ADN bacteriano sin CpG, así como anticuerpos y moléculas pequeñas inmunoactivas como ciclofosfamida, sunitinib, Bevacizumab®, celebrex, NCX-4016, sildenafil, tadalafil, vardenafil, sorafenib, temozolomida, temsirolimus, XL-999, CP-547632, pazopanib, VEGF Trap, ZD2171, AZD2171, anti-CTLA4, otros 25 anticuerpos que reconocen estructuras clave del sistema inmunitario (p. ej., anti-CD40, anti-TGF-beta, anti-receptor TNF-alfa) y SC58175, que pueden actuar de forma terapéutica y/o como adyuvantes. Las cantidades y concentraciones de adyuvantes y de aditivos útiles en el contexto de la presente invención pueden ser determinadas fácilmente por las personas versadas en la técnica sin demasiada experimentación.

Los adyuvantes preferidos son imiquimod, resiquimod, GM-CSF, ciclofosfamida, sunitinib, bevacizumab, interferón-alfa, oligonucleótidos CpG y derivados, poli(I:C) y derivados, ARN, sildenafil, y formulaciones de partículas con PLG o virosomas.

- 30 En una forma de realización preferida la composición farmacéutica conforme a la invención el adyuvante es seleccionado del grupo consistente en factores estimuladores de colonias, como el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, sargramostim), ciclofosfamida, imiquimod, resiquimod e interferón-alfa.

- En una forma de realización preferida de la composición farmacéutica conforme a la invención el adyuvante es 35 seleccionado del grupo consistente en factores estimuladores de colonias, como el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, sargramostim), ciclofosfamida, imiquimod y resiquimod.

En otra forma de realización preferida de la composición farmacéutica conforme a la invención, el adyuvante es ciclofosfamida, imiquimod o resiquimod.

Los adyuvantes más preferidos son: Montanide IMS 1312, Montanide ISA 206, Montanide ISA 50V, Montanide ISA-51, poli-ICLC (Hiltonol®) y AcM anti-CD40 o combinaciones de los anteriores.

- 40 Esta composición está destinada a la administración parenteral, como por vía subcutánea, intradérmica o intramuscular, o bien para la administración oral. Para ello, los péptidos y opcionalmente otras moléculas se disuelven o se suspenden en un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente acuoso. Además, la composición puede contener excipientes, tales como tampones, aglutinantes, disgregantes, diluyentes, saborizantes, lubricantes, etc. Los péptidos también se pueden administrar junto con sustancias inmunoestimuladoras, como citocinas. En una 45 composición tal se puede usar una amplia lista de excipientes, como por ejemplo, los tomados de A. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Ed., 2000, American Pharmaceutical Association y Pharmaceutical Press. La composición se puede utilizar para la prevención, profilaxis y/o tratamiento de enfermedades adenomatosas o cancerosas. Las formulaciones preferidas se pueden encontrar en EP2112253, por ejemplo.

- No obstante dependiendo del número y de las características fisicoquímicas de los péptidos de la invención se precisa 50 más investigación para ofrecer formulaciones con ciertas combinaciones de péptidos, en especial combinaciones con más de 20 péptidos que sean estables durante más de 12 a 18 meses.

La presente invención proporciona un medicamento que es útil para el tratamiento del cáncer, en particular la LMA, la leucemia linfoides crónica (LLC) y otras neoplasias malignas hematológicas.

La presente invención también da a conocer un equipo que comprende:

- 55 (a) un envase con una composición farmacéutica como la descrita más arriba, en forma de solución o liofilizada; (b) opcionalmente, un segundo envase que contiene un diluyente o solución de reconstitución para la formulación liofilizada; y

(c) opcionalmente, (i) instrucciones de uso de la solución o (ii) de la reconstitución y/o uso de la formulación liofilizada.

5 El equipo puede comprender además uno o más de los siguientes componentes: (iii) un tampón, (iv) un diluyente, (v) un filtro, (vi) una aguja, o (v) una jeringa. El envase es preferiblemente un frasco, un vial, una jeringa o un tubo de ensayo; puede ser un envase multiusos. Se prefiere que la composición farmacéutica esté liofilizada.

10 Los equipos como los dados a conocer comprenden, preferiblemente, una formulación liofilizada de la presente invención en un contenedor adecuado e instrucciones para su reconstitución y/o uso. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales (p. ej. viales con doble cámara), jeringas (como jeringas con doble cámara) y tubos de ensayo. El envase puede estar formado por materiales diversos como vidrio o plástico. Preferiblemente el kit y/o envase contienen o van acompañados de instrucciones de reconstitución y/o uso. Por ejemplo, el prospecto puede indicar que la formulación liofilizada debe reconstituirse para obtener ciertas concentraciones de péptidos como las descritas en páginas precedentes. La etiqueta puede indicar, además, que la formulación puede administrarse o está destinada a la administración subcutánea.

15 15 El envase que contiene la formulación puede ser un vial multiuso que permita varias administraciones (p. ej., de 2 a 6 administraciones) de la formulación reconstituida. El equipo puede comprender, además, un segundo envase que contenga un diluyente adecuado (p. ej., una solución de bicarbonato sódico).

20 20 Después de mezclar el diluyente y la formulación liofilizada, la concentración final del péptido en la formulación reconstituida es preferiblemente como mínimo de 0,15 mg/ml/péptido (=75 µg) y preferiblemente como máximo de 3 mg/ml/péptido (=1500 µg). El equipo puede incluir, además, otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, tales como otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos con instrucciones de uso.

25 25 Los equipos como los dados a conocer pueden tener un solo envase que contenga la formulación de las composiciones farmacéuticas acordes con la presente invención, acompañado o no de otros componentes (p. ej., otros compuestos o composiciones farmacéuticas de estos otros compuestos) o pueden contar con un envase distinto para cada componente.

30 30 Preferiblemente, los equipos como los dados a conocer incluyen una formulación de la invención acondicionada para ser utilizada y administrada conjuntamente con un segundo compuesto (como adyuvantes (p. ej., GM-CSF), un agente de quimioterapia, un producto natural, una hormona o un antagonista, un inhibidor o agente anti-angiogénesis, un inductor de la apoptosis o un quelante) o una composición farmacéutica de los mismos. Los componentes del equipo pueden estar preagrupados o cada componente puede estar en un envase separado antes de la administración al paciente. Los componentes del equipo pueden proporcionarse en una o varias soluciones líquidas, preferiblemente en una solución acuosa y, con mayor preferencia, en una solución acuosa estéril. Los componentes del equipo también pueden facilitarse en forma de sólidos, y pueden convertirse en líquidos añadiendo los disolventes adecuados, que preferiblemente se proporcionan en otro envase distinto.

35 35 40 El envase de un equipo terapéutico puede ser un vial, tubo de ensayo, matraz, frasco, jeringa, o cualquier otro medio para contener un sólido o líquido. Si hay más de un componente, normalmente el equipo contendrá un segundo vial u otro envase para permitir la dosificación por separado. El equipo también puede contener otro envase para un líquido farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente el equipo terapéutico contendrá un aparato (p. ej., una o varias agujas, jeringas, cuentagotas, pipeta, etc.) para permitir la administración de los agentes de la invención que son componentes del presente equipo.

45 La presente formulación puede ser toda aquella que sea adecuada para la administración de los péptidos a través de cualquier vía aceptable como la oral (enteral), nasal, oftálmica, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa o transdérmica. Se prefiere la administración subcutánea y, con mayor preferencia, la intradérmica. Se puede utilizar una bomba de infusión para la administración.

50 45 Puesto que los péptidos de la invención proceden de tejido tumoral relacionado con la LLC, el medicamento de la invención debe utilizarse preferentemente para tratar la LLC.

55 50 La presente invención da a conocer, además, un método para producir un producto farmacéutico personalizado para un paciente concreto, que comprende la fabricación de una composición farmacéutica que consta como mínimo de un péptido escogido de un archivo de TUMAP preseleccionados, en que por lo menos un péptido de la composición farmacéutica es seleccionado por su idoneidad para ese paciente. Se prefiere que la composición farmacéutica sea una vacuna. El método también se puede adaptar para producir clones de linfocitos T para aplicaciones destinadas a la obtención del producto acabado como el aislamiento de los TCR.

55 Un «producto farmacéutico personalizado» significa concretamente terapias personalizadas para un paciente que solo serán utilizadas para tratarlo a él, tales como vacunas contra el cáncer personalizadas y terapias celulares adoptivas con tejido autólogo del paciente.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término «archivo» designa un grupo de péptidos que han sido

preseleccionados por su inmunogenicidad y sobrerepresentación en un tipo concreto de tumor. El término «archivo» no implica que los péptidos concretos incluidos en la vacuna hayan sido prefabricados y almacenados en un lugar físico, aunque contempla esa posibilidad. Se contempla expresamente que los péptidos puedan ser fabricados *de novo* para cada vacuna individualizada producida, o que puedan ser prefabricados y guardados.

- 5 El archivo (p. ej., en forma de base de datos) está compuesto por péptidos asociados a tumor que se sobreexpresan mucho en el tejido tumoral de varios pacientes analizados con LLC positiva para HLA-A, HLA-B y HLA-C (véanse las tablas de las páginas anteriores). El archivo contiene péptidos de MHC de clase I y de clase II. Además de los péptidos asociados a tumor obtenidos de varios tejidos de GBM, el archivo puede contener un péptido marcador HLA-A*02 y otro HLA-A*24. Estos péptidos permiten comparar cuantitativamente la magnitud de la inmunidad dependiente de los linfocitos T inducida por los TUMAP y, por consiguiente, extraer importantes conclusiones sobre la capacidad de la vacuna para desencadenar respuestas antitumorales. En segundo lugar, actúa como un importante péptido de control positivo procedente de un antígeno exógeno en el supuesto de que no se observe ninguna respuesta de linfocitos T inducida por la vacuna contra los TUMAP derivados de autoantígenos del paciente. Y tercero, a veces permite extraer conclusiones en cuanto al estado de inmunocompetencia de la población de pacientes.
- 10 Los TUMAP de HLA de clase I y II del archivo se identifican por medio de una estrategia que combina la genómica funcional integrada con el análisis de la expresión génica, la espectrometría de masas y la inmunología de linfocitos T. La estrategia asegura que solo los TUMAP realmente presentes en un alto porcentaje de tumores sean escogidos para proseguir el análisis, descartando aquellos cuya expresión en el tejido normal sea nula o mínima. Para la selección de los péptidos, se analizaron de forma escalonada muestras de LLC de pacientes y sangre extraída a donantes sanos:
- 15 1. Se identificaron con espectrometría de masas los ligandos HLA del material canceroso.
 2. Se sometieron a un análisis hologénomico de la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) con micromatrices para descubrir los genes sobreexpresados en el tejido maligno (LLC) en comparación con una gama de órganos y tejidos normales.
 25 3. Los ligandos HLA identificados se compararon con los datos de expresión génica. Los péptidos codificados por los genes sobreexpresados o expresados selectivamente que habían sido detectados en el segundo paso se consideraron TUMAP candidatos para la vacuna multipeptídica.
 4. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica para hallar datos adicionales que avalaran la relevancia de los péptidos identificados como TUMAP.
 30 5. La relevancia de la sobreexpresión al nivel del ARNm se confirmó volviendo a detectar los TUMAP seleccionados en el paso 3 en el tejido tumoral y comprobar que no se detectaban (o lo eran muy poco) en tejidos sanos.
 6. Para evaluar si era factible que los péptidos seleccionados indujeran respuestas de linfocitos T *in vivo*, se llevaron a cabo pruebas de inmunogenicidad *in vitro* con linfocitos T humanos de donantes sanos y de pacientes con LLC.
- 35 En otro aspecto, los péptidos son preseleccionados por su inmunogenicidad antes de ser incluidos en el archivo. A modo de ejemplo y sin ánimo de limitación, la inmunogenicidad de los péptidos incluidos en el archivo se determina con un método que comprende la estimulación reiterada de linfocitos T CD8+ de donantes sanos con células presentadoras de antígeno artificiales cargadas con los complejos de péptido/MHC y anticuerpo anti-CD28.
- 40 Este método es preferido para cánceres raros y pacientes con un perfil de expresión inusual. En contraste con los cócteles multipeptídicos de composición fija que se están desarrollando el archivo permite un emparejamiento significativamente mejor de la expresión real de los antígenos del tumor con la vacuna. Se puede usar un péptido o combinaciones de varios péptidos «estándar» para cada paciente como parte de una estrategia multidiana. En teoría una estrategia basada en la selección de, pongamos, 5 péptidos antigenéticos distintos de una librería de 50 generaría unos 17 millones de composiciones farmacéuticas posibles.
- 45 En un aspecto, los péptidos son seleccionados para la vacuna en función de su idoneidad para cada paciente según un método dado a conocer, tal y como se expone continuación.
- 50 Se recopilan los datos del fenotipo del HLA, transcriptómicos y peptidómicos del material tumoral y de muestras de sangre del paciente para identificar los péptidos más adecuados que contengan TUMAP del archivo y exclusivos del paciente (mutados). Se escogerán los péptidos que se expresen de forma selectiva o que se sobreexpresen en el tumor del paciente y, si es posible, que presenten una potente inmugenicidad *in vitro* si se prueban con los PBMC del paciente.
- 55 Preferentemente, los péptidos incluidos en la vacuna se identificarán con el método consistente en: (a) identificación de los péptidos asociados a tumor (TUMAP) presentes en una muestra tumoral del paciente en cuestión; (b) comparación de los péptidos identificados con (a) un archivo (base de datos) de péptidos como el descrito antes; y (c) selección de al menos un péptido del archivo (base de datos) que presente correlación con un péptido asociado a tumor identificado en el paciente. Por ejemplo, los TUMAP presentados por la muestra del tumor se identifican mediante: (a1) comparación de los datos de expresión de la muestra tumoral con los datos de expresión de una muestra de tejido normal del mismo tipo de tejido de la muestra tumoral para identificar proteínas que se sobreexpresen o se expresen de modo aberrante en la muestra tumoral; y (a2) correlación de los datos de expresión con secuencias

de ligandos MHC unidos a moléculas MHC de clase I y/o clase II en la muestra tumoral para identificar ligandos MHC derivados de proteínas que son sobreexpresadas o expresadas de modo aberrante por el tumor. Preferentemente, las secuencias de los ligandos MHC se identifican eluyendo los péptidos unidos de las moléculas MHC aisladas de la muestra tumoral y secuenciando los ligandos eluidos. Preferentemente, la muestra tumoral y el tejido normal se obtienen del mismo paciente.

Además, o como alternativa, a la selección de péptidos con el modelo del archivo (base de datos), los TUMAP también se pueden identificar en el paciente *de novo* e incluirse después en la vacuna. A modo de ejemplo, los TUMAP candidatos se pueden identificar en el paciente mediante (a) comparación de los datos de expresión de la muestra tumoral con los datos de expresión de una muestra de tejido normal que corresponde al tipo de tejido de la muestra del tumor para identificar proteínas que se sobreexpresan o se expresan de modo aberrante en la muestra tumoral; y

(a2) correlación de los datos de expresión con secuencias de ligandos MHC unidos a moléculas MHC de clase I y/o clase II en la muestra tumoral para identificar ligandos MHC derivados de proteínas que son sobreexpresadas o expresadas de modo aberrante por el tumor. Como otro ejemplo, se pueden identificar proteínas portadoras de mutaciones que sean exclusivas de la muestra tumoral en comparación con el correspondiente tejido normal del paciente, así como encontrar TUMAP que permitan reconocer específicamente la mutación. Por ejemplo, el genoma del tumor y el del correspondiente tejido normal se pueden secuenciar mediante secuenciación hologenómica:

Para descubrir mutaciones que no sean sinónimas en las regiones codificadoras de proteínas de los genes, se extraen el ADN y el ARN genómicos de tejidos tumorales y el ADN genómico germinal normal y no mutado de células mononucleares de sangre periférica (PBMC). La estrategia de secuenciación de nueva generación (NGS) aplicada queda limitada a la re-secuenciación de las regiones codificantes de proteínas (re-secuenciación del exoma).

Con este objeto, se captura el ADN exónico de muestras humanas con equipos de enriquecimiento dirigido suministrados por el proveedor y se procede a la secuenciación con p. ej., un secuenciador HiSeq2000 (Illumina). Además, se secuencia el ARNm del tumor para determinar la cuantificación directa de la expresión génica y comprobar que los genes mutados se expresan en los tumores del paciente. Los millones de lecturas de secuencia resultantes se procesan con algoritmos informáticos. La lista de resultados contiene mutaciones y la expresión génica. Las mutaciones somáticas específicas del tumor se determinan mediante la comparación con las variaciones germinales derivadas de las PBMC y se priorizan. Los péptidos identificados *de novo* pueden ser analizados para determinar su inmunogenicidad según lo descrito antes con el archivo, y los TUMAP candidatos que posean la inmunogenicidad adecuada se seleccionan para la inclusión en la vacuna.

En una forma de realización indicada a título de ejemplo, los péptidos incluidos en la vacuna se identifican mediante: (a) identificación de los péptidos asociados a tumor (TUMAP) presentes en una muestra tumoral del paciente mediante los métodos antes descritos; (b) comparación de los péptidos identificados en a) el archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y su sobrerepresentación en tumores respecto al correspondiente tejido normal; (c) selección de al menos un péptido del archivo que presente correlación con un péptido asociado a tumor identificado en el paciente; y (d) opcionalmente, selección de al menos un péptido identificado *de novo* en el paso (a) para confirmar su inmunogenicidad.

En una forma de realización indicada a título de ejemplo, los péptidos incluidos en la vacuna se identifican mediante: (a) identificación de los péptidos asociados a tumor (TUMAP) presentes en una muestra tumoral del paciente en cuestión; y (b) opcionalmente, selección de al menos un péptido identificado *de novo* en el paso (a) para confirmar su inmunogenicidad.

Una vez seleccionados los péptidos, se fabrica la vacuna.

La vacuna preferentemente es una formulación líquida que contiene los péptidos disueltos en DMSO al 33%.

Cada péptido se disuelve en DMSO antes de formar parte del producto. La concentración de cada solución de péptido se escoge dependiendo del número de péptidos que formarán parte del producto. Cada solución de péptido y DMSO se mezcla en partes iguales para obtener una solución que contenga todos los péptidos del producto con una concentración de ~2,5 mg/ml por péptido. La solución mezclada se diluye a 1:3 con agua para inyectables hasta alcanzar una concentración de 0,826 mg/ml por péptido en DMSO al 33%. La solución diluida se filtra con un filtro estéril de 0,22 µm. Se obtiene la solución final a granel.

La solución final a granel se envasa en viales y se conserva a -20°C hasta su uso. Un vial contiene 700 µl de solución que contiene 0,578 mg de cada péptido. De los cuales 500 µl (aprox. 400 µg por péptido) se aplicarán con la inyección intradérmica.

A continuación se describirá la presente invención con los ejemplos siguientes que muestran las formas de realización preferidas de la misma a título ilustrativo, sin que con ello se pretenda limitar la invención.

La **Figura 1** muestra la expresión superficial de HLA de muestras de LLC primaria. Expresión de HLA de clase I (a) y de clase II (b) de células de LLC CD5⁺CD19⁺ comparada con linfocitos B autólogos CD5⁺CD19⁺ en 7 muestras de LLC primaria. Los datos se expresan en forma de media ± DE de experimentos hechos por triplicado. Expresión media de HLA de clase I (c) y de clase II (d) de células de LLC CD5⁺CD19⁺(n=7) comparada con linfocitos B autólogos CD5⁺CD19⁺. P<0,01 Abreviaturas: UPN, número unificado de paciente

La **Figura 2** muestra la identificación de una nueva categoría de antígenos asociados a tumor mediante los perfiles del ligandoma de HLA. (a) Coincidencias de las proteínas originarias de ligandos HLA de clase I procedentes de muestras de LLC primaria (n=30) y de PBMC de voluntarios sanos (n=30). (b) Perfil comparativo de proteínas originarias de ligandos HLA de clase I basado en la frecuencia de representación restringida al HLA en ligandomas de PBMC de LLC y de voluntarios sanos. Las frecuencias [%] de pacientes con LLC/voluntarios sanos positivos para la presentación restringida al HLA de la proteína originaria pertinente (eje de abscisas (x)) aparecen indicadas en el eje de ordenadas (y). El recuadro de la izquierda señala el subgrupo de proteínas originarias que presentan una representación exclusiva en la LLC con frecuencias en >20% de los pacientes (LiTAA: antígenos asociados a tumor derivados del ligandoma). (c) Análisis de representación de antígenos asociados a la LLC en ligandomas HLA de clase I que han sido publicados. Las barras indican la representación relativa [%] de los respectivos antígenos por ligandos HLA de clase I en PBMC de LLC y de voluntarios sanos. Las líneas discontinuas separan los antígenos en tres grupos según su grado de asociación con la LLC. (d) Coincidencias de las proteínas originarias obtenidas de muestras de LLC en diferentes estadios de la enfermedad (Binet A (n=9), Binet B (n=7), Binet C (n=14)). (e) Análisis por «mapa de calor» (*Heatmap*) de las frecuencias de representación [%] de los LiTAA en diversos estadios de la enfermedad (Binet A-C, como en (d)) (f) Análisis por «mapa de calor» (*Heatmap*) de la representación de LiTAA [%] en muestras de LLC primaria con del17p (n=5) y sin del17p (n=25). Abreviaturas: CLL, leucemia linfocítica crónica (*Chronic Lymphocytic Leukemia*); HV, voluntario sano (*Healthy Volunteer*)

La **Figura 3** muestra que los LiTAA son reconocidos específicamente por las repuestas inmunitarias de los pacientes con LLC.(a) LiTAA de HLA de clase I y los LiTAP correspondientes (3 HLA-A*03, 5 HLA-A*02, 5 HLA-B*07) evaluados funcionalmente en ensayos ELISPOT con IFN- γ . Las cifras absolutas y las frecuencias del reconocimiento inmunitario específico de péptido por parte de los PBMC de pacientes con LLC se resumen en la columna de la derecha.(b) Ejemplo de LiTAP A*03 evaluados con ELISPOT empleando PBMC de voluntarios sanos como control. Como control positivo se empleó una mezcla de epítopos del virus de Eppstein-Barr (EBV) que contenía 4 péptidos reconocidos con frecuencia (...) y como control negativo el péptido A*03 GAG₁₈₋₂₆ del VIH.(c) Ejemplo de ensayos ELISPOT realizados con LiTAP de HLA-A*03 (n=3) con PBMC procedentes de 3 pacientes con LLC. Los resultados mostrados corresponden a los LiTAP inmunorreactivos. Como control positivo se empleó una mezcla de epítopos del EBV y como control negativo el péptido A*03 GAG₁₈₋₂₆ del VIH. (d) Ejemplo de LiBAP derivados de tejido benigno HLA-A*03 (n=3) analizados con PBMC de pacientes con LLC a modo de control interno como parte de la estrategia para la selección de las dianas. Como control positivo se empleó una mezcla de epítopos del EBV y como control negativo el péptido A*03 GAG₁₈₋₂₆ del VIH. (e) Diagrama de dispersión de las frecuencias ajustadas por alelo de la presentación de LiTAP en ligandomas de la LLC (detectados por EM) y las correspondientes frecuencias ajustadas por alelo del reconocimiento inmunitario por los PBMC de un paciente con LLC en el ensayo ELISPOT con IFN- γ . Se muestran los puntos de datos correspondientes a los 14/15 LiTAP que mostraron reconocimiento inmunitario. Abreviaturas: LiTAP, péptido asociado a tumor derivado del ligandoma; HV, voluntario sano; neg., negativo; pos., positivo; UPN, número unificado del paciente; LiBAP, péptido asociado a tumor derivado del ligandoma; MS, espectrometría de masas.

La **Figura 4** muestra la identificación de LiTAP y de LiTAA de HLA de clase II adicionales/sinérgicos.(a) Coincidencia de proteínas originarias de ligandos de HLA de clase II de muestras de PBMC de LLC primaria (n=20) y de voluntarios sanos (n=13). (b) Perfil comparativo de proteínas originarias de ligando HLA de clase II basado en la frecuencia de representación restringida al HLA en ligandomas de PBMC de enfermos de LLC y de voluntarios sanos. Las frecuencias [%] de pacientes de LLC/voluntarios sanos positivos para la presentación restringida al HLA de la proteína originaria pertinente (eje de abscisas (x)) aparecen indicadas en el eje de ordenadas (y). El recuadro situado a la izquierda señala el subgrupo de proteínas originarias que presentan una representación exclusiva en la LLC con frecuencias >20% de los pacientes (LiTAA: antígenos asociados a tumor derivados del ligandoma). (c) LiTAA de HLA de clase II y LiTAP correspondientes (n=6) evaluados funcionalmente en ensayos ELISPOT con IFN- γ . Las cifras absolutas y las frecuencias del reconocimiento inmunitario específico de péptido por parte de los PBMC de pacientes con LLC se resumen en la columna de la derecha. (d) Ejemplo de LiTAP de HLA de clase II evaluados con ELISPOT empleando PBMC de voluntarios sanos como control.Como control positivo se empleó PHA. Como control negativo se utilizó el péptido HLA-DR FLNA₁₆₆₉₋₁₆₈₃. (e) Ejemplo de ensayos ELISPOT con LiTAP de HLA de clase II (n=6) con PBMC procedentes de 3 pacientes con LLC. Los resultados mostrados corresponden a los LiTAP inmunorreactivos. Como control positivo se empleó PHA y como control negativo el péptido HLA-DR FLNA₁₆₆₉₋₁₆₈₃. (f) Análisis de las coincidencias entre proteínas originarias de ligandos de HLA de clase I y de clase II exclusivos de la LLC correspondientes a dianas vacunales compartidas/sinérgicas. (g) Análisis por «mapa de calor» de los 132 LiTAA HLA de clase I/II compartidos (identificados en (d)). Se especifican las dos proteínas originarias que muestran una representación ≥20% de ambos, de los ligandomas de pacientes con LLC de HLA de clase I y de clase II.

La **Figura 5** muestra el análisis longitudinal del ligandoma de HLA de clase I de pacientes con LLC sometidos a quimio-/inmunoterapia. Diagramas de dispersión (*Volcano plots*) de las abundancias relativas de ligandos en los ligandomas de HLA de clase I de los pacientes tras el tratamiento en comparación con sus abundancias antes del tratamiento (razón postratamiento/pretratamiento). Las líneas discontinuas indican los umbrales de los cambios significativos en la abundancia (razón >2 veces, p<0,05), con los ligandos significativamente regulados al alza situados en la esquina superior derecha y los regulados a la baja en la esquina superior izquierda. Las frecuencias de los ligandos significativamente regulados aparecen especificadas en los cuadrantes respectivos. Los LiTAP que

- exhibieron una regulación significativa durante el curso del tratamiento aparecen señalados en rojo con sus secuencias especificadas. (a) Análisis del ligandoma de un paciente con LLC antes de recibir y 48 h/24 h después de recibir tratamiento con rituximab/bendamustina (375 mg/m² / 90 mg/m²). 1/28 (3,6%) de los LiTAP detectables manifestó cambios significativos en la abundancia. (b) Análisis del ligandoma de un paciente con LLC antes del tratamiento y después de los primeros 7 días de tratamiento con alemtuzumab (3 dosis de alemtuzumab, 10 mg, 20 mg y 30 mg los días 1, 3 y 5; análisis del ligandoma el día 7). 3/24 (12,5%) de los LiTAP detectables presentaron cambios significativos en la abundancia. (c) Análisis del ligandoma de un paciente con LLC antes de recibir y 24 h después de recibir tratamiento con 300 mg de ofatumumab. 2/10 (20,0%) de los LiTAP detectables mostraron cambios significativos en la abundancia.
- La Figura 6 presenta el análisis retrospectivo de la supervivencia de pacientes con LLC con respecto a su reconocimiento inmunitario de los LiTAP. (a) Gráfica de Kaplan-Meier de la supervivencia global de 44 pacientes con LLC. (b) La supervivencia global de los sujetos se evaluó respecto a las respuestas inmunitarias específicas de LiTAP agrupadas del modo siguiente: Negro, pacientes con LLC con respuestas inmunitarias a >1 LiTAP (n=10). Rojo, pacientes con LLC con reacciones inmunitarias a 0-1 LiTAP (n=34).
- La Figura 7 muestra el análisis de saturación de las identificaciones de proteínas originarias de ligandos de HLA de clase I en pacientes con LLC. Número de identificaciones de proteínas originarias de ligandos de HLA únicos respecto al total de identificaciones de proteínas originarias de ligandos de HLA en 30 pacientes con LLC. La regresión exponencial posibilitó el cálculo fiable ($R^2=0,9912$) del número máximo alcanzable de identificaciones de proteínas originarias distintas (línea discontinua). La línea de puntos representa la cobertura del proteoma originario lograda en nuestra cohorte de pacientes con LLC.
- La Figura 8 demuestra que los LiTAP HLA-A*02 y B*07 son reconocidos específicamente por las respuestas inmunitarias de los pacientes con LLC. (d) Ejemplo de LiBAP derivados de tejido benigno HLA-A*02 (n=3) y (d) HLA-B*07 (n=3) analizados con PBMC de pacientes de LLC a modo de control interno como parte de la estrategia para la selección de las dianas. Una mezcla de epítopos del EBV se empleó como control positivo, y los péptidos del VIH XX_{xx-xx} A*02 y XX_{xx-xx} HLA-B*07 como control negativo, respectivamente. (b) Ejemplo de LiTAP HLA-A*02 (n=6) y (e) HLA-B*07 (n=5) evaluados con ensayos ELISPOT empleando PBMC de voluntarios sanos como control. Los controles positivo y negativo se describen en (a). (c) Ejemplo de ensayos ELISPOT con LiTAP HLA-A*02 (n=6) y (f) HLA-B*07 (n=5) analizados cada uno con PBMC de 3 pacientes con LLC de HLA apareados. Los resultados mostrados corresponden a los LiTAP inmunorreactivos. Los controles positivo y negativo se describen en (a). Abreviaturas: LiBAP, péptido asociado a tejido benigno derivado del ligandoma; LiTAP, péptido asociado a tumor derivado del ligandoma; HV, voluntario sano; neg., negativo; pos., positivo; UPN, número unificado del paciente.
- La Figura 9 muestra la tinción combinada con citocinas intracelulares y con tetraméros de LiTAP HLA-A*03 específicos de linfocitos T de un paciente con LLC. (a) Tinción intracelular del IFN-γ y del TNF-α de P_{A*03}³ (DMXL1₁₂₇₁₋₁₂₇₉ SSSGLHPPK (SEQ ID N.^o 77) en PBMC estimulados de un paciente con LLC. Como control positivo se empleó PMA/ionomicina y como control negativo el péptido A*03 GAG₁₈₋₂₆ del VIH. (b) Tinción con tetraméros de linfocitos T CD8⁺ de un paciente con LLC con tetraméros P_{A*03}³ (DMXL1₁₂₇₁₋₁₂₇₉ SSSGLHPPK (SEQ ID N.^o 77)). Como control se muestra la tinción con tetraméros con el P_{A*02}¹ (ABCA6₁₂₇₀₋₁₂₇₈ ILDEKPVII (SEQ ID N.^o 63) no reconocido en el mismo paciente.
- La Figura 10 muestra la cuantificación de la expresión en superficie de HLA en células de LLC primaria en pacientes sometidos a quimio-/inmunoterapia. La expresión en superficie de HLA en células de LLC CD5⁺CD19⁺ se cuantificó con citometría de flujo, antes y después del tratamiento. Los datos se expresan en forma de media ± DE de experimentos hechos por triplicado. Expresión en superficie de (a) HLA de clase I y (b) HLA de clase II en células de LLC primaria de 4 pacientes antes del tratamiento y 24 h después del tratamiento con rituximab. Expresión en superficie de (c) HLA de clase I y (d) HLA de clase II en células de LLC primaria de un paciente antes del tratamiento, 72 h después (10 mg) y 7 días (60 mg) después del tratamiento con alemtuzumab. *P<0,01 Abreviaturas: UPN, número unificado del paciente; h, hora; d, día.
- La Figura 11 muestra la sobrerepresentación del péptido ILDEKPVII en tejidos normales en comparación con muestras de LLC. Solo se muestran las muestras en que se detectó el péptido. El conjunto analizado incluyó 12 muestras de LLC y las siguientes muestras normales: 1 x tejido adiposo, 3 x glándula suprarrenal, 6 x arteria, 5 x médula ósea, 7 x cerebro, 3 x mama, 5 x nervio, 13 x colon, 7 x esófago, 2 x vesícula biliar, 5 x corazón, 12 x riñón, 20 x hígado, 44 x pulmón, 3 x ganglio linfático, 4 x linfocitos monomorfonucleares de sangre periférica, 2 x ovario, 6 x páncreas, 1 x peritoneo, 3 x hipofisis, 2 x placenta, 3 x pleura, 3 x próstata, 6 x recto, 7 x glándula salival, 4 x músculo esquelético, 5 x piel, 3 x intestino delgado, 4 x bazo, 5 x estómago, 4 x testículo, 3 x timo, 3 x glándula tiroides, 3 x tráquea, 2 x uréter, 5 x vejiga urinaria, 2 x útero y 2 x vena.

55 Ejemplos

Ejemplo 1:

Identificación y cuantificación de los péptidos asociados a tumor presentados en la superficie celular

Muestras de tejido

Las muestras tumorales de pacientes fueron facilitadas por la Universidad de Tübingen, Tübingen, Alemania. Los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito. Para el análisis del ligandoma se aislaron por centrifugación en gradiente de densidad los PBMC de pacientes con LLC (frecuencia de células de LLC >80%) así como PBMC de voluntarios sanos (HV). Se obtuvo el consentimiento informado conforme a la declaración de Helsinki.

5 El estudio se llevó a cabo conforme a las directrices del Comité de ética local. El tipado del HLA corrió a cargo del Departamento de Hematología y Oncología, Tübingen. Las muestras se conservaron a -80 °C hasta su uso.

Cuantificación de la expresión superficial de HLA

Para la comparación con linfocitos B autólogos sanos, se llevó a cabo la cuantificación de la expresión superficial de HLA en muestras de pacientes que contenían como mínimo un 0,5% de linfocitos B normales CD5⁺CD19⁺. La expresión

10 de HLA en la superficie se analizó con el ensayo de citometría de flujo cuantitativa QIFIKIT® (Dako) siguiendo las instrucciones del fabricante. En resumen, se tiñeron triplicados de cada muestra con el anticuerpo monoclonal (AcM) W6/32 específico de HLA de clase I (pan-HLA de clase I), con AcM específico de HLA-DR L243 (los dos producidos de modo interno) o con control de isotipo IgG (BioLegend), respectivamente. La tinción de los marcadores superficiales se llevó a cabo con anticuerpos CD3 (BD), CD5 (BD) y CD19 (BD) marcados directamente. Como marcador de viabilidad se añadió 7-AAD (BioLegend) justo antes del análisis por citometría de flujo en un analizador FACSCanto Analyzer (BD).

Aislamiento de los péptidos HLA de las muestras de tejido

Las moléculas HLA de clase I y II se aislaron empleando la purificación por inmunofujiabilidad tal y como se ha descrito

20 antes. En resumen, sedimentos de células congelados instantáneamente se lisaron con una solución CHAPS/PBS 10 mM (AppliChem, St. Louis, MO, EE.UU./Gibco, Carlsbad, CA, EE.UU.) que contenía inhibidor de proteasas 1x (Complete, Roche, Basilea, Suiza). Las moléculas HLA se purificaron en una sola etapa con el AcM W6/32 específico de HLA de clase I (pan-HLA de clase I) y con el AcM Tü39 específico de HLA de clase II (pan-HLA de clase II), enlazados covalentemente con sefarosa activada con CNBr (GE Healthcare, Chalfont St Giles, Reino Unido). Los complejos HLA:péptido se eluyeron con la adición repetida de ácido trifluoroacético al 0,2% (TFA, Merck, Whitehouse Station, NJ, EE.UU.). Las fracciones de elución E1-E8 se agruparon y los ligandos HLA libres se aislaron por ultrafiltración con unidades de filtro para centrífugas (Amicon, Millipore, Billerica, MA, EE.UU.). Los ligandos HLA se extrajeron y se desalaron del filtrado con puntas de pipeta ZipTip C18 (Millipore). Los péptidos extraídos se eluyeron con 35 µl de acetonitrilo al 80% (ACN, Merck)/TFA 0,2%, se centrifugaron hasta secarlos completamente y se resuspendieron en 25 µl de ACN 1%/TFA 0,05%. Las muestras se conservaron a -20 °C hasta el análisis con CL-

30 EM/EM.

Análisis de los ligandos HLA mediante CL-EM/EM

Las muestras peptídicas se separaron con cromatografía de líquidos de fase inversa (nanoUHPLC, UltiMate 3000 RSLC nano, ThermoFisher, Waltham, MA, EE.UU.) y después fueron analizadas con un espectrómetro de masas híbrido LTQ Orbitrap XL acoplado en línea (ThermoFisher). Cada muestra se analizó por quintuplicado. Se inyectaron

35 volúmenes de muestra de 5 µl (proporciones del 20% de la muestra) en una columna de retención de 75 µm x 2 cm (Acclaim PepMap RSLC, ThermoFisher) a 4 µl/min durante 5,75 min. A continuación se procedió a la separación de los péptidos a 50°C y un caudal de 175 nl/min en una columna de separación de 50 µm x 50 cm (Acclaim PepMap RSLC, ThermoFisher) aplicando un gradiente de 2,4 a 32,0% de ACN a lo largo de 140 min. Los péptidos eluidos se ionizaron mediante ionización por nanonebulización y se analizaron en el espectrómetro de masas con un método CID (disociación provocada por colisión) que generó espectros de fragmentación de los 5 iones precursores más abundantes en los llamados *survey scans*. La resolución se fijó en 60.000. En lo que concierne a los ligandos de HLA de clase I, el intervalo de masas se limitó a 400-650 m/z con estados de carga 2 y 3 permitidos para la fragmentación. En lo concerniente a los HLA de clase II, se analizó un intervalo de masas de 300-1500 m/z con estados de carga ≥2 permitidos para la fragmentación.

Búsqueda en la base de datos y anotación del espectro

El procesamiento de datos se efectuó con el programa Proteome Discoverer (v1.3, ThermoFisher) que integró los resultados de la búsqueda en el motor de búsqueda Mascot (Mascot 2.2.04, Matrix Science) en su comparación con el proteoma humano contenido en la base de datos de Swiss-Prot (www.uniprot.org, edición de 27 de septiembre de 2013; contenía 20.279 secuencias proteínicas revisadas). La búsqueda combinaba los datos de las réplicas técnicas

50 y no se limitó por especificidad enzimática. La tolerancia de masa del precursor se fijó en 5 ppm y la tolerancia de masa del fragmento en 0,5 Da. La metionina oxidada se toleró como modificación dinámica. Las tasas de falsos positivos (FDR, *False discovery rates*) se determinaron con el algoritmo Percolator basándose en el cotejo con una base de datos señuelo consistente en la base de datos aleatoria de dianas. La FDR se ajustó a un valor objetivo de q ≤ 0,05 (FDR al 5%). Las coincidencias entre péptido y espectro (PSM) con q ≤ 0,05 se filtraron siguiendo parámetros

55 ortogonales adicionales, para asegurar la calidad del espectro y su validez. Las puntuaciones de Mascot se filtraron a ≥20. Para los HLA de clase I, las longitudes de los péptidos se limitaron entre 8 y 12 aminoácidos (aa) de longitud. En el caso de los HLA de clase II, los péptidos se limitaron a una longitud de 12 a 25 aminoácidos. Se deshabilitó el agrupamiento de proteínas para permitir anotaciones múltiples de péptidos (p. ej., secuencias conservadas mapeadas en varias proteínas). Para el control de calidad, se aplicaron umbrales de rendimiento de ≥ 300 ligandos únicos de

HLA de clase I y ≥ 100 ligandos únicos de HLA de clase II por muestra. La anotación de HLA se efectuó con SYFPEITHI (www.syfpeithi.de) o con una base de datos interna ampliada.

Análisis longitudinal de los ligandomas de pacientes con LLC a lo largo del tratamiento

Antes de llevar a cabo la cuantificación sin marcaje (LFQ, *label-free quantification*) de las abundancias relativas de cada ligando de HLA a lo largo del tratamiento se normalizaron las cantidades de péptido inyectadas en muestras apareadas y cada muestra fue analizada con CL-EM/EM por quintuplicado.

En resumen, se calcularon las cantidades relativas de sustancia en muestras apareadas a partir de las intensidades medias del ión precursor determinadas en series de análisis para la búsqueda de dosis con espectrometría de masas ajustadas según la dilución. La cuantificación relativa de los ligandos HLA se llevó a cabo calculando el área bajo la curva de los correspondientes chromatogramas de iones precursores extraídos (XIC) con Proteome Discoverer 1.3. Se calcularon los cocientes de las áreas medias de cada péptido en las series de 5 réplicas analizadas con la espectrometría de masas con cuantificación sin marcaje (EM-LFQ) de cada muestra y a continuación se analizaron con pruebas de la t de Student bilaterales con la secuencia de instrucciones (*script*) Matlab, de confección propia (v8.2, Mathworks).

15 Síntesis de los péptidos

Con el sintetizador automático de péptidos EPS221 (Abimed) se sintetizaron péptidos con el método basado en la química del 9-fluorenilmetil-oxicarbonil/tert-butil (Fmoc/tBu). Los péptidos sintéticos se utilizaron para la validación de las identificaciones con CL-EM/EM, así como para los experimentos de funcionalidad.

Amplificación de linfocitos T específicos de péptido

20 PBMC de pacientes con LLC y de voluntarios sanos se cultivaron en medio RPMI1640 (Gibco) complementado con suero humano mezclado al 10% (PHS, producido de forma interna), β -mercaptoetanol 100 mM (Roth, Karlsruhe, Alemania) y penicilina/estreptomicina al 1% (GE). Para la estimulación de los linfocitos T CD8 $^{+}$ se descongelaron PBMC y se expusieron a pulsos de 1 μ g/ml por péptido. Las PBMC expuestas a los péptidos ($5\text{-}6 \times 10^6$ células/ml) se cultivaron a 37°C y con CO₂ al 5% durante 12 días. El día 0 y el día se añadieron al medio de cultivo IL-4 1,5 ng/ml (R&D Systems, Minneapolis, MN, EE. UU.) e IL-7 5 ng/ml (Promokine, Heidelberg, Alemania). Los días 3, 5, 7 y 9 se añadió al medio de cultivo IL-2 2 ng/ml (R&D Systems). Las PBMC estimuladas con los péptidos se caracterizaron funcionalmente con ensayos ELISPOT el día 12 y mediante tinción intracelular de citocinas el día 13. Para la estimulación de los linfocitos T CD4 $^{+}$, el cultivo fue el mismo descrito para los linfocitos T CD8 $^{+}$ pero con dos modificaciones: la pulsación se llevó a cabo con 10 μ g/ml de péptido de HLA de clase II y no se añadieron ni IL-4 ni IL-7.

30 Ensayo ELISPOT con IFN- γ

Los ensayos ELISPOT con IFN- γ se llevaron a cabo del modo descrito en otro lugar (33). En resumen, se tapizaron placas de nitrocelulosa de 96 pocillos (Millipore) con AcM IFN- γ 1 mg/ml (Mabtech, Cincinnati, OH, EE. UU.) y se incubaron hasta el día siguiente a 4 °C. Las placas se bloquearon con PHS al 10% durante 2 h a 37 °C. 5×10^5 células/pocillo de PBMC preestimuladas se pulsaron con péptido 1 μ g/ml (HLA de clase I) o 2,5 μ g/ml (HLA de clase II) y se incubaron durante 24-26 h. Los puntos se contabilizaron con un analizador ImmunoSpot S5 (CTL, Shaker Heights, OH, EE. UU.). Las respuestas de los linfocitos T se consideraron positivas si se contabilizaban >15 puntos/pocillo y el número medio de puntos por pocillo era como mínimo 3 veces mayor que la media de puntos en los pocillos del control negativo (según las directrices del *Cancer Immunoguiding Program* (CIP)).

40 Tinción intracelular de IFN- γ y TNF- α

La frecuencia y la funcionalidad de los linfocitos T CD8 $^{+}$ específicos de péptido se analizaron mediante tinción intracelular de IFN- γ y TNF- α . Las células se marcaron con Cytofix/Cytoperm (BD), CD8-PECy7 (Beckman Coulter, Fullerton, CA, EE. UU.), CD4-APC (BD Bioscience), TNF- α -PE (Beckman Coulter) e IFN- γ -FITC (BD). Las muestras se analizaron con un citómetro de flujo FACS Canto II.

45 La frecuencia de los linfocitos T CD8 $^{+}$ específicos de péptido se determinó tiñendo con anticuerpo anti-CD8 y complejos tetraméricos de HLA:péptido marcados con ficoeritrina (PE).

Resultados

Las células de LLC primaria no manifestaron pérdida o regulación a la baja de la expresión de HLA en comparación con linfocitos B normales autólogos

50 La pérdida o la regulación a la baja de HLA en las neoplasias malignas puede suponer una gran limitación para la inmunoterapia con linfocitos T. Por consiguiente, en primer lugar, los inventores determinaron los niveles de expresión de HLA en células de LLC CD19 $^{+}$ CD5 $^{+}$ en comparación con linfocitos B CD19 $^{+}$ CD5 $^{+}$ autólogos. Se cuantificaron por citometría de flujo los niveles de HLA en la superficie en un grupo de 7 pacientes con LLC. Los niveles de expresión de HLA en la superficie resultaron heterogéneos a escala individual en los pacientes, con recuentos totales de

moléculas de HLA de clase I que se situaban entre ~42.500 a 288.500 moléculas/célula en el caso de las células de LLC y entre ~32.000 y 256.500 moléculas/célula en el caso de los linfocitos B normales. El análisis individualizado de la expresión en superficie de HLA en las muestras triplicadas reveló diferencias pequeñas pero significativas en los niveles de expresión ($P \leq 0,01$) en 4 de los 7 pacientes (Fig. 1a). La expresión de HLA-DR se situó entre ~29.000-

- 5 100.500 en células de LLC y ~19.500-79.500 en linfocitos B. Se detectaron diferencias pequeñas en los niveles de HLA-DR ($P < 0,01$) en 5 de los 7 pacientes. El análisis estadístico de la expresión superficial de HLA media en células de LLC en comparación con la de linfocitos B normales no reveló diferencias significativas en la expresión de HLA de clase I y II (Fig. 1c, d). Considerados en conjunto, estos datos demuestran elevados niveles de expresión de HLA de clase I y II en células de LLC sin indicios de pérdida o regulación a la baja del HLA en comparación con linfocitos B normales.

La CL-EM/EM identifica una amplia gama de ligandos de HLA de clase I y II presentados de forma natural

El mapeo de los ligandomas de HLA de clase I de 30 pacientes con LLC permitió a los inventores identificar un total de 18.844 péptidos distintos que representaban a 7377 proteínas originarias, alcanzando >95% de la cobertura máxima alcanzable (Figura 7). El número de péptidos distintos identificados por paciente se situaba entre 345 y 2497 (media: 1131). En total, en el estudio se identificaron péptidos restringidos por más de 30 alelos de HLA-A y -B diferentes (que abarcan >99% de la población de raza blanca_ENREF_27). En la cohorte de voluntarios sanos formada por 30 donantes de PBMC se identificaron en total 17.322 péptidos únicos que representaban a 7180 proteínas originarias diferentes (cobertura >90%). La distribución de los alelos HLA en la cohorte de voluntarios sanos cubrió el 100% de alelos HLA-A y >80% de alelos HLA-B en la cohorte de pacientes con LLC.

- 20 Se efectuó un análisis de los ligandomas de HLA de clase II en 20 pacientes con LLC. En total se identificaron 5059 péptidos únicos que representaban a 1486 proteínas originarias. Los HLA de clase II de la cohorte de voluntarios sanos formada por 13 donantes de PBMC arrojó 2046 péptidos diferentes que representaban a 756 proteínas originarias.

La comparación de los ligandomas de HLA de clase I revela multitud de antígenos asociados a la LLC

- 25 Con objeto de descubrir nuevos antígenos asociados a la LLC, los inventores compararon los proteomas originarios de las cohortes de LLC y de voluntarios sanos. El análisis de coincidencia de las proteínas originarias del HLA reveló que 2148 proteínas (29,1% del proteoma originario de la LLC mapeado) estaban representadas exclusivamente en el ligandoma HLA de la LLC (Fig. 2a). Con el propósito de diseñar una vacuna peptídica estándar que fuera ampliamente utilizable, los inventores priorizaron la selección de dianas potenciales aplicando los criterios siguientes:
- 30 La exclusividad para la LCC se definió como criterio primordial, seguido por la clasificación de los antígenos según la frecuencia de representación en los ligandomas de la LLC (Fig. 2b). La plataforma señaló 49 proteínas originarias (0,7% del proteoma originario de la LLC) representadas por 225 ligandos de HLA distintos que mostraban una representación exclusiva en la LLC en ≥20% de los pacientes con LLC. Aplicando la misma estrategia de clasificación de antígenos a los antígenos exclusivos de las PBMC de los voluntarios sanos, se identificó un conjunto de 71
- 35 antígenos asociados a tejido benigno derivados de ligandoma (LIBAA) y los 298 ligandos correspondientes (LIBAP) para el uso como control interno en ensayos inmunológicos.

Aparte de los LLC-LiTAA ampliamente representados para el diseño de vacuna estándar, la plataforma identificó un segundo grupo de 2099 antígenos exclusivos de la LLC con frecuencias de representación <20%. Tales dianas se prestan a servir como repositorios para abordajes terapéuticos más individualizados.

40 **Detección de ligandos de HLA de clase I presentados de forma natural y derivados de antígenos asociados a la LLC confirmados por CL-EM/EM**

Junto con la identificación de nuevos antígenos asociados a la LLC se adoptó una estrategia secundaria centrada en la clasificación de los escasos antígenos de LLC confirmados dentro del presente conjunto de datos de ligandos de HLA presentados de forma natural. Los inventores fueron capaces de identificar 28 ligandos de HLA distintos que representaban 8 antígenos asociados a LLC descritos. Resulta destacable que solo la fibromodulina (FMOD₃₂₄₋₃₃₃, RINEFSISSF, HLA-A*23 (SEQ ID N.^º 526) mostrase una representación exclusiva de la LLC, clasificada en el presente conjunto de datos con el número 437 de los antígenos de la LLC, a causa de su baja frecuencia de representación en la cohorte de pacientes con LLC. Los siete antígenos restantes aparecieron representados tanto en los PBMC de LLC como en los procedentes de voluntarios sanos, por lo que incumplieron el criterio primordial de exclusividad para la LLC. No obstante, en lo que concierne a CD19, CD20, RHAMM y PRAME, se detectaron diversos grados de sobrerepresentación asociada a la LLC (Fig. 2c).

La comparación de ligandomas identifica LiTAA compartidos en diferentes estadios de la enfermedad y estratos de riesgo

- 55 A fin de evaluar la aplicabilidad de las nuevas dianas en diferentes estadios de la enfermedad, los inventores llevaron a cabo comparaciones de los ligandomas específicos de subgrupos comparando pacientes en los estadios de Binet A (n=9), B (n=7) y C (n=14). El análisis de coincidencias entre las 2148 proteínas originarias exclusivas de la LLC halló 550 (25,6%) compartidas al menos en dos estadios, con un grupo central de 137 proteínas (6,1%) representado en

pacientes de los tres estadios de la enfermedad (Fig. 2d). Resulta destacable que 45/49 (91,8%) de los LiTAA pertenecen al grupo central de proteínas originarias compartidas que aparecen representadas en los tres subgrupos. El análisis por «mapa de calor» de las frecuencias de representación de los 49 LiTAA en los estadios de Binet A, B y C se muestra en la Fig. 2e.

- 5 También se quiso determinar la representación de LiTAA en los subgrupos de pacientes con alto riesgo por ser portadores de la delección 17p13 (del17p, n=5) en comparación con los pacientes sin dicha mutación (sin del17p, n=25). Los inventores hallaron que el 77,7% de los LiTAA identificados estaban representados en ambos subgrupos (Fig. 2f). En conjunto, estos datos avalan la estrategia concebida de análisis de los ligandomas de HLA en las cohortes para la selección de dianas ampliamente aplicables.

10 **La caracterización funcional de LiTAP de HLA de clase I revela inmunorreactividad asociada a la LLC**

A fin de evaluar la inmunogenicidad y la especificidad de nuestros LiTAP de HLA de clase I, los inventores llevaron a cabo ensayos de ELISPOT con IFN-γ con recuerdo a los 12 días. Se compuso un grupo de 15 LiTAP (6 LiTAP A*02, 4 A*03 y 5 B*07) para la estimulación de PBMC con HLA similares obtenidos de pacientes con LLC y de voluntarios sanos (Fig. 3a). Los inventores observaron la secreción de IFN-γ con 14/15 (93,3%) de los LiTAP analizados en pacientes con LLC (3/4 A*03 (Fig. 3c), en 6/6 LiTAP A*02 y en 5/5 B*07 (Fig. 8 c,f)), pero no en los de los controles sanos (0/10, Fig. 3b, Fig. 8 b,e). Estos resultados fueron confirmados de forma modélica en el caso de P_{A*03}³ (DMXL1₁₂₇₁₋₁₂₇₉ SSSGLHPPK) mediante la tinción con tetrámeros de linfocitos T CD8⁺ y la tinción de citocinas intracelulares del IFN-γ y del TNF-α (Fig. 9 a,b). Se efectuaron ensayos ELISPOT con LiBAP derivados de tejido benigno con HLA apareados para controlar la especificidad respecto a la LLC del reconocimiento inmunitario dirigido contra los LiTAP en pacientes con LLC. Los inventores analizaron un grupo de 9 LiBAP (3 A*02, 3 A*03, 3*B*07) y no observaron ninguna secreción significativa de IFN-γ en ninguno de los pacientes con LLC analizados (0/7 A*03 (Fig. 3d), 0/10 A*02⁺ y 0/5 B*07 (Fig. 8 a,d)).

En lo que concierne a los 14/15 LiTAP que demostraron ser reconocidos por el sistema inmunitario en uno o en varios pacientes, los inventores calcularon las frecuencias ajustadas por alelo de la presentación restringida a HLA (detectada mediante CL-EM/EM) y las frecuencias de inmunorreactividad (detectadas mediante ELISPOT) en pacientes con LLC. Sorprendentemente se observó una correlación lineal entre estos dos parámetros (r de Pearson=0,77, R^2 =0,59, Fig. 3e). Estos resultados sugieren dos puntos principales: El primero, que la representación exclusiva del tumor es un prerequisito para el reconocimiento inmunitario. Y segundo, que es posible deducir directamente la frecuencia del reconocimiento inmunitario a partir de la frecuencia de la presentación restringida a HLA de los LiTAP inmunorreactivos. En conjunto, estos datos demuestran la eficacia de nuestra estrategia para descubrir dianas que sean inmunológicamente relevantes para vacunas peptídicas específicas de la LLC.

El análisis del ligandoma de HLA de clase II identifica otros epítopos de linfocitos T CD4⁺ para el diseño de vacunas sinérgicas

Dadas las importantes funciones directas e indirectas que desempeñan los linfocitos T CD4⁺ en la respuesta inmunitaria contra el cáncer, el diseño óptimo de la vacuna exige la inclusión de otros epítopos de HLA de clase II. Los inventores llevaron a cabo un análisis de coincidencias de los ligandomas de los PBMC de LLC y de voluntarios sanos y descubrieron que 937 proteínas (63,0% de las proteínas originarias de la LLC identificadas) estaban representadas exclusivamente en los ligandomas de pacientes con LLC (Fig. 4a). Aplicando la misma estrategia de clasificación de antígenos descrita para los HLA de clase I, los investigadores descubrieron 73 LiTAA de HLA de clase II representados por 460 LiTAP (Fig. 4 b). Los ensayos de caracterización funcional realizados con un grupo de 7 LiTAP de HLA de clase II (Fig. 4c) en ensayos ELISPOT con IFN-γ revelaron una secreción significativa de IFN-γ en 6/7 (85,7%) LiTAP de pacientes con LLC (Fig. 4e), pero no en los controles sanos (0/10, Fig. 4d). A continuación, los inventores efectuaron análisis combinados de ligandomas de HLA de clase I y II a fin de identificar dianas sinérgicas comunes. El análisis de coincidencias de las proteínas originarias exclusivas de la LLC reveló que 132 proteínas estaban representadas tanto en los ligandomas de HLA de clase I como II (Fig. 4f). El análisis por «mapa de calor» identificó 2 proteínas cuyas frecuencias de representación eran ≥20% en ambos ligandomas (B4GALT1 (26,7% en clase I/30,0% en clase II), HLA-DMA (20,0% en clase I/20% en clase II), Fig. 4g). Sorprendentemente, uno de los LiTAP de clase I (HLA-DMA₂₀₆₋₂₁₄, HEIDRYTAI, B*18) resultó estar completamente integrado en el correspondiente LiTAP de HLA clase II (VTHEIDRYTAIAY (SEQ ID N.º 924)). En conjunto, los inventores identificaron un grupo de LiTAP de clase II, que pudieron ser verificados como epítopos de linfocito T, así como una gama de ligandos de HLA de clase II potencialmente sinérgicos que abarcan LiTAA de clase I.

Análisis longitudinal de ligandomas de pacientes con LLC sometidos a distintos regímenes terapéuticos

El objetivo de la inmunoterapia con péptidos es el tratamiento de mantenimiento y la erradicación de la enfermedad residual mínima. Por consiguiente, la vacunación peptídica en el marco de la LLC debería tener lugar tras la quimio/inmunoterapia estándar. Así pues, los inventores analizaron en diversos momentos la expresión de HLA y perfilaron los ligandomas de pacientes con LLC que estaban recibiendo diferentes regímenes terapéuticos.

Los inventores cuantificaron la expresión en superficie de HLA de clase I y II en 4 pacientes sometidos a tratamiento con rituximab (Rt_{0h}, Rt_{24h}) y en un paciente que estaba recibiendo alemtuzumab (At_{0h}, At_{72h}, At_{7d}, Fig. 10 a-d). La

expresión en superficie de HLA reveló heterogeneidad individual en los pacientes sin cambios significativos en la expresión media de HLA de clase I ($Rt_{0h}=50.500$, $Rt_{24h}=48.000$; $A_{0h}=42.500$, $A_{7d}=61.500$) y HLA de clase II ($Rt_{0h}=36.500$, $Rt_{24h}=27.500$; $A_{0h}=47.000$, $A_{7d}=55.500$) en el curso de cada régimen terapéutico.

El análisis longitudinal del ligandoma de HLA de clase I se efectuó en tres pacientes, cada uno de los cuales recibía rituximab-bendamustina, alemtuzumab u ofatumumab (Fig. 5a-c). Se observó presentación diferencial (cambio ≥ 2 veces, $p \leq 0,05$) en el 11,1% de los ligandos de HLA de clase I con el tratamiento con rituximab-bendamustina, en el 21,6% de los ligandos con el tratamiento con ofatumumab y en el 33,6% de los ligandos con el tratamiento con alemtuzumab. En conjunto, se descubrió que los LiTAP que representaban a 8/49 (16,3%) LiTAA se presentaban diferencialmente en el curso del tratamiento. Todos estos datos demuestran la expresión estable de los HLA en la superficie celular y la presentación robusta de los LiTAP en el curso de diferentes tratamientos.

Las respuestas inmunitarias contra los LiTAP podrían estar asociadas con la mejora de la supervivencia global en pacientes con LLC

Como último paso, los inventores llevaron a cabo un análisis retrospectivo de la supervivencia en 33 pacientes con LLC (Fig. 6a) analizados con ensayos ELISPOT en el que compararon los casos con respuestas de linfocitos T específicas frente a 0-1 LiTAP ($n=23$) con los casos de esa misma respuesta frente a >1 LiTAP ($n=10$) (Fig. 6b). En la cohorte de baja respuesta murieron 6/23 (26,1%) pacientes y en la de alta respuesta 0/11 pacientes. La supervivencia global parece ser más prolongada en la cohorte con >1 reacción inmunitaria.

Ejemplo 2

Síntesis de péptidos

Todos los péptidos se sintetizaron mediante síntesis en fase sólida estándar con el contrastado método de Fmoc. Despues de la purificación con RP-HPLC preparativa, se llevó a cabo un proceso de intercambio iónico para incorporar contraiones que fueran fisiológicamente compatibles (por ejemplo, trifluoroacetato, acetato, amonio o cloruro).

La identidad y la pureza de cada péptido se determinaron con espectrometría de masas y RP-HPLC analítica. Tras el procedimiento de intercambio iónico se obtuvieron los péptidos en forma de liofilizado blanco o blancuzco con una pureza de entre el 90% y el 99,7%.

Todos los TUMAP se administraron preferiblemente como sales de trifluoroacetato o de acetato, aunque también es factible con otros tipos de sales. En las mediciones del ejemplo 4 se utilizaron sales trifluoroacéticas de los péptidos.

Ejemplo 3

Ensayos de unión al MHC

Los péptidos candidatos para los tratamientos a base de linfocitos T dados a conocer se siguieron analizando para comprobar su capacidad de unión al MHC (afinidad). Los diferentes complejos de péptido-MHC se produjeron con intercambio de péptido-ligando, técnica en la que un péptido sensible a la escisión se escinde y se intercambia por el péptido de interés que se pretende analizar. Sólo los candidatos peptídicos que pueden unirse y estabilizar las moléculas de MHC receptoras del péptido evitan la disociación de los complejos MHC. Para determinar el rendimiento de la reacción de intercambio se llevó a cabo un ELISA basado en la detección de la cadena liviana ($\beta 2m$) de los complejos MHC estabilizados. El ensayo se efectuó siguiendo en líneas generales el modo descrito por Rodenko et al. (Rodenko et al. Nat Protoc. 1 (2006): 1120-1132).

Placas MAXISorp de 96 pocillos (NUNC) se incubaron toda la noche con estreptavidina 2 ug/ml en PBS a temperatura ambiente, se lavaron 4x y se bloquearon durante 1 hora a 37 °C con un tampón de bloqueo que contenía BSA al 2%.

Como patrones se emplearon monómeros HLA-A*0201/MLA-001 replegados, en el intervalo de 15 a 500 ng/ml. Los monómeros de péptido-MHC resultantes de la reacción de intercambio por UV se diluyeron a 1:100 con tampón de bloqueo. Las muestras se incubaron durante 1 h a 37°C, se lavaron cuatro veces, se incubaron con anticuerpo anti- $\beta 2m$ conjugado con HRP 2 ug/ml durante 1 h a 37°C, se lavaron de nuevo y se revelaron con solución de TMB que se detuvo con NH₂SO₄. La absorción se midió a 450 nm.

Los péptidos candidatos que presentan un rendimiento de intercambio elevado (preferiblemente superior al 50%, más preferiblemente superior al 75%) se prefieren en general para la generación y la producción de anticuerpos o de fragmentos de los mismos, y/o receptores de linfocitos T o de fragmentos funcionales de los mismos, ya que muestran la suficiente avidez hacia las moléculas MHC y evitan la disociación de los complejos MHC.

Las puntuaciones de unión a MHC de clase I de los péptidos analizados fueron: <20% = +; 20% al 49% = ++; 50% al 75% = +++; $\geq 75\%$ = +++++

| Seq ID N. ^o | Secuencia | Intercambio de péptido |
|------------------------|-----------|------------------------|
| 229 | FRVGNVQEL | ++++ |
| 239 | SENAFYLSP | ++++ |

Ejemplo 4**Inmunogenicidad *in vitro* de los péptidos presentados por MHC de clase I**

A fin de recabar información sobre la inmunogenicidad de los TUMAP dados a conocer, los inventores llevaron a cabo estudios con un ensayo de sensibilización *in vitro* de linfocitos T basado en estimulaciones reiteradas de linfocitos T CD8+ con células presentadoras de antígeno artificiales (aAPC) cargadas con complejos de péptido/MHC y anticuerpo anti-CD28.

5 De este modo, los inventores pudieron demostrar la inmunogenicidad de los TUMAP restringidos a HLA-A*0201 dados a conocer, lo cual demuestra que estos péptidos son epítopos de linfocitos T contra los cuales existen linfocitos T precursores CD8+ en humanos.

Sensibilización *in vitro* de linfocitos T CD8+

10 Para llevar a cabo estimulaciones *in vitro* con células presentadoras de antígeno artificiales cargadas con complejo de péptido-MHC (pMHC) y anticuerpo anti-CD28, los inventores primero aislaron linfocitos T CD8+ de productos de leucoféresis HLA-A*02 por selección positiva con microperlas de CD8 (Miltenyi Biotec, Bergisch-Gladbach, Alemania) de donantes sanos obtenidas de la Clínica universitaria de Mannheim, Alemania, tras el preceptivo consentimiento informado.

15 Los linfocitos CD8+ o PBMC aislados se incubaron hasta su utilización en medio para linfocitos T (TCM) consistente en RPMI-Glutamax (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) complementado con suero AB humano termoinactivado al 10% (PAN-Biotech, Aidenbach, Alemania), penicilina 100 U/ml / estreptomicina 100 µg/ml (Cambrex, Colonia, Alemania), piruvato sódico 1 mM (CC Pro, Oberdorla, Alemania), gentamicina 20 µg/ml (Cambrex). En este paso al medio TCM también se le añadieron IL-7 2,5 ng/ml (PromoCell, Heidelberg, Alemania) e IL-2 10 U/ml (Novartis Pharma, Nuremberg, Alemania).

20 La fabricación de las microperlas tapizadas con pMHC/anti-CD28, las estimulaciones de los linfocitos T y la lectura se llevaron a cabo en un sistema *in vitro* muy definido con cuatro moléculas pMHC distintas en cada condición de estimulación y 8 moléculas pMHC distintas en cada condición de lectura.

25 El anticuerpo coestimulador purificado Ab 9.3 (Jung et al., Proc Natl Acad Sci USA **84** (1987): 4611-4615), una IgG2a de ratón anti-CD28 humano se biotiniló químicamente con sulfo-N-hidroxisuccinimidobiotina siguiendo las recomendaciones del fabricante (Perbio, Bonn, Alemania). Las microperlas utilizadas consistían en partículas de poliestireno de 5,6 µm de diámetro recubiertas de estreptavidina (Bangs Laboratories, Illinois, EE.UU.).

30 Los pMHC usados en las estimulaciones de control positivo y negativo fueron A*0201/MLA-001 (péptido ELAGIGILTV (SEQ ID N.º 1017) de Melan-A modificado/MART-1) y A*0201/DDX5-001 (YLLPAIVHI de DDX5, SEQ ID N.º 1018), respectivamente.

35 Placas de 96 pocillos se tapizaron con 800.000 microperlas / 200 µl en presencia de 4 x 12,5 ng de diferentes pMHC biotinilados, se lavaron y después se les añadió 600 ng de anti-CD28 biotinilado en un volumen de 200 µl. Las estimulaciones se iniciaron en placas de 96 pocillos en las que se incubaron simultáneamente 1x10⁶ linfocitos T CD8+ con 2x10⁵ microperlas recubiertas y lavadas en 200 µl de TCM suplementado con 5 IL-12 ng/ml (PromoCell) durante 3 o 37 días a 37 °C. La mitad del medio se renovó con TCM fresco suplementado con IL-2 80 U/ml y la incubación continuó otros 4 días a 37 °C. Este ciclo de estimulación se efectuó en total tres veces. Para la lectura de los multímeros pMHC con 8 moléculas pMHC distintas por condición se empleó una estrategia de codificación combinatoria bidimensional según lo descrito en otro lugar (Andersen et al., Nat. Protoc. **7** (2012): 891-902), con pequeñas modificaciones que comprenden el acoplamiento con 5 fluorocromos distintos. Por último, los análisis de los multímeros se llevaron a cabo tiñendo las células con el colorante vital Live/dead® del IR cercano (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania), con anticuerpo anti-CD8-FITC clon SK1 (BD, Heidelberg, Alemania) y multímeros pMHC fluorescentes. Para el análisis se equipó un citómetro BD LSRII SORP con los filtros y láseres adecuados. Las células específicas de péptido se calcularon en forma de porcentaje respecto al total de linfocitos T CD8+. La evaluación del análisis multimérico se efectuó con el software FlowJo (Tree Star, Oregón, EE. UU.). La sensibilización *in vitro* de los linfocitos CD8+ multímero+ específicos se detectó comparando los resultados con las estimulaciones del control negativo. La inmunogenicidad para un antígeno dado quedaba confirmada si al menos un pocillo estimulado *in vitro* y evaluable de un donante sano contenía una línea de linfocitos T CD8+ específica después de la estimulación *in vitro* (esto es, el pocillo contenía al menos un 1% de multímero+ específico entre los linfocitos T CD8+ y el porcentaje de células multímero+ específicas era al menos 10x de la mediana de las estimulaciones del control negativo).

45 50 Inmunogenicidad *in vitro* de los péptidos de la LLC

En el caso de los péptidos de HLA de clase I analizados, la inmunogenicidad *in vitro* se puede demostrar con la generación de líneas de linfocitos T específicos de ese péptido. A modo de ejemplo, el péptido KFAEEFYSF (SEQ ID N.º 20) propició respuestas *in vitro* de los linfocitos T en 2 de los 5 donantes analizados.

Ejemplo 5

55 **Identificación y cuantificación de los péptidos asociados a tumor presentados en la superficie celular**

Muestras de tejido:

Además de las muestras usadas para la identificación de los péptidos, se empleó un conjunto independiente de muestras que contenía tanto tejidos normales como tumorales (LLC) para el análisis o la confirmación de los péptidos asociados a HLA-A*02 dados a conocer. Las pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de la intervención quirúrgica o de la autopsia. Los tejidos se criogenizaron en nitrógeno líquido inmediatamente después de la extirpación y permanecieron a -70°C hasta el aislamiento de los TUMAP.

Aislamiento de los péptidos HLA de las muestras de tejido

Las mezclas de péptidos HLA de las muestras de tejido criogeneralizadas se obtuvieron por inmunoprecipitación de los tejidos sólidos siguiendo un protocolo ligeramente modificado (Falk et al., *Nature* **351** (1991): 290-296; Seeger et al., *Immunogenetics* **49** (1999): 571-576) con el anticuerpo específico de HLA-A*02 BB7.2, con el anticuerpo específico de HLA-A, -B y -C W6/32, sefarosa activada con CNBr, tratamiento con ácido y ultrafiltración.

Análisis por espectrometría de masas

Las mezclas de péptidos HLA se separaron en función de su hidrofobicidad con cromatografía en fase inversa (sistema nanoAcuity UPLC, Waters) y los péptidos eluidos se analizaron con un espectrómetro de masas híbrido LTQ-Orbitrap (ThermoElectron) equipado con una fuente ESI. Las mezclas de péptidos se cargaron directamente en una columna microcapilar de sílice fundido (75 µm de d.i. x 250 mm) rellena con material de fase invertida C18 de 1,7 µm (Waters) aplicando un caudal de 400 nl por minuto. Posteriormente los péptidos se separaron con un gradiente binario de 180 minutos en dos fases con 10% al 33% de B con un caudal de 300 nl por minuto. El gradiente estaba compuesto por solvente A (ácido fórmico al 0,1% en agua) y solvente B (ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo). Para la introducción en la fuente nano-ESI se empleó un capilar de vidrio recubierto de oro (PicoTip, New Objective). Los espectrómetros de masas LTQ-Orbitrap se hicieron funcionar en el modo dependiente de datos con el método TOP5. En resumen, se inició un ciclo de barrido con un barrido completo de alta precisión de masa en el orbitrap ($R = 30\,000$), al que siguieron barridos EM/EM también en el orbitrap ($R = 7500$) con los 5 iones precursores más abundantes y exclusión dinámica de los iones preseleccionados. Los espectros de masas en tandem se interpretaron con SEQUEST y control manual adicional. La secuencia peptídica identificada se confirmó comparando el patrón de fragmentación generado por el péptido natural con el patrón de fragmentación de un péptido de referencia sintético de idéntica secuencia.

La cuantificación relativa de la CL-EM sin marcaje se efectuó por recuento iónico, es decir por extracción y análisis de las características CL-EM (Mueller et al., *Proteomics*. **7** (2007): 3470-3480). El método supone que las áreas de señal de CL-EM de un péptido están correlacionadas con su abundancia en la muestra. Las características extraídas se procesaron además con deconvolución del estado de carga y alineamiento del tiempo de retención (Mueller et al., *J Proteome. Res* **7** (2008): 51-61; Sturm et al., *BMC Bioinformatics*. **9** (2008): 163). Por último, todas las características CL-EM se cotejaron con los resultados de la identificación de secuencias para combinar los datos cuantitativos de muestras y tejidos diferentes con los perfiles de presentación de péptidos. Los datos cuantitativos se normalizaron en proporción dos tercios de acuerdo con la tendencia central para tener en cuenta la variación entre los duplicados técnicos y biológicos. De ese modo, cada péptido identificado se puede asociar con datos cuantitativos que permiten la cuantificación relativa entre muestras y tejidos. Asimismo, todos los datos cuantitativos adquiridos de los candidatos peptídicos se revisaron manualmente para comprobar la coherencia de los datos y verificar la exactitud del análisis automático. Se calculó un perfil de presentación de cada péptido que mostraba la presentación media de la muestra, así como las variaciones de los duplicados. El perfil superpone muestras de LLC con muestras de tejido normal de referencia. En la Figura 11 se muestra el perfil de presentación de un péptido sobrerepresentado a modo de ejemplo.

Referencias bibliográficas citadas

- Ding, M. X. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* **13** (2012): 5653-5657
- Gallardo-Perez, J. C. et al., *Biochim.Biophys.Acta* **1843** (2014): 1043-1053
- Jardim, B. V. et al., *Oncol Rep.* **30** (2013): 1119-1128
- Jevnikar, Z. et al., *J Biol.Chem* **288** (2013): 2201-2209
- Liu, Y. Y. et al., *Mol.Cancer* **9** (2010): 145
- Mayr, C. et al., *Blood* **105** (2005): 1566-1573
- Men, T. et al., *Tumour.Biol.* **35** (2014): 269-275
- Nagai, K. et al., *Cancer Med.* **3** (2014): 1085-1099
- Pallasch, C. P. et al., *Blood* **112** (2008): 4213-4219
- Poeta, M. L. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* **51** (2012): 1133-1143

- Teh, M. T. et al., PLoS.One. 7 (2012): e34329
 Yi, S. et al., Leuk.Lymphoma **52** (2011): 72-78
 Yoon, D. Y. et al., Biochem.Biophys.Res.Commun. **288** (2001): 882-886
 Yu, Z. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **91** (2011): 1371 -1374
 5 Zhang, K. et al., Chin Med.J (Engl.) **126** (2013): 4660-4664
 Zhou, H. et al., IUBMB.Life **64** (2012): 889-900

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> immatics biotechnologies GmbH
 10 <120> Inmunoterapia novedosa contra varios tumores de la sangre, en particular contra la leucemia linfoides crónica (LLC)
 <130> I32605WO
 <150> GB 1411037.3
 <151> 20-06-2014
 15 <150> US 62/014.849
 <151> 20-06-2014
 <160> 1018
 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 10
 20 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 1

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Glu | His | Pro | Asn | Val | Thr | Leu | Thr | Ile |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 |

 25 <210> 2
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 2

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Leu | Ala | Glu | His | Pro | Asn | Val | Thr | Leu |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 |

 30 <210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 3

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Leu | Tyr | Gly | Arg | Ser | Tyr | Thr | Trp |
| 1 | | | | 5 | | | | |

 35 <210> 4
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 4

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Val | Ala | Glu | Phe | Leu | Ala | Arg | His |
| 1 | | | | 5 | | | | |

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 5

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | His | Ser | Asn | Val | Asn | Leu | Thr | Ile |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 6

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | Pro | Asp | Asn | Val | Lys | Leu | Phe | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 7
<211> 9
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 7

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Ser | Asp | Thr | Gly | Glu | Leu | Lys | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

20 <210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 8

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Val | Asn | Gly | Lys | Leu | Val | Ala | Leu | Lys |
| 1 | | | | | | | | 5 | 10 |

25 <210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 9

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Arg | Leu | Ser | Ala | Gln | Ala | Ala | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

30 <210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 10

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Pro | Phe | Thr | Ala | Ile | Arg | Glu | Ala |
| 1 | | | | | | | | 5 |

40 <210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 11

Phe Gly Leu Ala Arg Ala Lys Ser Val
1 5

5 <210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 5 *Homo sapiens*
 <400> 12

Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg
1 5

10 <210> 13
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 13

Ala Ala Ala Asn Ile Ile Arg Thr Leu
1 5

15 <210> 14
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 14

Gly Arg Phe Lys Asn Leu Arg Glu Ala Leu
1 5 10

20 <210> 15
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 15

Met Ser Pro Phe Ser Lys Ala Thr Leu
1 5

25 <210> 16
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 16

Gln Glu Asp Pro Gly Asp Asn Gln Ile Thr Leu
1 5 10

35 <210> 17
 <211> 8
 <212> PRT
 35 *Homo sapiens*
 <400> 17

Ser Pro Phe Ser Lys Ala Thr Leu
1 5

<210> 18
<211> 8

ES 2 802 155 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 18

Asp Ala Leu Leu Lys Arg Thr Met
1 5

5 <210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 19

Gly Glu Asp Val Arg Ser Ala Leu Leu
1 5

10 <210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 20

Lys Phe Ala Glu Glu Phe Tyr Ser Phe
1 5

20 <210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 21

Tyr Gly Tyr Asp Asn Val Lys Glu Tyr
1 5

25 <210> 22
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 22

Leu Glu Val Glu Glu Arg Thr Lys Pro Val
1 5 10

30 <210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 23

Arg Asp Ser Pro Ile Asn Ala Asn Leu Arg Tyr
1 5 10

35 <210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 24

Arg Pro Phe Val Ile Val Thr Ala
1 5

5 <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 25

Arg Pro Ile Ile Asn Thr Pro Met Val
1 5

10 <210> 26
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 26

Ser Pro Thr Ser Ser Arg Thr Ser Ser Leu
1 5 10

15 <210> 27
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 27

Ala Thr Ser Ala Pro Leu Val Ser Arg
1 5

20 <210> 28
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 28

Ala Glu Leu Arg Ser Thr Ala Ser Leu Leu
1 5 10

25 <210> 29
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 29

Ala Pro Ala Ser Ser His Glu Arg Ala Ser Met
1 5 10

35 <210> 30
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 30

Ala Ser Arg Gln Ala Pro Pro His Ile
1 5

ES 2 802 155 T3

<210> 31
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 31

Ala Val Lys Lys Asn Pro Gly Ile Ala Ala
1 5 10

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 32

Glu Glu His Leu Glu Ser His Lys Lys Tyr
1 5 10

<210> 33
<211> 9
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 33

Gly Glu Phe Thr Ser Ala Arg Ala Val
1 5

<210> 34
20 <211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 34

Gly Gln Ser Thr Pro Arg Leu Phe Ser Ile
1 5 10

25 <210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 35

Leu Val Asp Asp Pro Leu Glu Tyr
1 5

30 <210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 36

Arg Pro Lys Asn Leu Met Gln Thr Leu
1 5

40 <210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 37

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gln | Ala | Pro | Pro | His | Ile | Glu | Leu |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | 5 | | |

<210> 38

<211> 10

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 38

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Glu | Ala | Ala | Glu | Leu | Arg | Ser | Thr | Ala |
| 1 | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | 10 |

<210> 39

10 <211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 39

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ala | Val | Arg | Ile | Gly | Ser | Val | Leu |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

15 <210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 40

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Arg | Ala | Gly | Val | Val | Arg | Glu | Leu |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

20

<210> 41

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 41

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ala | Ala | Val | Arg | Ile | Gly | Ser | Val | Leu |
| 1 | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | 10 |

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 42

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Leu | Tyr | Glu | Leu | His | Val | Phe | Thr | Phe |
| 1 | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | 10 |

35

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 43

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Tyr | Glu | Leu | His | Val | Phe | Thr | Phe |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

40 <210> 44

<211> 9

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 44

Tyr Leu Asn Lys Glu Ile Glu Glu Ala
1 5

5 <210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 45

Asp Glu Leu Pro Lys Phe His Gln Tyr
1 5

10 <210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 46

Asp Val Thr Gly Gln Phe Pro Ser Ser Phe
1 5 10

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*
<400> 47

Glu His Ser Arg Val Leu Gln Gln Leu
1 5

25 <210> 48
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 48

Ile Lys Val Ser Lys Gln Leu Leu
1 5

30 <210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 49

Lys Pro Arg Gln Ser Ser Pro Gln Leu
1 5

35 <210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 50

Lys Gln Leu Leu Ala Ala Leu Glu Ile
1 5

5 <210> 51
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 51

Arg Arg Lys Asp Leu Val Leu Lys Tyr
1 5

10 <210> 52
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 52

Arg Thr Arg Asp Tyr Ala Ser Leu Pro Pro Lys
1 5 10

15 <210> 53
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 53

Ala Pro Gly Ser Val Leu Pro Arg Ala Leu
1 5 10

20 <210> 54
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 54

Asp Ile Lys Glu His Pro Leu Leu
1 5

25 <210> 55
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 55

Asp Ser Ala Gly Pro Gln Asp Ala Arg
1 5

<210> 56
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 56

Phe Gln Tyr Ala Lys Glu Ser Tyr Ile
1 5

<210> 57

<211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 57

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Val | Leu | Ser | Trp | Pro | Phe | Leu | Met |
| 1 | | | | | | | | 5 |

5

<210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 58

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Glu | Asn | Asp | Gln | Ser | Leu | Ser | Phe |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 59
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 59

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Pro | Ser | Arg | Gln | Pro | Gln | Val |
| 1 | | | | | | | 5 |

15

<210> 60
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 60

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Arg | His | Gln | Ser | Phe | Thr | Thr | Lys |
| 1 | | | | | | | | 5 |

20

<210> 61
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 61

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Ser | His | Asn | Ala | Ser | Lys | Thr | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

25

<210> 62
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 62

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Glu | Ile | Asp | Thr | Thr | Met | Arg | Trp |
| 1 | | | | | | | | 5 |

30

<210> 63
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 63

35

| | | | | | | | | | |
|----|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Ile | Leu | Asp | Glu | Lys | Pro | Val | Ile | Ile |
| | 1 | | | | 5 | | | | |
| | <210> 64 | | | | | | | | |
| | <211> 9 | | | | | | | | |
| | <212> PRT | | | | | | | | |
| 5 | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | |
| | <400> 64 | | | | | | | | |
| | Leu | Pro | Gln | Glu | Pro | Arg | Thr | Ser | Leu |
| | 1 | | | | 5 | | | | |
| | <210> 65 | | | | | | | | |
| | <211> 8 | | | | | | | | |
| 10 | <212> PRT | | | | | | | | |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | |
| | <400> 65 | | | | | | | | |
| | Leu | Thr | Tyr | Lys | Leu | Pro | Val | Ala | |
| | 1 | | | | 5 | | | | |
| | <210> 66 | | | | | | | | |
| 15 | <211> 10 | | | | | | | | |
| | <212> PRT | | | | | | | | |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | |
| | <400> 66 | | | | | | | | |
| | Asn | Glu | Met | Glu | Leu | Ala | His | Ser | Phe |
| | 1 | | | | 5 | | | | 10 |
| | <210> 67 | | | | | | | | |
| 20 | <211> 10 | | | | | | | | |
| | <212> PRT | | | | | | | | |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | |
| | <400> 67 | | | | | | | | |
| | Arg | Glu | Phe | Pro | Glu | Ala | Asn | Phe | Glu |
| 25 | 1 | | | | 5 | | | | 10 |
| | <210> 68 | | | | | | | | |
| | <211> 9 | | | | | | | | |
| | <212> PRT | | | | | | | | |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | |
| 30 | <400> 68 | | | | | | | | |
| | Thr | His | His | Ile | Pro | Asp | Ala | Lys | Leu |
| | 1 | | | | 5 | | | | |
| | <210> 69 | | | | | | | | |
| | <211> 9 | | | | | | | | |
| | <212> PRT | | | | | | | | |
| 35 | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | |
| | <400> 69 | | | | | | | | |
| | Thr | Val | Lys | Glu | Asn | Leu | Ser | Leu | Phe |
| | 1 | | | | 5 | | | | |
| | <210> 70 | | | | | | | | |
| | <211> 8 | | | | | | | | |

ES 2 802 155 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 70

Val Leu Leu Lys Lys Ala Val Leu
1 5

5 <210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 71

His Leu Lys Ser Ile Pro Val Ser Leu
1 5

10 <210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 72

Lys Val Trp Tyr Asn Val Glu Asn Trp
1 5

20 <210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 73

Leu Pro Ala Tyr Arg Ala Gln Leu Leu
1 5

25 <210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 74

Leu Ser Glu Gln Thr Ser Val Pro Leu
1 5

30 <210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 75

Ser Leu Asn Gln Trp Leu Val Ser Phe
1 5

35 <210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 76

Ser Met Thr Ser Leu Ala Gln Lys Ile
1 5

5 <210> 77
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 77

Ser Ser Ser Gly Leu His Pro Pro Lys
1 5

10 <210> 78
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 78

Asp Leu Asp Val Lys Lys Met Pro Leu
1 5

15 <210> 79
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 79

Phe Tyr Thr Val Ile Pro His Asn Phe
1 5

20 <210> 80
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 80

His His Ile Asn Thr Asp Asn Pro Ser Leu
1 5 10

25 <210> 81
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 81

Arg Val Gly Glu Val Gly Gln Ser Lys
1 5

35 <210> 82
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 82

Ala Val Phe Asp Gly Ala Gln Val Thr Ser Lys
1 5 10

40 <210> 83
 <211> 9

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 83

Ser Gln Thr Asp Leu Val Ser Arg Leu
1 5

5 <210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 84

Val Pro Val Pro His Thr Thr Ala Leu
1 5

10 <210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 85

Tyr Gln Val Leu Asp Val Gln Arg Tyr
1 5

20 <210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 86

Ala Pro Phe Gln Gly Asp Gln Arg Ser Leu
1 5 10

25 <210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 87

Asp Val Ala Glu Pro Tyr Lys Val Tyr
1 5

30 <210> 88
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 88

Ile Val Ser Gly Gln Pro Gly Thr Gln Lys
1 5 10

35 <210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 89

ES 2 802 155 T3

Thr Pro Glu Gln Gln Ala Ala Ile Leu
1 5

5 <210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 90

Val Glu Leu Phe Arg Thr Ala Tyr Phe
1 5

10 <210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 91

Glu His Ala Asp Asp Asp Pro Ser Leu
1 5

15 <210> 92
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 92

Ser Glu Glu Ser Val Lys Ser Thr Thr Leu
1 5 10

20 <210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 93

Ser Pro Arg Pro Pro Leu Gly Ser Ser Leu
1 5 10

25 <210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 94

Ser Pro Trp Trp Arg Ser Ser Leu
1 5

35 <210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 95

Val Tyr Thr Pro Val Asp Ser Leu Val Phe
1 5 10

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 96

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Pro | Leu | Gln | Arg | Ser | Gln | Ser | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 97
<211> 8
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 97

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Glu | Val | His | Gln | Asp | Thr | Tyr |
| 1 | | | | | | | 5 |

<210> 98
<211> 9
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 98

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | His | Ser | Ala | Thr | Val | Thr | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 99
20 <211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 99

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Glu | Ala | Pro | Glu | Ala | Pro | Leu | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

25 <210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 100

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Pro | Arg | Ala | Ser | Gly | Ser | Gly | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

30 <210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 101

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Val | Gly | Pro | Ala | Ala | Glu | Ala | Lys |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
40 <213> *Homo sapiens*

<400> 102

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Ser | Ile | Thr | Lys | Ser | Val | Glu | Leu |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | 5 | |

<210> 103

<211> 9

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 103

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Gln | Thr | Lys | Asn | Asp | Leu | Val | Val |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | 5 | |

<210> 104

<211> 8

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 104

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Ser | Gln | Glu | Val | Cys | Arg | Asp |
| 1 | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | |

15 <210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 105

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Asp | Ile | Gln | Ser | Pro | Glu | Gln | Ile |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

20 <210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 106

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Glu | Asp | Asn | Ser | Ser | Asn | Ser | Leu |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

<210> 107

<211> 8

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 107

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Glu | His | Gln | Glu | Pro | Gly | Leu |
| 1 | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | |

<210> 108

<211> 9

35 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 108

Thr Lys Asn Asp Leu Val Val Ser Leu
 1 5

5 <210> 109
 <211> 9
 <212> PRT
 5 *Homo sapiens*
 <400> 109

Ala Glu Glu Ala Gly Gly Thr Arg Leu
 1 5

10 <210> 110
 <211> 8
 <212> PRT
 10 *Homo sapiens*
 <400> 110

Glu Asn Val Asn Lys Lys Asp Tyr
 1 5

15 <210> 111
 <211> 10
 <212> PRT
 15 *Homo sapiens*
 <400> 111

Gly Leu Asp Pro Asn Lys Pro Pro Glu Leu
 1 5 10

20 <210> 112
 <211> 12
 <212> PRT
 20 *Homo sapiens*
 <400> 112

Arg Pro Ala Gly Glu Pro Tyr Asn Arg Lys Thr Leu
 1 5 10

25 25 <210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 30 <400> 113

Ser Ala Ser Val Gln Arg Ala Asp Thr Ser Leu
 1 5 10

35 35 <210> 114
 <211> 9
 <212> PRT
 35 *Homo sapiens*
 <400> 114

Tyr Gly Asn Pro Arg Thr Asn Gly Met
 1 5

<210> 115
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 115
 Leu Ile Arg Pro Val Ser Ala Ser Phe
 1 5

 <210> 116
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <400> 116
 Ser Pro Val Asn Ser Ser Lys Gln Pro Ser Tyr
 1 5 10

 <210> 117
 <211> 10
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 117
 Gln Leu Phe Ser Tyr Ala Ile Leu Gly Phe
 1 5 10

 <210> 118
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 118
 Asp Glu His Leu Leu Ile Gln His Tyr
 1 5

 25 <210> 119
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 119
 Lys Gln Val Ala Ser Ser Thr Gly Phe
 1 5

 30 <210> 120
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 120
 Arg Asp Phe Gly Pro Ala Ser Gln His Phe Leu
 1 5 10

 <210> 121
 <211> 9
 <212> PRT
 40 <213> *Homo sapiens*
 <400> 121

Arg Gln Leu Gly Glu Val Ala Ser Phe
 1 5

5 <210> 122
 <211> 10
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 122

Thr Glu Ala Glu Thr Thr Ala Asn Val Leu
 1 5 10

10 <210> 123
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 123

Gly Tyr Leu Pro Val Gln Thr Val Leu
 1 5

15 <210> 124
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 124

Gly Gln Lys Glu Ala Leu Leu Lys Tyr
 1 5

20 <210> 125
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 125

Lys Pro Ser Glu Glu Arg Lys Thr Ile
 1 5

25 25 <210> 126
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 30 <400> 126

Lys Gln Thr Pro Lys Val Leu Val Val
 1 5

35 35 <210> 127
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 127

Ser Val Ile Gln His Val Gln Ser Phe
 1 5

<210> 128

<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 128

Thr Pro Ile Glu Arg Ile Pro Tyr Leu
1 5

5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 129

Ala Glu Val Glu Lys Asn Glu Thr Val
1 5

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*
<400> 130

Glu Val Lys Glu Glu Ile Pro Leu Val
1 5

<210> 131
<211> 9
20 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 131

Lys Pro Thr Ser Ala Arg Ser Gly Leu
1 5

<210> 132
25 <211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 132

Lys Tyr Ile Glu Thr Thr Pro Leu Thr Ile
1 5 10

30 <210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 133

Ser Glu Ile Lys Thr Ser Ile Glu Val
1 5

35

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 134

Ser Val Lys Pro Thr Ser Ala Thr Lys
1 5

<210> 135

<211> 9

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 135

Tyr Pro Asn Lys Gly Val Gly Gln Ala
1 5

<210> 136

10 <211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 136

Ile Ser Met Lys Ile Leu Asn Ser Leu
1 5

15 <210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 137

Lys Thr Ile Ala Phe Leu Leu Pro Met Phe
1 5 10

20

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 138

Arg Asp Ser Ile Ile Asn Asp Phe
1 5

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 139

Ser Val Lys Gly Gly Gly Asn Glu Lys
1 5 10

<210> 140

<211> 9

35 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 140

Gly Ile Ala Lys Thr Gly Ser Gly Lys
1 5

ES 2 802 155 T3

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 141

Ala Glu Thr Thr Asp Asn Val Phe Thr Leu
1 5 10

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 142

Ser Glu Tyr Gln Arg Phe Ala Val Met
1 5

<210> 143
<211> 9
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 143

Thr Phe Gly Glu Arg Val Val Ala Phe
1 5

<210> 144
20 <211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 144

Asn Glu Asn Leu Val Glu Arg Phe
1 5

25 <210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 145

Lys Ile Thr Val Pro Ala Ser Gln Lys
1 5

30 <210> 146
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 146

Lys Ile Thr Val Pro Ala Ser Gln Lys Leu
1 5 10

<210> 147
<211> 10
40 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 147

ES 2 802 155 T3

| | |
|----|--|
| | Val Pro Ala Ser Gln Lys Leu Arg Gln Leu |
| | 1 5 10 |
| | <210> 148 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| 5 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 148 |
| | His Val Gly Tyr Thr Leu Ser Tyr Lys |
| | 1 5 |
| | <210> 149 |
| | <211> 10 |
| 10 | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 149 |
| | Lys Leu Pro Leu Pro Leu Pro Pro Arg Leu |
| | 1 5 10 |
| | <210> 150 |
| 15 | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 150 |
| | Lys Pro Ile Glu Pro Arg Arg Glu Leu |
| | 1 5 |
| 20 | <210> 151 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 151 |
| | Ser His Ser His Val Gly Tyr Thr Leu |
| 25 | 1 5 |
| | <210> 152 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| 30 | <400> 152 |
| | Ala Pro Ser Glu Tyr Arg Tyr Thr Leu |
| | 1 5 |
| | <210> 153 |
| | <211> 10 |
| | <212> PRT |
| 35 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 153 |
| | Ala Pro Ser Glu Tyr Arg Tyr Thr Leu Leu |
| | 1 5 10 |

<210> 154
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 154
 Glu Ile Phe Gln Asn Glu Val Ala Arg
 1 5

<210> 155
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <400> 155
 Lys Asp Val Leu Ile Pro Gly Lys Leu
 1 5

<210> 156
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 156
 Val Pro Leu Val Arg Glu Ile Thr Phe
 1 5

<210> 157
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 157
 Asp Pro Asn Pro Asn Phe Glu Lys Phe
 1 5

25 <210> 158
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 158
 Ile Gln Ala Pro Leu Ser Trp Glu Leu
 1 5

30 <210> 159
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 159
 Val Ile Tyr Asn Glu Gln Met Ala Ser Lys
 1 5 10

<210> 160
 <211> 9
 <212> PRT
 40 <213> *Homo sapiens*
 <400> 160

Val Leu Arg Pro Gly Gly Ala Phe Tyr
 1 5

5 <210> 161
 <211> 9
 <212> PRT
 5 *Homo sapiens*
 <400> 161

Glu Asp Pro Asp Gln Asp Ile Leu Ile
 1 5

10 <210> 162
 <211> 9
 <212> PRT
 10 *Homo sapiens*
 <400> 162

His Gly Asn Leu Arg Glu Leu Ala Leu
 1 5

15 <210> 163
 <211> 9
 <212> PRT
 15 *Homo sapiens*
 <400> 163

Lys Leu Tyr Pro Thr Leu Val Ile Arg
 1 5

20 <210> 164
 <211> 9
 <212> PRT
 20 *Homo sapiens*
 <400> 164

Ser Glu Glu Thr Phe Arg Phe Glu Leu
 1 5

25 <210> 165
 <211> 9
 <212> PRT
 25 *Homo sapiens*

30 <400> 165

Glu Leu Asn Lys Leu Leu Glu Glu Ile
 1 5

35 <210> 166
 <211> 9
 <212> PRT
 35 *Homo sapiens*
 <400> 166

Ile Pro Phe Ser Asn Pro Arg Val Leu
 1 5

<210> 167

<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 167

Leu Leu Asp Glu Gly Ala Lys Leu Leu Tyr
1 5 10

5

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 168

Ser Pro Ala Asp Ala His Arg Asn Leu
1 5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 169

Ala Glu Leu Glu Arg Gln Ala Val Leu
1 5

<210> 170
<211> 9
20 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 170

Gly Arg Val Pro Gly Pro Leu Ser Leu
1 5

<210> 171
25 <211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 171

Ser Asp Leu Ala Arg Leu Ile Leu Leu
1 5

30 <210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 172

Thr Pro Ile Arg Glu Gln His Val Leu
1 5

35

<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 173

Ala Pro Arg Lys Gly Asn Thr Leu
 1 5

5 <210> 174
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 174

Glu Glu Glu Glu Ala Leu Gln Lys Lys Phe
 1 5 10

10 <210> 175
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 175

Lys Glu Asn Leu Val Asp Gly Phe
 1 5

15 <210> 176
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 176

Val Tyr Lys Glu Asn Leu Val Asp Gly Phe
 1 5 10

20 <210> 177
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 177

Thr Leu Leu Val Val Val Pro Lys Leu
 1 5

25 <210> 178
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 178

His Glu Ile Asp Arg Tyr Thr Ala Ile
 1 5

35 <210> 179
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 179

Val Phe Thr Leu Lys Pro Leu Glu Phe
 1 5

<210> 180

<211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 180

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Trp | Val | Pro | Arg | Asn | Ala | Leu |
| 1 | | | | | | 5 | |

5

<210> 181
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 181

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Gly | Val | Glu | His | Val | Val | Val | Tyr |
| 1 | | | | | | 5 | | |

<210> 182
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 182

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Asp | Lys | Pro | His | Val | Asn | Val |
| 1 | | | | | | 5 | |

<210> 183
 <211> 9

20

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 183

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Asp | Val | Leu | Lys | Val | Glu | Val | Phe |
| 1 | | | | | | 5 | | |

<210> 184
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25

<400> 184

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Pro | Val | Val | His | Ala | Ser | Ile |
| 1 | | | | | | 5 | |

<210> 185
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30

<400> 185

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Asp | Ser | Leu | Ile | Asp | Ser | Leu | Thr |
| 1 | | | | | | 5 | | |

35

<210> 186
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40

<400> 186

ES 2 802 155 T3

5 Thr Val Ala Asp Gln Val Leu Val Gly Ser Tyr
1 5 10

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
5 <213> *Homo sapiens*

<400> 187

10 Ala Ala Asp Thr Glu Arg Leu Ala Leu
1 5

<210> 188
<211> 9
10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 188

15 Asp Met Lys Ala Lys Val Ala Ser Leu
1 5

<210> 189
<211> 9
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 189

20 His Val Leu Glu Glu Val Gln Gln Val
1 5

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 190

25 Lys Glu Ala Ala Asp Thr Glu Arg Leu
1 5

<210> 191
<211> 9
<212> PRT
25 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 191

35 Arg Ile Ser Glu Val Leu Gln Lys Leu
1 5

<210> 192
<211> 9
<212> PRT
35 <213> *Homo sapiens*

<400> 192

40 Thr Glu Val Arg Glu Leu Val Ser Leu
1 5

<210> 193
<211> 10

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 193

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ile | Arg | Ser | Gly | Glu | Ala | Ala | Ala | Lys |
| 1 | | | | | | | | | 10 |

5 <210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 194

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Pro | Asn | Pro | Ala | Pro | Lys | Glu | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

10 <210> 195
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 195

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gln | Ser | Leu | Leu | Thr | Ala | Ile |
| 1 | | | | | | | 5 |

<210> 196
<211> 9
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 196

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Pro | Glu | Gln | Thr | Leu | Ser | Pro | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 197
<211> 9
25 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 197

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Glu | His | Gln | Val | Pro | Ser | Ser | Val |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 198
30 <211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 198

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Thr | Tyr | Lys | Ile | Val | Pro | Pro | Lys |
| 1 | | | | | | | | 5 |

35 <210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 199

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Leu | Leu | Asp | Gln | Val | Glu | Gln | Ile |
| 1 | | | | | | | | 5 |

ES 2 802 155 T3

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 200

Asp Glu Thr Met Val Ile Gly Asn Tyr
1 5

<210> 201
<211> 11
<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 201

Arg Gln Tyr Gly Ser Glu Gly Arg Phe Thr Phe
1 5 10

<210> 202
<211> 8

15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 202

Ser Pro Ala Pro Arg Thr Ala Leu
1 5

<210> 203

20 <211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 203

Gly Pro Arg Pro Ile Thr Gln Ser Glu Leu
1 5 10

25 <210> 204

<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 204

Lys Pro Glu Pro Val Asp Lys Val Ala
1 5

30

<210> 205

<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 205

Thr Pro Ser Ser Arg Pro Ala Ser Leu
1 5

<210> 206
<211> 9

40 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 206

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Glu | Thr | Gln | Val | Arg | Ser | Leu | Tyr |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

<210> 207

<211> 11

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 207

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Glu | Glu | Glu | Thr | Asn | Ser | Val | Ala | Thr | Leu |
| 1 | | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | | 10 |

<210> 208

10 <211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 208

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Glu | Gln | Lys | Val | Val | Glu | Leu | Tyr |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

15 <210> 209

<211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 209

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Pro | Ile | Ser | Asn | Ala | Val | Leu | Asn | Glu | Tyr |
| 1 | | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | | 10 |

20

<210> 210

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 210

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Ile | Lys | Glu | Lys | Ser | Ser | Leu |
| 1 | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | |

<210> 211

<211> 11

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 211

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Glu | Ile | Thr | Glu | Ile | Ser | Thr | Pro | Ser | Leu |
| 1 | | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | | 10 |

<210> 212

<211> 9

35 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 212

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Arg | Leu | Asn | Ser | Val | Asn | Asn | Arg |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

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

5 <400> 213

Ser Ile Leu Glu Asp Pro Pro Ser Ile
1 5

<210> 214
<211> 9
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 214

Thr Pro Arg Thr Asn Asn Ile Glu Leu
1 5

<210> 215
<211> 9
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 215

Asp Ala Met Lys Arg Val Glu Glu Ile
1 5

<210> 216
<211> 9
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 216

Asp Ile Lys Glu Val Lys Gln Asn Ile

1 5

25 <210> 217
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 217

Gly Pro Ile Tyr Pro Gly His Gly Met
1 5

30 <210> 218
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 218

Gly Asp Tyr Gly Arg Ala Phe Asn Leu
1 5

<210> 219
<211> 9
<212> PRT

ES 2 802 155 T3

<213> *Homo sapiens*
<400> 219

Thr Arg His Lys Ile Val His Thr Lys
1 5

5 <210> 220
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 220

Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys
1 5 10

10 <210> 221
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 221

Lys Ala Phe Asn Trp Phe Ser Thr Leu
1 5

15 <210> 222
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 222

Gln Ser Thr Gln Arg Ser Leu Ala Leu
1 5

<210> 223
<211> 11
<212> PRT
25 <213> *Homo sapiens*
<400> 223

Arg Asp Leu Gln Met Asn Gln Ala Leu Arg Phe
1 5 10

30 <210> 224
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 224

Arg Glu Leu Glu Ser Gln Leu His Val Leu
1 5 10

35 <210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 225

Ser Glu Ala Glu Lys Leu Thr Leu Val
1 5

<210> 226
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 226

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ala | Ala | Lys | Pro | Val | Ala | Thr | Lys |
| 1 | | | | | | | 5 | |

<210> 227
<211> 10
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 227

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Thr | Tyr | His | Gly | Ser | Phe | Ser | Thr | Lys |
| 1 | | | | | | | 5 | | 10 |

<210> 228
<211> 9
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 228

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Met | Tyr | Asp | Arg | Pro | Leu | Arg | Leu |
| 1 | | | | | | | 5 | |

<210> 229
20 <211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 229

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Arg | Val | Gly | Asn | Val | Gln | Glu | Leu |
| 1 | | | | | | | 5 | |

25 <210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 230

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Val | Ala | Pro | Phe | Thr | Ile | Ala | Arg |
| 1 | | | | | | | 5 | |

30 <210> 231
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 231

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Met | Lys | Pro | Leu | Asp | Gly | Ser | Ala | Leu | Tyr |
| 1 | | | | | | | 5 | | | 10 |

40 <210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 232

Lys Pro Ala Pro Ala Lys Pro Val Ala
1 5

5 <210> 233
 <211> 9
 <212> PRT
 5 *Homo sapiens*
 <400> 233

Lys Pro Val Ala Ala Lys Pro Ala Ala
1 5

10 <210> 234
 <211> 10
 <212> PRT
 10 *Homo sapiens*
 <400> 234

Lys Gln Phe Gly Val Ala Pro Phe Thr Ile
1 5 10

15 <210> 235
 <211> 9
 <212> PRT
 15 *Homo sapiens*
 <400> 235

Gln Glu Glu Leu Val Lys Ile Ser Leu
1 5

20 <210> 236
 <211> 10
 <212> PRT
 20 *Homo sapiens*
 <400> 236

Arg Gln Leu Gly Thr Val Gln Gln Val Ile
1 5 10

25 <210> 237
 <211> 9
 <212> PRT
 25 *Homo sapiens*

30 <400> 237

Arg Gln Leu Ile Asn Ala Leu Gln Ile
1 5

35 <210> 238
 <211> 12
 <212> PRT
 35 *Homo sapiens*
 <400> 238

Arg Val Ile Gly Gly Leu Leu Ala Gly Gln Thr Tyr
1 5 10

40 <210> 239
 <211> 9
 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 239

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Glu | Asn | Ala | Phe | Tyr | Leu | Ser | Pro |
| 1 | | | | | | | | 5 |

5 <210> 240
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 240

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gln | Ala | Pro | Val | Leu | Asp | Ala | Ile |
| 1 | | | | | | | | 5 |

10 <210> 241
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 241

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Thr | Arg | Tyr | Pro | Pro | Pro | Ala | Val |
| 1 | | | | | | | | 5 |

15 <210> 242
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 242

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Glu | Asp | Thr | Leu | Lys | Val | Tyr | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

25 <210> 243
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 243

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Ala | Ala | Lys | Pro | Val | Ala | Thr | Lys |
| 1 | | | | | | | | 5 |

30 <210> 244
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 244

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| Val | Gln | Arg | Val | Val | Glu | Ser | Leu | |
| 1 | | | | | | | | 5 |

35 <210> 245
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 245

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Arg | Asn | Pro | Ser | Val | Val | Val | Lys |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 246
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 246

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Glu | Ser | Glu | Val | Ala | Ile | Lys | Ile |
| 1 | | | | | | 5 | | |

<210> 247
<211> 10
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 247

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Ile | Tyr | Ser | Val | Gly | Leu | Leu | Leu | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 |

<210> 248
<211> 9
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 248

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Ala | Tyr | Pro | His | Gln | Leu | Ser | Phe |
| 1 | | | | | | | 5 | |

<210> 249
20 <211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 249

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Val | Ile | Gly | Val | Phe | Ile | Thr | Lys |
| 1 | | | | | 5 | | | |

25 <210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 250

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Glu | Leu | Gly | Asn | Ser | Val | Gln | Leu | Ile |
| 1 | | | | | | 5 | | | 10 |

30 <210> 251
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 251

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Asn | Met | Thr | Val | Thr | Arg | Ile |
| 1 | | | | | 5 | | |

40 <210> 252
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 252

ES 2 802 155 T3

5 Ala Arg Ile Ser Asn Val Glu Phe Tyr
 1 5

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
5 <213> *Homo sapiens*
<400> 253

10 Ala Val Phe Ile Gly Asn Gln Gln Phe
 1 5

<210> 254
<211> 9
10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 254

15 Asp Ile Glu Leu Gln Ala Glu Asn Ile
 1 5

<210> 255
<211> 9
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*
<400> 255

20 Asp Ser Tyr Thr Val Arg Val Ser Val
 1 5

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*
<400> 256

25 Asp Val Lys Ile Phe Val Asn Thr Ile
 1 5

<210> 257
<211> 9
<212> PRT
25 <213> *Homo sapiens*
<400> 257

30 Glu Ile Ile Pro Lys Tyr Gly Ser Ile
 1 5

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
30 <213> *Homo sapiens*
<400> 258

35 Glu Gln Ser Lys Ile Phe Ile His Arg
 1 5

<210> 259

<211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 259

Phe Val Asp Val Gly Leu Tyr Gln Tyr
1 5

5

<210> 260
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 260

Gly His Thr Ser Thr Ile Ser Thr Leu
1 5

<210> 261
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 261

Gly Arg Ile Glu Tyr Val Glu Val Phe
1 5

15

<210> 262
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 262

Gly Thr Ser Ile Ile Pro Phe Gln Lys
1 5

20

<210> 263
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 263

His Pro Phe Leu Arg Gly Ile Gly Tyr
1 5

25

<210> 264
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 264

Ile Pro Val Glu Ile His Thr Ala
1 5

30

<210> 265
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 265

ES 2 802 155 T3

Lys Ile Phe Val Asn Thr Ile Ala Tyr
1 5

5 <210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 266

Leu Pro Glu Asp Lys Val Arg Ile Ala Tyr
1 5 10

10 <210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 267

Leu Pro Phe Ser Glu Gly Leu Thr Val
1 5

15 <210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 268

Leu Pro Trp Ala Asn Lys Val Thr Ile
1 5

20 <210> 269
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 269

Pro Trp Ala Asn Lys Val Thr Ile
1 5

25 <210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 270

Gln Ala Tyr Asn Arg Ala Val Thr Ile
1 5

35 <210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 271

Arg Ser Phe Pro Gln Lys Met Ala Tyr
1 5

40 <210> 272
<211> 9
<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 272

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Tyr | Pro | Ile | His | Trp | His | Leu | Leu |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

5 <210> 273
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 273

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Pro | Gln | Asn | Leu | Arg | Leu | Met | Leu |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

10 <210> 274
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 274

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Tyr | Phe | Ser | Ser | Pro | Thr | Gln | Arg |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

15 <210> 275
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 275

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Val | Gln | Ile | Lys | Ser | Ser | Leu | Ile | |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

25 <210> 276
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 276

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Tyr | Ile | Gly | His | Thr | Ser | Thr | Ile |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

30 <210> 277
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 277

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | His | Val | Pro | Gly | Thr | Gly | Glu | Ser | Tyr |
| 1 | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

35 <210> 278
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 278

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Thr | Asn | Gly | Asp | Leu | Ala | Ser | Arg |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

ES 2 802 155 T3

<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 279

Gly Leu His Ala Glu Val Thr Gly Val Gly Tyr

1 5 10

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 280

His Val Ser Ser Thr Ser Ser Ser Phe

1 5

<210> 281
<211> 9
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 281

Leu Gln Ala Asp Leu Gln Asn Gly Leu

1 5

<210> 282
<211> 9
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 282

Ser Glu Leu Pro Val Ser Glu Val Ala

1 5

25 <210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 283

Ser Gln Thr Lys Ser Val Phe Glu Ile

1 5

30 <210> 284
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 284

Thr His Ile Phe Thr Ser Asp Gly Leu

1 5

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
40 <213> *Homo sapiens*

<400> 285

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Ile | Tyr | Phe | Pro | Pro | Leu | Gln | Lys |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 286

<211> 9

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 286

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Pro | Phe | Ser | Ser | Glu | Gln | Lys | Trp |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 287

<211> 9

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 287

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Gln | Tyr | Phe | Gly | Glu | Leu | Ala | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

15 <210> 288

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 288

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ile | Ile | Val | Lys | Asn | Asn | Ala | Lys |
| 1 | | | | | | | | 5 |

20

<210> 289

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 289

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ile | Ile | Val | Lys | Asn | Asn | Ala | Lys |
| 1 | | | | | | | | | 5 |

30

<210> 290

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 290

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Phe | Gly | Glu | Leu | Ala | Leu | Met | Tyr |
| 1 | | | | | | | | 5 |

35

<210> 291

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 291

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Phe | Asn | Ala | Pro | Val | Ile | Asn | Arg |
| 1 | | | | | | | | 5 |

<210> 292
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 292

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Met | Lys | Arg | Asn | Ile | Ala | Thr | Tyr |
| 1 | | | | | | | 5 | |

<210> 293
<211> 9
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 293

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Val | Val | Asp | Val | Ile | Gly | Thr | Lys |
| 1 | | | | | | | 5 | |

<210> 294
<211> 9
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 294

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | Phe | Leu | Lys | Ser | Leu | Glu | Phe |
| 1 | | | | | | | 5 | |

20 <210> 295
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 295

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Leu | Lys | Val | Val | Asp | Val | Ile | Gly | Thr | Lys |
| 1 | | | | | | | 5 | | 10 | |

25 <210> 296
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 296

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Pro | Arg | Ala | Ala | Thr | Ile | Thr | Ala |
| 1 | | | | | | | 5 | |

30 <210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 297

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Pro | Ser | Glu | Lys | Ile | Gln | Val | Leu |
| 1 | | | | | | | 5 | |

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
40 <213> *Homo sapiens*

<400> 298

| | |
|----|---|
| | Val Pro Tyr Pro Val Thr Thr Thr Val |
| | 1 5 |
| | <210> 299 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| 5 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 299 |
| | Ala Ser Phe Pro Pro Phe Val Glu Lys |
| | 1 5 |
| | <210> 300 |
| | <211> 9 |
| 10 | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 300 |
| | Ala Phe Ile His Ile Ser Thr Ala Tyr |
| | 1 5 |
| | <210> 301 |
| 15 | <211> 10 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 301 |
| | Ala Thr Phe Glu Lys Ile Pro Phe Glu Arg |
| | 1 5 10 |
| 20 | <210> 302 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 302 |
| | Lys Leu Phe Glu Lys Val Lys Glu Val |
| 25 | 1 5 |
| | <210> 303 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| 30 | <400> 303 |
| | Ser Gln Met Pro Lys Leu Glu Ala Phe |
| | 1 5 |
| | <210> 304 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| 35 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 304 |
| | Ala Val Leu Gly Gln His His Asn Tyr |
| | 1 5 |
| | <210> 305 |

<211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 305

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Pro | Pro | Ala | His | Lys | Pro | Arg |
| 1 | | | | | | 5 | |

5

<210> 306
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 306

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Val | Tyr | Asp | Val | Leu | Val | Leu | Lys |
| 1 | | | | | | 5 | | |

10

<210> 307
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 307

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | Arg | Pro | Gln | Gly | Ile | Thr | Val |
| 1 | | | | | | 5 | | |

15

<210> 308
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 308

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Leu | Tyr | Val | Gly | Ser | Lys | Thr | Lys |
| 1 | | | | | | 5 | | |

20

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

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Thr | Lys | Glu | Gln | Val | Thr | Asn | Val |
| 1 | | | | | | 5 | | |

25

30 <210> 310
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 310

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Pro | Val | Asp | Pro | Asp | Asn | Glu | Ala | Tyr |
| 1 | | | | | | | | | 10 |

30

35 <210> 311
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 311

Ala Glu Lys Thr Lys Gln Gly Val Ala
1 5

5 <210> 312
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 312
 Asp Ile Ala Asp Phe Phe Thr Thr Arg
1 5

10 <210> 313
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 313
 His Ser Tyr Leu Gln Arg Gln Ser Val
1 5

15 <210> 314
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 314
 Lys Glu Val Thr Leu Ile Glu Glu Leu
1 5

20 <210> 315
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 315
 Arg Glu Asp Gly Pro Gly Val Ala Leu
1 5

25 <210> 316
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 316
 Arg Glu Asp Pro Leu Pro Pro Gly Leu
1 5

35 <210> 317
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 317
 Ser Leu Phe Gly Gly Ser Gln Gly Leu Arg Lys
1 5 10

40 <210> 318
 <211> 9
 <212> PRT

ES 2 802 155 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 318

Ala Glu Phe Gln Arg Leu Lys Gln Ala
1 5

5 <210> 319

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 319

Glu Val Ile Asp Gly Val Pro Gly Lys Trp
1 5 10

10 <210> 320

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 320

Ile Pro Lys Ala Pro Gly Lys Ile Ile
1 5

15 <210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 321

Ser His Asn Gly Ser Ala Ile Arg Tyr
1 5

25 <210> 322

<211> 10

<212> PRT

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 322

Thr Glu Val Thr Val Val Gly Asp Lys Leu
1 5 10

30 <210> 323

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 323

Tyr Ala Ser Val Val Val Lys Arg Tyr
1 5

35 <210> 324

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 324

Ala Thr Asp Leu Ala Leu Tyr Ile Lys
1 5

5 <210> 325
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 325

Ala Tyr His Asn Trp Arg His Ala Phe
1 5

10 <210> 326
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 326

Glu Pro Leu Asn Ile Lys Asp Ala Tyr
1 5

15 <210> 327
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 327

Lys Ile Ala Ala Thr Ile Ile Ser Phe
1 5

20 <210> 328
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 328

Lys Ile Phe Leu His Ile His Gly Leu
1 5

25 <210> 329
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 329

Leu Glu Val Ile Leu Lys Lys Ile
1 5

35 <210> 330
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 330

Ser Glu His Pro Leu Ala Gln Leu Tyr
1 5

 <210> 331
 <211> 9

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 331

Val Pro Ser Ala Gln Thr Leu Lys Ile
1 5

5 <210> 332
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 332

Ala Glu Tyr Arg Ser Tyr Val Ala
1 5

10 <210> 333
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 333
Ala Leu Ala Pro Gly Arg Gly Thr Leu Tyr
1 5 10

<210> 334
<211> 9
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*
<400> 334

Gly Pro Arg Gly Thr Gln Ala Ala Leu
1 5

25 <210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 335

Ile Glu Asp Pro Gly Thr Leu His Ile
1 5

30 <210> 336
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 336

Ile Glu Asp Pro Gly Thr Leu His Ile Trp
1 5 10

35 <210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 337

Arg Pro Ile Pro Ile Ala Val Lys Tyr
1 5

5 <210> 338
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 338

Val Glu Lys Leu Leu Thr Asn Trp
1 5

10 <210> 339
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 339

Phe Leu Asp Pro Asp Ile Gly Gly Val Ala Val
1 5 10

15 <210> 340
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 340

His Thr Ala Pro Pro Glu Asn Lys Thr Trp
1 5 10

20 <210> 341
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 341

Leu Leu Asp Thr Pro Val Lys Thr Gln Tyr
1 5 10

25 <210> 342
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 342

Asn Ala Val Lys Asp Phe Thr Ser Phe

1 5

35 <210> 343
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 343

Ser Gly Leu Leu Gln Ile Lys Lys Leu
1 5

5 <210> 344
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 344

Tyr His Asp Lys Asn Ile Val Leu Leu
1 5

10 <210> 345
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 345

Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys
1 5

15 <210> 346
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 346

Ala Val Gly Leu Val Leu Pro Ala Lys
1 5

20 <210> 347
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 347

Ala Val Gly Leu Val Leu Pro Ala Lys Leu
1 5 10

25 <210> 348
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 348

Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys
1 5

35 <210> 349
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 349

His Glu Lys Gln Asp Thr Leu Val Ala
1 5

<210> 350
<211> 9

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 350

Lys Glu Leu Glu Leu Gln Ile Gly Met
1 5

5 <210> 351
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 351

Met Tyr Ser Asp Val Trp Lys Gln Leu
1 5

10 <210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 352

Arg Glu Leu Gln Asp Glu Lys Ala Glu Leu
1 5 10

20 <210> 353
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 353

Arg Ile Thr Asp Val Leu Asp Gln Lys
1 5

25 <210> 354
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 354

Glu Val Ile Lys Ile Thr Gly Leu Lys
1 5

30 <210> 355
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 355

His His Val Asp Ile Thr Lys Lys Leu
1 5

35 <210> 356
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 356

| | |
|----|-------------------------------------|
| | Leu Pro Phe Asn Val Lys Val Ser Val |
| | 1 5 |
| | <210> 357 |
| | <211> 8 |
| | <212> PRT |
| 5 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 357 |
| | Thr Leu Pro Arg Val Leu Glu Ile |
| | 1 5 |
| | <210> 358 |
| | <211> 9 |
| 10 | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 358 |
| | Thr Val Asp Leu Pro Lys Ser Pro Lys |
| | 1 5 |
| | <210> 359 |
| 15 | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 359 |
| | Ala Glu His Gly Leu Leu Leu Thr Ala |
| | 1 5 |
| 20 | <210> 360 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 360 |
| | Ala Gln Ala Gly Ala Leu Leu Gln Val |
| 25 | 1 5 |
| | <210> 361 |
| | <211> 8 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| 30 | <400> 361 |
| | Asp Gly Gly Phe Val Leu Lys Val |
| | 1 5 |
| | <210> 362 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| 35 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 362 |
| | Ile Val Tyr Pro Ser Gly Lys Val Tyr |
| | 1 5 |
| | <210> 363 |

<211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 363

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Leu | Asp | Asn | Gln | Val | Ser | Lys | Val |
| 1 | | | | | | | 5 | |

5

<210> 364
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 364

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Glu | Asn | Val | Lys | Leu | Phe | Ser | Ala |
| 1 | | | | | | | 5 | |

<210> 365
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 365

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Gln | Lys | Leu | Gln | Asn | Ile | Ile |
| 1 | | | | | | | 5 |

15

<210> 366
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 366

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Ser | Thr | Pro | His | Gly | Leu | Glu | Val |
| 1 | | | | | | | 5 | |

25

<210> 367
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 367

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Arg | Phe | His | Gln | Lys | Ser | Asp | Met |
| 1 | | | | | | | 5 | |

30

<210> 368
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 368

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Thr | Phe | Gly | His | Ala | Val | Ser | Leu |
| 1 | | | | | | | 5 | |

35

<210> 369
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 369

Ser Ser Asn Leu Ile Thr His Ser Arg
 1 5

5 <210> 370
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 370

Gly Val Ile Asp Gly His Ile Tyr Ala Val
 1 5 10

10 <210> 371
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 371

Ile Glu Pro Ala Lys Glu Thr Thr Thr Asn Val
 1 5 10

15 <210> 372
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 372

Asn Ala Pro Pro Ser Glu Val Leu Leu
 1 5

20 <210> 373
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 373

Ser Ile Glu Pro Ala Lys Glu Thr Thr Thr Asn Val
 1 5 10

25 <210> 374
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 374

Ala Gln Ser Gln His Asn Gln Ser Leu
 1 5

35 <210> 375
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 375

Ala Gln Ser Arg Thr Asn Pro Gln Val
 1 5

<210> 376
<211> 9

ES 2 802 155 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 376

Lys Met His Asp Lys Val Phe Ala Tyr
1 5

5 <210> 377
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 377

10 Thr Ala Lys Ala Pro Leu Ser Thr Val
1 5

<210> 378
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 378

Ile Pro Thr Arg Thr Val Ala Ile
1 5

20 <210> 379
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 379

Asn His Asp Arg Lys His Ala Val
1 5

25 <210> 380
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 380

Asn Asn His Asp Arg Lys His Ala Val
1 5

30 <210> 381
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 381

Thr Pro Gly Gly Thr Arg Ile Ile Tyr
1 5

35 <210> 382
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 382

Glu His Trp Pro Ser Pro Glu Thr Phe
 1 5

5 <210> 383
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 383

Glu Ile Ile Thr Asn Thr Leu Ser Phe
 1 5

10 <210> 384
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 384

Glu Val Arg Gly Ala Leu Met Ser Ala Phe
 1 5 10

15 <210> 385
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 385

Ile Pro Arg Pro Ile Leu Val Leu Leu
 1 5

20 <210> 386
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 386

Leu Pro Asn Lys Asn Arg Asp Glu Leu
 1 5

25 <210> 387
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 387

Gln Arg Ile Pro Ala Gly Ala Val Leu
 1 5

<210> 388
 <211> 11
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 388

Ala Glu Gly Pro Ala Gly Gly Phe Met Val Val
 1 5 10

<210> 389

<211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 389

| | |
|--|---|
| 1 | 5 |
| Ala Tyr Tyr Arg Asp Ala Glu Ala Tyr | |

5

<210> 390
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 390

| | |
|--|---|
| 1 | 5 |
| Gln Val Asn Arg Pro Leu Thr Met Arg | |

<210> 391
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 391

| | |
|--|---|
| 1 | 5 |
| Arg His Ser Pro Val Phe Gln Val Tyr | |

<210> 392
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 392

| | |
|--|---|
| 1 | 5 |
| Ser Leu Pro Val Pro Asn Ser Ala Tyr | |

<210> 393
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 393

| | | |
|--|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
| Thr Leu Gly Pro Pro Gly Thr Ala His Leu Tyr | | |

30 <210> 394
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 394

| | | |
|--|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
| Ile Glu Pro Ala Lys Glu Thr Thr Thr Asn Val | | |

35 <210> 395
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 395

Asn Ala Pro Pro Ser Glu Val Leu Leu
1 5

5 <210> 396
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 396

Ser Ile Glu Pro Ala Lys Glu Thr Thr Thr Asn Val
1 5 10

10 <210> 397
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <400> 397

Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg
1 5

15 <210> 398
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 398

Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg
1 5

20 <210> 399
 <211> 10
 <212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*
 <400> 399

Ala Val Leu Asp Lys Ala Met Lys Ala Lys
1 5 10

25 <210> 400
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*

30 30 <400> 400

Leu Glu Leu Ser Thr Pro Leu Lys Ile
1 5

35 <210> 401
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 401

Leu Pro Leu Asn Leu Asp Thr Lys Tyr
1 5

40 <210> 402
 <211> 9
 <212> PRT

ES 2 802 155 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 402

Thr Val Ile Tyr Arg Ile Gln Ala Leu
1 5

5 <210> 403

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 403

Asp Ala His Ile Tyr Leu Asn His Ile
1 5

10 <210> 404

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 404

Asn His Ile Glu Pro Leu Lys Ile Gln Leu
1 5 10

15

<210> 405

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 405

Ala Tyr Arg Pro Ala Val His Pro Arg

1 5

25 <210> 406

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 406

Leu Arg Ala Pro Leu Glu His Glu Leu
1 5

30 <210> 407

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 407

Arg Leu Phe Met Val Leu Leu Leu Lys
1 5

35 <210> 408

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 408

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ser | Pro | Asp | Val | Leu | Lys | Asp | Phe |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

<210> 409

<211> 9

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 409

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Thr | Ala | Pro | Gly | Val | His | Lys | Arg |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

<210> 410

10 <211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 410

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Tyr | His | Gly | Tyr | Ile | Tyr | Thr | Tyr |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

15 <210> 411

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 411

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Gln | His | Val | Ala | Thr | Gln | His | Phe |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

20

<210> 412

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 412

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Asn | Gly | Gln | Leu | Pro | Asn | Leu |
| 1 | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | |

<210> 413

<211> 11

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 413

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | Phe | Pro | Asp | Glu | Thr | His | Glu | Arg | Tyr |
| 1 | | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | 10 | |

<210> 414

<211> 9

35 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 414

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | His | Asn | Thr | His | Arg | Val | Val |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | |

<210> 415

ES 2 802 155 T3

<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 415

Val Val Phe Asp Ser Pro Arg Asn Arg
1 5

5 <210> 416
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 416

Tyr Pro Leu Gly Arg Ile Leu Ile
1 5

<210> 417
<211> 9
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*
<400> 417

Lys Glu Phe Ala Glu Phe Val Thr Ser
1 5

<210> 418
<211> 9
20 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 418

Val Met Leu Asp Val Pro Ile Arg Leu
1 5

<210> 419
25 <211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 419

Val Pro Met Thr Pro Leu Arg Thr Val
1 5

30 <210> 420
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 420

Gln Ile Asp Tyr Lys Thr Leu Val Leu
1 5

35 <210> 421
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 421

| | |
|----|---|
| | Val Glu Asp Pro Thr Ile Val Arg Ile 1 5 |
| | <210> 422 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| 5 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 422 |
| | Ile Pro Tyr Gln Asp Leu Pro His Leu 1 5 |
| | <210> 423 |
| | <211> 10 |
| 10 | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 423 |
| | Asp Thr Pro Phe Leu Thr Gly His Gly Arg 1 5 10 |
| | <210> 424 |
| 15 | <211> 8 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 424 |
| | Glu Phe Tyr Arg Ala Leu Tyr Ile 1 5 |
| 20 | <210> 425 |
| | <211> 10 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 425 |
| | Arg Tyr Tyr Pro Gln Ile Leu Thr Asn Lys 1 5 10 |
| 25 | <210> 426 |
| | <211> 8 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| 30 | <400> 426 |
| | Lys Ala Tyr Glu Arg His Val Leu 1 5 |
| | <210> 427 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| 35 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 427 |
| | Leu Pro Ser Pro Glu Phe His Asp Tyr 1 5 |
| | <210> 428 |
| | <211> 9 |
| 40 | <212> PRT |

<213> *Homo sapiens*

<400> 428

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Leu | Tyr | Ala | His | Pro | Ile | Glu | His |
| 1 | | | | | | | | 5 |

5 <210> 429
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 429

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Val | Arg | Glu | Pro | Gly | Ser | Gln | Ala |
| 1 | | | | | | | | 5 |

10 <210> 430
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 430

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Leu | Ala | Gly | Pro | Gly | Ser | Glu | Lys | Tyr |
| 1 | | | | | | | | | 10 |

15 <210> 431
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 431

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Pro | Gly | Ala | Gly | Arg | Asn | Ser | Val | Leu |
| 1 | | | | | | | | | 10 |

25 <210> 432
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 432

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Val | Gln | Ser | Asp | Gln | Gly | Tyr | Ile | Ser | Arg |
| 1 | | | | | | | | | | 10 |

30 <210> 433
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 433

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Val | Arg | Pro | Pro | Ala | Pro | Ser | Leu |
| 1 | | | | | | | | 5 |

35 <210> 434
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 434

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Phe | Ser | Glu | Lys | Pro | Val | Phe | Val |
| 1 | | | | | | | | 5 |

40 <210> 435

ES 2 802 155 T3

<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 435

Lys Ala Ser Asn Leu Leu Leu Gly Phe
1 5

5

<210> 436
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 436

Lys Arg Tyr Ile Phe Ala Asp Ala Tyr
1 5

<210> 437
<211> 9
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*
<400> 437

Arg Asn Leu Gln Leu Ser Leu Pro Arg
1 5

20 <210> 438
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 438

Glu Ala Ser Glu Pro Val Ala Leu Arg
1 5

25 <210> 439
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 439

Arg Pro Lys Val Pro Asp Gln Ser Val
1 5

30 <210> 440
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 440

Val Leu Tyr Glu Asn Ala Leu Lys Leu
1 5

35 <210> 441
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 441

Glu Val Leu Asp Lys Ser Gln Thr Asn Tyr
 1 5 10

5 <210> 442
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 442

Met Pro Ser Pro Ile Pro Ala Lys Tyr
 1 5

10 <210> 443
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 443

Tyr Gly Ile Glu Asn Phe Thr Ser Val
 1 5

15 <210> 444
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 444

Ala Arg Ala Ala Gln Val Phe Phe Leu
 1 5

20 <210> 445
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 445

Glu His Ile Val Pro Asn Ala Glu Leu
 1 5

25 <210> 446
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 446

Glu Ala Phe Glu Phe Val Lys Gln Arg
 1 5

35 <210> 447
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 447

Asn His Phe Glu Gly His Tyr Gln Tyr
 1 5

40 <210> 448
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 448

Asp Ala Tyr Pro Lys Asn Pro His Leu
1 5

<210> 449

<211> 9

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 449

Asp Val Asn Ile Lys Ser Thr Glu Arg
1 5

<210> 450

<211> 9

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 450

His Ile Asn Ser Ile Lys Ser Val Phe
1 5

15 <210> 451

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 451

Tyr Glu Ser Glu Lys Val Gly Val Ala
1 5

20 <210> 452

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 452

Glu Asn Ala Pro Thr Thr Val Ser Arg
1 5

30 <210> 453

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 453

Arg Phe Pro His Leu Leu Ala His Thr Tyr
1 5 10

35 <210> 454

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 454

Thr Leu Asp Gly Ser Leu His Ala Val
1 5

<210> 455

<211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 455

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Thr | Val | Leu | Lys | Asn | Leu | Ser | Leu | Leu | Lys |
| 1 | | | | | 5 | | | | | 10 |

5

<210> 456
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 456

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Glu | Ala | Lys | Val | Gln | Ala | Ile |
| 1 | | | | | 5 | | |

<210> 457
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 457

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Phe | Glu | Ala | Lys | Val | Gln | Ala | Ile |
| 1 | | | | | 5 | | | |

<210> 458
 <211> 8
 20 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 458

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Glu | Leu | Gln | Ser | Thr | Phe | Lys |
| 1 | | | | | 5 | | |

<210> 459
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 459

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Val | Ser | Ser | Arg | Phe | Glu | Glu | Ile |
| 1 | | | | | 5 | | | 10 |

30 <210> 460
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 460

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Val | Trp | Asn | Asn | Leu | Gly | Thr | Thr | Lys |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 |

35 <210> 461
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 461

Met Ile Phe Arg Ser Gly Ser Leu Ile
1 5

5 <210> 462
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 462

Asn His Ala Leu Pro Leu Pro Gly Phe
1 5

10 <210> 463
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 463

Ala Ser Val Phe Gly Thr Met Pro Leu Lys
1 5 10

15 <210> 464
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 464

Arg Glu Phe Pro Asp Arg Leu Val Gly Tyr
1 5 10

20 <210> 465
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 465

Ser Val Phe Gly Thr Met Pro Leu Lys
1 5

25 <210> 466
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 466

Asp Glu Met Arg Phe Val Thr Gln Ile
1 5

35 <210> 467
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 467

Glu Thr Val His Phe Ala Thr Thr Gln Trp
1 5 10

40 <210> 468
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 468

Leu Pro Pro Pro Ala Thr Gln Ile

1

5

<210> 469

<211> 8

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 469

Leu Ala Arg Asp Leu Tyr Ala Phe
1 5

10 <210> 470

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 470

Leu Pro Gly Ile Gly Leu Ser Thr Ser Leu
1 5 10

15 <210> 471

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 471

Met Glu Val Ile Leu Pro Met Leu
1 5

20

<210> 472

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 472

Ala Ile Leu Asp Tyr Ile Leu Ala Lys
1 5

<210> 473

<211> 9

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 473

Lys Ile Ala Ser Gln Leu Ser Lys Leu
1 5

<210> 474

<211> 9

35 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 474

| | |
|----|--|
| | Lys Val Thr Ser Thr Thr Thr Val Lys 1 5 |
| | <210> 475 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| 5 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 475 |
| | Tyr Asn Thr Leu Leu Pro Tyr Thr Phe 1 5 |
| | <210> 476 |
| | <211> 9 |
| 10 | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 476 |
| | Phe Leu Asp Pro Arg Pro Leu Thr Val 1 5 |
| | <210> 477 |
| 15 | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 477 |
| | Ser Ala Phe Ala Asp Arg Pro Ala Phe 1 5 |
| 20 | <210> 478 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 478 |
| | Ala Ala Val Pro Val Ile Ile Ser Arg 1 5 |
| 25 | <210> 479 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| 30 | <400> 479 |
| | Glu Glu Ile Gly Lys Val Ala Ala Ala 1 5 |
| | <210> 480 |
| | <211> 9 |
| | <212> PRT |
| 35 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 480 |
| | Phe Leu Lys Asp Leu Val Ala Ser Val 1 5 |
| | <210> 481 |
| | <211> 9 |
| 40 | <212> PRT |

<213> *Homo sapiens*

<400> 481

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Ile | Ile | Ser | Arg | Ala | Leu | Glu | Leu |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

5 <210> 482
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 482

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Pro | Arg | Thr | Thr | Gly | Thr | Pro | Arg | Thr | Ser | Leu |
| 1 | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

10 10 <210> 483
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 483

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ser | Val | Gly | Gly | Ser | Pro | Gln | Thr | Lys |
| 1 | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

15 15 <210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 484

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Pro | Lys | Asp | Lys | Ala | Ile | Leu |
| 1 | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

20 20 <210> 485
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 485

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | Ala | Tyr | Gly | Arg | Thr | Thr | Leu |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

25 25 <210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 486

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | Gln | Ala | Ala | Ile | Val | Ser | Lys | Ile |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

30 30 <210> 487
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 487

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Ala | Ile | Val | Ser | Lys | Ile |
| 1 | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

35 35 <210> 488

<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 488

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | | | | | | | |
| Arg | Gln | Lys | Met | Pro | Glu | Asp | Gly | Leu |

5

<210> 489
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 489

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | | | | | | | |
| Ser | Val | Gln | Lys | Ser | Ser | Gly | Val | Lys |

<210> 490
<211> 11
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 490

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | | | | | | | | |
| Asp | Ser | Ile | Gly | Ser | Thr | Val | Ser | Ser | Glu | Arg |

20 <210> 491
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 491

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | | | | | | | | |
| Leu | Pro | Tyr | Asn | Asn | Lys | Asp | Arg | Asp | Ala | Leu |

25 <210> 492
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 492

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | | | | | | | |
| Ile | Tyr | Asp | Glu | Ile | Gln | Gln | Glu | Met |

30 <210> 493
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 493

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | | | | | | | |
| Ala | Gln | Ala | Lys | Gly | Leu | Ile | Gln | Val |

35 <210> 494
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 494

Glu Val Ser Ser Glu Ile Tyr Gln Trp
 1 5

5 <210> 495
 <211> 9
 <212> PRT
 5 *Homo sapiens*
 <400> 495

Lys Trp Asn Pro Val Pro Leu Ser Tyr
 1 5

10 <210> 496
 <211> 9
 <212> PRT
 10 *Homo sapiens*
 <400> 496

Asn Arg Leu Leu Ala Gln Gln Ser Leu
 1 5

15 <210> 497
 <211> 9
 <212> PRT
 15 *Homo sapiens*
 <400> 497

Ala Pro Arg Pro Val Ala Val Ala Val
 1 5

20 <210> 498
 <211> 10
 <212> PRT
 20 *Homo sapiens*
 <400> 498

Phe Tyr Arg Glu Thr Val Gln Val Gly Arg
 1 5 10

25 <210> 499
 <211> 9
 <212> PRT
 25 *Homo sapiens*

30 <400> 499

Leu Leu Ala Pro Arg Pro Val Ala Val
 1 5

35 <210> 500
 <211> 9
 <212> PRT
 35 *Homo sapiens*
 <400> 500

Gly Leu Ala Ala Leu Val Ile Leu Lys
 1 5

<210> 501
<211> 9

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 501

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ile | Gln | Glu | Val | Phe | Ser | Ser | Tyr |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

5 <210> 502
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 502

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Leu | Asp | Lys | Phe | Leu | Ser | His |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

10 <210> 503
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 503

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Leu | Tyr | Ala | Thr | Lys | Thr | Leu | Arg |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

20 <210> 504
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 504

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Glu | Tyr | Val | Ile | Ser | Arg | Ile |
| 1 | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

25 <210> 505
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 505

| | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Pro | Val | Gly | Arg | Gln | Pro | Ile | Ile |
| 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

30 <210> 506
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 506

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Leu | Leu | Ile | Gly | Val | Ile | Ala | Ala | Val |
| 1 | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

35 <210> 507
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 507

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | Ser | Leu | Ile | Lys | Leu | Asp |
| 1 | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

40

ES 2 802 155 T3

<210> 508
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 508

Pro Ser Leu Ile Lys Leu Asp Leu
1 5

<210> 509
<211> 9
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 509

Ala Arg Asn Lys Glu Leu Ile Gly Lys
1 5

<210> 510
<211> 9
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 510

Ala Val Lys Ser Asn Ala Ala Ala Tyr
1 5

<210> 511
20 <211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 511

Glu Val Ile Ile Pro His Ser Gly Trp
1 5

25 <210> 512
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 512

Ser Val Lys Glu Gln Glu Ala Gln Phe
1 5

30 <210> 513
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 513

Ala Pro Arg Gly Leu Glu Pro Ile Ala Ile
1 5 10

<210> 514
<211> 9
40 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 514

Gly Arg Phe Gly Gly Val Ile Thr Ile
1 5

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

Pro Val Ala Gly Phe Phe Ile Asn Arg
1 5

10 <210> 516
 <211> 9
 <212> PRT
 10 *Homo sapiens*
 <400> 516

Thr Pro Lys Thr Pro Ser Arg Asp Ala
1 5

15 <210> 517
 <211> 10
 <212> PRT
 15 *Homo sapiens*
 <400> 517

Val Leu Phe Gly Gly Lys Val Ser Gly Ala
1 5 10

20 <210> 518
 <211> 9
 <212> PRT
 20 *Homo sapiens*
 <400> 518

Ala Glu His Ile Glu Ser Arg Thr Leu
1 5

25 <210> 519
 <211> 9
 <212> PRT
 25 *Homo sapiens*

30 <400> 519

Asp Gln Tyr Pro Tyr Leu Lys Ser Val
1 5

35 <210> 520
 <211> 9
 <212> PRT
 35 *Homo sapiens*
 <400> 520

Ile Ala Arg Asn Leu Thr Gln Gln Leu
1 5

<210> 521
<211> 9

ES 2 802 155 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 521

Ile Glu Ser Arg Thr Leu Ala Ile Ala
1 5

5 <210> 522
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 522

Met Thr Ser Ala Leu Pro Ile Ile Gln Lys
1 5 10

10 <210> 523
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 523

Ser Leu Leu Thr Ser Ser Lys Gly Gln Leu Gln Lys
1 5 10

20 <210> 524
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 524

Thr Ser Ala Leu Pro Ile Ile Gln Lys
1 5

25 <210> 525
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 525

Val Arg Leu Gly Ser Leu Ser Thr Lys
1 5

30 <210> 526
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 526

Arg Ile Asn Glu Phe Ser Ile Ser Ser Phe
1 5 10

35 <210> 527
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 527

ES 2 802 155 T3

Asp Glu Lys Gln Gln His Ile Val Tyr
1 5

<210> 528
<211> 9
<212> PRT
5 <213> *Homo sapiens*
<400> 528

Asp Glu Val Tyr Gln Val Thr Val Tyr
1 5

<210> 529
<211> 9
10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 529

Gly Glu Ile Ser Glu Lys Ala Lys Leu
1 5

<210> 530
<211> 9
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*
<400> 530

Tyr Thr Met Lys Glu Val Leu Phe Tyr
1 5

20 <210> 531
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 531

Ser Gln Leu Thr Thr Leu Ser Phe Tyr
25

1 5

<210> 532
<211> 8
<212> PRT
30 <213> *Homo sapiens*
<400> 532

Leu Glu Lys Gln Leu Ile Glu Leu
1 5

<210> 533
<211> 9
35 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 533

Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys
1 5

ES 2 802 155 T3

<210> 534
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 534

Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys
1 5

<210> 535
<211> 9
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 535

Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu
1 5

<210> 536
<211> 8
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 536

Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu
1 5

<210> 537
20 <211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 537

Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp
1 5

25 <210> 538
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 538

Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp
1 5 10

30 <210> 539
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 539

Lys Val Ser Ala Val Thr Leu Ala Tyr
1 5

<210> 540
<211> 10
<212> PRT
40 <213> *Homo sapiens*

<400> 540

| | |
|----|---|
| | Val Glu Gly Ser Gly Glu Leu Phe Arg Trp |
| | 1 5 10 |
| | <210> 541 |
| | <211> 8 |
| | <212> PRT |
| 5 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 541 |
| | Arg Pro Lys Ser Asn Ile Val Leu |
| | 1 5 |
| | <210> 542 |
| | <211> 9 |
| 10 | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 542 |
| | Arg Pro Lys Ser Asn Ile Val Leu Leu |
| | 1 5 |
| | <210> 543 |
| 15 | <211> 14 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 543 |
| | Gly Glu Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln |
| | 1 5 10 |
| 20 | <210> 544 |
| | <211> 16 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 544 |
| | Gly Glu Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp |
| | 1 5 10 15 |
| 25 | <210> 545 |
| | <211> 17 |
| | <212> PRT |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| 30 | <400> 545 |
| | Gly Glu Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp |
| | 1 5 10 15 |
| | Gly |
| | <210> 546 |
| | <211> 17 |
| | <212> PRT |
| 35 | <213> <i>Homo sapiens</i> |
| | <400> 546 |

Gly Gly Glu Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val
 1 5 10 15

Asp

<210> 547
<211> 18
<212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
<400> 547
Gly Gly Glu Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val
 1 5 10 15

Asp Gly

<210> 548
<211> 16
10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 548
Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr Gly
 1 5 10 15

15 <210> 549
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 549
Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr Gly
 1 5 10 15

Lys

20 <210> 550
<211> 18
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 550
Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr Gly
 1 5 10 15

Lys Leu

25 <210> 551
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
30 <400> 551
Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu
 1 5 10

<210> 552

ES 2 802 155 T3

<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 552

Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val
1 5 10

5

<210> 553
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 553

Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val Tyr
1 5 10

<210> 554
<211> 14
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 554

Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Lys
1 5 10

<210> 555
<211> 15
20 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 555

Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Lys Glu
1 5 10 15

25 <210> 556
<211> 18
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 556

Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser
1 5 10 15

Pro Phe

30 <210> 557
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 557

Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser Gly Ser His Thr Leu
1 5 10 15

35 <210> 558
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 558

Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val
 1 5 10

<210> 559
<211> 13
<212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
<400> 559

Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Lys
 1 5 10

<210> 560
<211> 14
 10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 560

Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Lys Glu
 1 5 10

<210> 561
 15 <211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 561

Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly
 1 5 10

<210> 562
<211> 15
<212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*
<400> 562

Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile
 1 5 10 15

<210> 563
<211> 16
<212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*

<400> 563

Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile Met
 1 5 10 15

<210> 564
<211> 17
<212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*
<400> 564

Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile Met
 1 5 10 15

Gly

<210> 565
<211> 13

ES 2 802 155 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 565

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Asn | Gly | Tyr | Phe | Leu | Ile | Glu | Arg | Gly | Lys | Asn | Met |
| 1 | | | | | 5 | | | | | | 10 | |

5 <210> 566
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 566

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Gly | Tyr | Phe | Leu | Ile | Glu | Arg | Gly | Lys | Asn | Met |
| 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | |

10 <210> 567
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 567

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Ser | Gln | Ala | Phe | Glu | Tyr | Ile | Leu | Tyr | Asn | Lys | Gly |
| 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | | |

<210> 568
<211> 14
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 568

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Ser | Gln | Ala | Phe | Glu | Tyr | Ile | Leu | Tyr | Asn | Lys | Gly | Ile |
| 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | | | 15 |

<210> 569
<211> 15
25 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 569

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Ser | Gln | Ala | Phe | Glu | Tyr | Ile | Leu | Tyr | Asn | Lys | Gly | Ile | Met |
| 1 | | | | | | 5 | | | | 10 | | | 15 | |

<210> 570
<211> 13
30 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 570

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Gly | Val | Gln | Tyr | Ser | Tyr | Ser | Leu | Phe | His | Leu | Met |
| 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | | |

<210> 571
<211> 14
35 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 571

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Gly | Val | Gln | Tyr | Ser | Tyr | Ser | Leu | Phe | His | Leu | Met | Leu |
| 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | | | |

40 <210> 572
<211> 12

ES 2 802 155 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 572

Gly Val Gln Tyr Ser Tyr Ser Leu Phe His Leu Met
1 5 10

5 <210> 573

<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 573

Gly Val Gln Tyr Ser Tyr Ser Leu Phe His Leu Met Leu
1 5 10

10

<210> 574

<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 574

Ser Ile Ile Ser Ile His Pro Lys Ile Gln Glu His Gln Pro Arg
1 5 10 15

<210> 575

<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 575

Ser Ser Ile Arg Thr Ser Thr Asn Ser Gln Val Asp Lys
1 5 10

20 <210> 576

<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 576

Val Leu Val Gly Tyr Lys Ala Val Tyr Arg Ile Ser
1 5 10

25 <210> 577

<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 577

Tyr Ser Ser Ile Arg Thr Ser Thr Asn Ser Gln Val Asp Lys
1 5 10

30 <210> 578

<211> 18
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 578

Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Gly Ser Arg
 1 5 10 15

Arg Phe

<210> 579

<211> 12

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 579

Gly Gly Ser Phe Gly Gly Arg Ser Ser Gly Ser Pro
 1 5 10

<210> 580

<211> 13

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 580

Lys Gly Gly Ser Phe Gly Gly Arg Ser Ser Gly Ser Pro
 1 5 10

<210> 581

<211> 25

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 581

Ser Gly Gln Gln Gln Ser Asn Tyr Gly Pro Met Lys Gly Gly Ser Phe
 1 5 10 15

Gly Gly Arg Ser Ser Gly Ser Pro Tyr
 20 25

20 <210> 582

<211> 23

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 582

Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Tyr Gly Ser Arg Arg Phe
 20

25

<210> 583

<211> 21

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30 <400> 583

Ser Pro Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr
 1 5 10 15

Gly Ser Arg Arg Phe
 20

<210> 584
 <211> 19
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 584

Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Gly Ser
 1 5 10 15

Arg Arg Phe

<210> 585
 <211> 12
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <400> 585

Gly Asn Arg Ile Asn Glu Phe Ser Ile Ser Ser Phe
 1 5 10

<210> 586
 <211> 14
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 586

His Gly Asn Gln Ile Thr Ser Asp Lys Val Gly Arg Lys Val
 1 5 10

<210> 587
 <211> 14
 <212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*
 <400> 587

Ile Pro Pro Val Asn Thr Asn Leu Glu Asn Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10

<210> 588
 <211> 13
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
 <400> 588

Leu Gln Val Leu Arg Leu Asp Gly Asn Glu Ile Lys Arg
 1 5 10

<210> 589
 <211> 14
 <212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*
 <400> 589

Leu Gln Val Leu Arg Leu Asp Gly Asn Glu Ile Lys Arg Ser
 1 5 10

<210> 590
<211> 15
<212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*

<400> 590

Leu Gln Val Leu Arg Leu Asp Gly Asn Glu Ile Lys Arg Ser Ala
 1 5 10 15

<210> 591
<211> 16
 10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 591

Leu Arg Glu Leu His Leu Asp His Asn Gln Ile Ser Arg Val Pro Asn
 1 5 10 15

<210> 592
<211> 14
<212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*

<400> 592

Leu Tyr Val Arg Leu Ser His Asn Ser Leu Thr Asn Asn Gly
 1 5 10

<210> 593
<211> 14
<212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*

<400> 593

Val Pro Ser Arg Met Lys Tyr Val Tyr Phe Gln Asn Asn Gln
 1 5 10

<210> 594
<211> 16
<212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*

<400> 594

Val Pro Ser Arg Met Lys Tyr Val Tyr Phe Gln Asn Asn Gln Ile Thr
 1 5 10 15

<210> 595
<211> 17
<212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*

<400> 595

Val Pro Ser Arg Met Lys Tyr Val Tyr Phe Gln Asn Asn Gln Ile Thr
 1 5 10 15

Ser

<210> 596

ES 2 802 155 T3

<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 596

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Trp | Ile | Ala | Leu | His | Gly | Asn | Gln | Ile | Thr | Ser | Asp |
| 1 | | | | | | | | | | | 10 |

5

<210> 597
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 597

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Trp | Ile | Ala | Leu | His | Gly | Asn | Gln | Ile | Thr | Ser | Asp | Lys |
| 1 | | | | | | | | | | | 10 | |

<210> 598
<211> 15
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 598

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Asp | Asp | Asn | Val | Ser | Phe | Arg | Trp | Glu | Ala | Leu | Gly | Asn | Thr |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | 15 |

20 <210> 599
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 599

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Asp | Asp | Asn | Val | Ser | Phe | Arg | Trp | Glu | Ala | Leu | Gly | Asn | Thr | Leu |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | 15 | |

25 <210> 600
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 600

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Ala | Asp | Asp | Asn | Val | Ser | Phe | Arg | Trp | Glu | Ala | Leu | Gly | Asn | Thr |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | 15 |

30 **Leu**

<210> 601
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 601

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Asp | Asp | Asn | Val | Ser | Phe | Arg | Trp | Glu | Ala | Leu | Gly | Asn | Thr | |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | 10 |

35 <210> 602
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 602

ES 2 802 155 T3

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---|---------------------------|--|-----------|--|---|--|-----------|----|-----------|--|----------|--|-----------|--|---------------------------|--|-----------|--|---|--|-----------|----|-----------|--|----------|--|-----------|--|---------------------------|----|-----------|--|---|--|-----------|--|------------|--|-----------|--|----------|--|-----------|----|--|---------------------------|--|-----------|--|---|--|--------|
| | Asp Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 5 10 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <210> 603 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <211> 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <212> PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <400> 603 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 5 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <210> 604 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <211> 14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | <212> PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <400> 604 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 5 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <210> 605 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <211> 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <212> PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | | <213> <i>Homo sapiens</i> | | <400> 605 | | Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu Ser | | 1 5 10 15 | 20 | <210> 606 | | <211> 16 | | <212> PRT | | <213> <i>Homo sapiens</i> | | <400> 606 | | Asp Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys | | 1 5 10 15 | 25 | <210> 607 | | <211> 17 | | <212> PRT | | <213> <i>Homo sapiens</i> | 30 | <400> 607 | | Asp Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys | | 1 5 10 15 | | Leu | | <210> 608 | | <211> 13 | | <212> PRT | 35 | | <213> <i>Homo sapiens</i> | | <400> 608 | | Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser Lys | | 1 5 10 |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <400> 605 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu Ser | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 5 10 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | <210> 606 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <211> 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <212> PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <400> 606 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Asp Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 5 10 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 | <210> 607 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <211> 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <212> PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 | <400> 607 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Asp Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 5 10 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Leu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <210> 608 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <211> 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <212> PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 35 | | <213> <i>Homo sapiens</i> | | <400> 608 | | Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser Lys | | 1 5 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <213> <i>Homo sapiens</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <400> 608 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser Lys | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 5 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

ES 2 802 155 T3

<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 615

Asn Asp Thr Ile Thr Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser Lys
1 5 10

5

<210> 616
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 616

Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu
1 5 10

<210> 617
<211> 18
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 617

Ser Pro Thr Asn Asn Thr Val Tyr Ala Ser Val Thr His Ser Asn Arg
1 5 10 15

Glu Thr

<210> 618
<211> 15
20 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 618

Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys
1 5 10 15

<210> 619
<211> 18
<212> PRT
25 <213> *Homo sapiens*

<400> 619

Thr Pro Arg Glu Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His
1 5 10 15

Ser Lys

30 <210> 620
<211> 23
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 620

ES 2 802 155 T3

Thr Pro Arg Glu Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His
 1 5 10 15

Ser Lys Glu Ser Lys Pro Thr
 20

<210> 621
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 621

Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu
 1 5 10

<210> 622
 <211> 15
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 622

Ala Pro Ile His Phe Thr Ile Glu Lys Leu Glu Leu Asn Glu Lys
 1 5 10 15

<210> 623
 15 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 623

Asp Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys Gly Gln Thr Ile Glu
 1 5 10

20 <210> 624
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 624

Asp Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys Gly Gln Thr Ile Glu Val Arg
 1 5 10 15

25 <210> 625
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 625

Glu Ser Tyr Phe Ile Pro Glu Val Arg Ile Tyr Asp Ser Gly Thr
 1 5 10 15

<210> 626
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 626

Ile Pro Glu Val Arg Ile Tyr Asp Ser Gly Thr Tyr
 1 5 10

ES 2 802 155 T3

<210> 627
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 627
Lys Asp Lys Ala Ile Val Ala His Asn Arg His Gly Asn Lys
1 5 10

<210> 628
<211> 15
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*
<400> 628
Lys Asp Lys Ala Ile Val Ala His Asn Arg His Gly Asn Lys Ala
1 5 10 15

<210> 629
<211> 14
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 629
Asn Phe Val Ile Leu Glu Phe Pro Val Glu Glu Gln Asp Arg
1 5 10

<210> 630
20 <211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 630
Ser Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Asp Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys
1 5 10 15

25 <210> 631
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 631
Ser Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Asp Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys Gly
1 5 10 15

30 <210> 632
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
35 <400> 632
Tyr Asp Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys Gly Gln Thr Ile Glu
1 5 10

<210> 633
<211> 14
<212> PRT
40 <213> *Homo sapiens*
<400> 633
Gly Asn Pro Ala Tyr Arg Ser Phe Ser Asn Ser Leu Ser Gln
1 5 10

<210> 634
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 634

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Pro | Pro | Gly | Glu | Ala | Gly | Tyr | Lys | Ala | Phe | Ser | Ser | Leu | Leu | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

<210> 635
<211> 18
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 635

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Pro | Pro | Gly | Glu | Ala | Gly | Tyr | Lys | Ala | Phe | Ser | Ser | Leu | Leu | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

Ser Ser

<210> 636
<211> 19
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 636

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Pro | Pro | Gly | Glu | Ala | Gly | Tyr | Lys | Ala | Phe | Ser | Ser | Leu | Leu | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

Ser Ser Ala

<210> 637
20 <211> 23
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 637

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Pro | Pro | Gly | Glu | Ala | Gly | Tyr | Lys | Ala | Phe | Ser | Ser | Leu | Leu | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu
20

25 <210> 638
<211> 24
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 638

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Pro | Pro | Gly | Glu | Ala | Gly | Tyr | Lys | Ala | Phe | Ser | Ser | Leu | Leu | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu Lys
20

30 <210> 639
<211> 16
<212> PRT

ES 2 802 155 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 639

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

<210> 640

5 <211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 640

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

Glu

10 <210> 641

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 641

Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu
1 5 10 15

15

<210> 642

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 642

Asn Pro Ala Tyr Arg Ser Phe Ser Asn Ser Leu Ser Gln
1 5 10

<210> 643

<211> 15

<212> PRT

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 643

Ser Arg Asp Asp Phe Gln Glu Gly Arg Glu Gly Ile Val Ala Arg
1 5 10 15

<210> 644

<211> 13

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 644

Ser Ser Ser Ser Phe His Pro Ala Pro Gly Asn Ala Gln
1 5 10

<210> 645

<211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 645

ES 2 802 155 T3

Val Ala Arg Leu Thr Glu Ser Leu Phe Leu Asp Leu
 1 5 10

<210> 646
 <211> 14
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 646

Val Ala Arg Leu Thr Glu Ser Leu Phe Leu Asp Leu Leu Gly
 1 5 10

<210> 647
 <211> 13
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 647

Val Ile Ala Gly Asn Pro Ala Tyr Arg Ser Phe Ser Asn
 1 5 10

<210> 648
 15 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 648

Val Pro Gln Pro Glu Pro Glu Thr Trp Glu Gln Ile Leu Arg Arg Asn
 1 5 10 15

Val Leu Gln

20 <210> 649
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 649

Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser
 1 5 10

25 <210> 650
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 650

Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro
 1 5 10 15

<210> 651
 <211> 16
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 651

Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu
 1 5 10 15

<210> 652

ES 2 802 155 T3

<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 652

Gly Asn Gln Val Phe Ser Tyr Thr Ala Asn Lys Glu Ile Arg Thr Asp
1 5 10 15

5 Asp

<210> 653
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 653

Ile Glu Glu Ile Val Leu Val Asp Asp Ala Ser Glu Arg Asp
1 5 10

<210> 654
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 654

Ile Glu Glu Ile Val Leu Val Asp Asp Ala Ser Glu Arg Asp Phe
1 5 10 15

<210> 655
<211> 13
20 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 655

Leu Glu Asn Ile Tyr Pro Asp Ser Gln Ile Pro Arg His
1 5 10

<210> 656
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 656

Leu Glu Asn Ile Tyr Pro Asp Ser Gln Ile Pro Arg His Tyr
1 5 10

30 <210> 657
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 657

Asn Gln Val Phe Ser Tyr Thr Ala Asn Lys Glu Ile Arg
1 5 10

35 <210> 658
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 658

Asn Gln Val Phe Ser Tyr Thr Ala Asn Lys Glu Ile Arg Thr
1 5 10

<210> 659

<211> 16

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 659

Asn Gln Val Phe Ser Tyr Thr Ala Asn Lys Glu Ile Arg Thr Asp Asp
1 5 10 15

<210> 660

10 <211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 660

Val His Ser Val Ile Asn Arg Ser Pro Arg His Met Ile Glu Glu
1 5 10 15

<210> 661

<211> 12

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 661

Glu Tyr Val Ser Leu Tyr His Gln Pro Ala Ala Met
1 5 10

20

<210> 662

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 662

Ile Lys Ala Glu Tyr Lys Gly Arg Val Thr Leu Lys Gln Tyr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 663

<211> 15

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 663

Leu Asn Val His Ser Glu Tyr Glu Pro Ser Trp Glu Glu Gln Pro
1 5 10 15

35

<210> 664

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 664

Leu Pro Tyr Leu Phe Gln Met Pro Ala Tyr Ala Ser Ser Ser
1 5 10

40

<210> 665

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 665

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | Tyr | Leu | Phe | Gln | Met | Pro | Ala | Tyr | Ala | Ser | Ser | Ser | Lys |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | 15 |

5 <210> 666
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 666

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Phe | Ile | Lys | Ala | Glu | Tyr | Lys | Gly | Arg | Val | Thr |
| 1 | | | | | | | | | | | 10 |

10 <210> 667
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 667

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Asn | Phe | Ile | Lys | Ala | Glu | Tyr | Lys | Gly | Arg | Val | Thr |
| 1 | | | | | | | | | | | 10 | |

15 <210> 668
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 668

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Thr | Asn | Phe | Ile | Lys | Ala | Glu | Tyr | Lys | Gly | Arg | Val | Thr |
| 1 | | | | | | | | | | | 10 | | |

20 <210> 669
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 669

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Thr | Leu | Asn | Val | His | Ser | Glu | Tyr | Glu | Pro | Ser | Trp | Glu | Glu | Gln |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | 15 | |

25 **Pro**

<210> 670
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 670

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Pro | Arg | Lys | Asn | Leu | Phe | Leu | Val | Glu | Val | Thr | Gln | Leu | Thr | Glu |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | 15 | |

30 **Ser Asp Ser**

<210> 671
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 671

Tyr Pro Arg Lys Asn Leu Phe Leu Val Glu Val Thr Gln Leu Thr Glu
1 5 10 15

Ser Asp Ser Gly
20

<210> 672

<211> 12

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 672

Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn
1 5 10

<210> 673

10 <211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 673

Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn Glu Arg
1 5 10

<210> 674

<211> 15

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 674

Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn Glu Arg Asn
1 5 10 15

<210> 675

<211> 16

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 675

Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn Glu Arg Asn Glu
1 5 10 15

<210> 676

<211> 17

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 676

Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn Glu Arg Asn Glu
1 5 10 15

Ala

<210> 677

<211> 19

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 677

ES 2 802 155 T3

Ala Glu Gln Gln Arg Leu Lys Ser Gln Asp Leu Glu Leu Ser Trp Asn
1 5 10 15

Leu Asn Gly

<210> 678

<211> 15

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 678

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

<210> 679

<211> 14

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 679

Ile Ser Gln Glu Leu Glu Glu Leu Arg Ala Glu Gln Gln Arg
1 5 10

<210> 680

<211> 16

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 680

Ile Ser Gln Glu Leu Glu Glu Leu Arg Ala Glu Gln Gln Arg Leu Lys
1 5 10 15

20 <210> 681

<211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 681

Lys Gly Thr Lys Gln Trp Val His Ala Arg Tyr Ala
1 5 10

25

<210> 682

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30 <400> 682

Gln Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn Glu Arg
1 5 10 15

<210> 683

<211> 15

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 683

Ser Trp Asn Leu Asn Gly Leu Gln Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys
1 5 10 15

<210> 684
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 684

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Gly | Ser | Trp | Ile | Gly | Leu | Arg | Asn | Leu | Asp | Leu | Lys | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | |

<210> 685
<211> 23
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 685

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Gly | Asn | Tyr | Asn | Asn | Gln | Ser | Ser | Asn | Phe | Gly | Pro | Met | Lys | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

Gly Asn Phe Gly Gly Arg Ser
20

<210> 686
<211> 23
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 686

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Gly | Pro | Met | Lys | Gly | Gly | Asn | Phe | Gly | Gly | Arg | Ser | Ser | Gly | Pro |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | |

Tyr Gly Gly Gly Gln Tyr
20

<210> 687
20 <211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 687

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Gly | Pro | Met | Lys | Gly | Gly | Asn | Phe | Gly | Gly | Arg | Ser | Ser | Gly | Pro | |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | |

25 <210> 688
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 688

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Pro | Tyr | Gly | Gly | Gly | Gln | Tyr | Phe | Ala | Lys | Pro |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | |

30 <210> 689
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 689

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Gly | Gly | Asn | Phe | Gly | Gly | Arg | Ser | Ser | Gly | Pro |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | |

<210> 690

ES 2 802 155 T3

<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 690

Asn Asp Phe Gly Asn Tyr Asn Asn Gln Ser Ser Asn Phe Gly Pro
1 5 10 15

5 <210> 691
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 691

Ser Gly Pro Tyr Gly Gly Gly Gln Tyr Phe Ala Lys Pro
1 5 10

15 <210> 692
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 692

Asp Ala Gly Ser Tyr Lys Ala Gln Ile Asn Gln Arg Asn Phe Glu
1 5 10 15

20 <210> 693
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 693

Asp Ala Gly Ser Tyr Lys Ala Gln Ile Asn Gln Arg Asn Phe Glu Val
1 5 10 15

25 Thr

<210> 694
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 694

Asp Gly Glu Leu Ile Arg Thr Gln Pro Gln Arg Leu Pro Gln
1 5 10

30 <210> 695
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 695

Gly Glu Leu Ile Arg Thr Gln Pro Gln Arg Leu Pro Gln
1 5 10

35 <210> 696
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 696

ES 2 802 155 T3

Asn Pro Ser Asp Gly Glu Leu Ile Arg Thr Gln Pro Gln Arg Leu Pro
1 5 10 15

<210> 697
<211> 17
<212> PRT
5 <213> *Homo sapiens*
<400> 697

Asn Pro Ser Asp Gly Glu Leu Ile Arg Thr Gln Pro Gln Arg Leu Pro
1 5 10 15

Gln

<210> 698
<211> 18
10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 698

Asn Pro Ser Asp Gly Glu Leu Ile Arg Thr Gln Pro Gln Arg Leu Pro
1 5 10 15

Gln Leu

<210> 699
15 <211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 699

Ala Ser Asn Asp Met Tyr His Ser Arg Ala Leu Gln Val Val Arg
1 5 10 15

<210> 700
<211> 16
20 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 700

Ala Ser Asn Asp Met Tyr His Ser Arg Ala Leu Gln Val Val Arg Ala
25 1 5 10 15

<210> 701
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 701

Glu Gly Val Arg Arg Ala Leu Asp Phe Ala Val Gly Glu Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 702
<211> 16
35 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 702

Glu Gly Val Arg Arg Ala Leu Asp Phe Ala Val Gly Glu Tyr Asn Lys
1 5 10 15

ES 2 802 155 T3

5 <210> 703
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 703
 Ser Asn Asp Met Tyr His Ser Arg Ala Leu Gln Val Val Arg
 1 5 10

10 <210> 704
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 704
 Val Gly Glu Tyr Asn Lys Ala Ser Asn Asp Met Tyr His
 1 5 10

15 <210> 705
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 705
 Val Arg Ala Arg Lys Gln Ile Val Ala Gly Val Asn Tyr
 1 5 10

20 <210> 706
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 706
 Val Arg Arg Ala Leu Asp Phe Ala Val Gly Glu Tyr Asn Lys Ala Ser
 1 5 10 15

Asn Asp

25 <210> 707
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 707
 Val Val Arg Ala Arg Lys Gln Ile Val Ala Gly Val Asn
 1 5 10

30 <210> 708
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 708
 Val Val Arg Ala Arg Lys Gln Ile Val Ala Gly Val Asn Tyr
 1 5 10

35 <210> 709
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 709

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Pro | Leu | Glu | Gly | Ala | Arg | Phe | Ala | Leu | Val | Arg | Glu | Asp |
| 1 | | | | | 5 | | | | | | 10 | | |

5 <210> 710
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 710

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Pro | Val | Glu | Leu | Ile | Leu | Ser | Asp | Glu | Thr | Leu | Pro | Ala | Pro | Glu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

10 <210> 711
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 711

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Leu | Ile | Leu | Ser | Asp | Glu | Thr | Leu | Pro | Ala | Pro | Glu |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 | | | |

15 <210> 712
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 712

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Ala | Pro | Leu | Glu | Gly | Ala | Arg | Phe | Ala | Leu | Val | Arg | Glu |
| 1 | | | | | | 5 | | | | 10 | | | |

20 <210> 713
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 713

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Ala | Pro | Leu | Glu | Gly | Ala | Arg | Phe | Ala | Leu | Val | Arg | Glu | Asp |
| 1 | | | | | | 5 | | | | 10 | | | 15 | |

25 <210> 714
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 714

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Gly | Glu | Lys | Glu | Leu | Leu | Val | Pro | Arg | Ser | Ser | Thr | Ser | Pro | Asp |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 | | | | 15 | | |

30 <210> 715
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 715

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Lys | Thr | Phe | Thr | Thr | Gln | Glu | Thr | Ile | Thr | Asn | Ala | Glu | Thr |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 | | | | 15 | | |

35 <210> 716
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 716

<400> 716

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Gln | His | Phe | Arg | Thr | Thr | Pro | Leu | Glu | Lys | Asn | Ala | Pro | Val |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | | | 10 | | | 15 |

<210> 717

<211> 14

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 717

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Thr | Pro | Ile | Leu | Val | Asp | Gly | Lys | Asp | Val | Met | Pro | Glu |
| 1 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | | 10 | | | |

<210> 718

<211> 15

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 718

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Thr | Pro | Ile | Leu | Val | Asp | Gly | Lys | Asp | Val | Met | Pro | Glu | Val |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | | 10 | | | 15 | |

<210> 719

<211> 16

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 719

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Thr | Pro | Ile | Leu | Val | Asp | Gly | Lys | Asp | Val | Met | Pro | Glu | Val | Asn |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | |

<210> 720

<211> 15

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 720

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Asn | Thr | Pro | Ile | Leu | Val | Asp | Gly | Lys | Asp | Val | Met | Pro | Glu |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 |

<210> 721

<211> 17

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 721

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Asn | Thr | Pro | Ile | Leu | Val | Asp | Gly | Lys | Asp | Val | Met | Pro | Glu | Val |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | |

Asn

<210> 722

<211> 12

35 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 722

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Pro | Ile | Leu | Val | Asp | Gly | Lys | Asp | Val | Met | Pro |
| 1 | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 5 | | | | | 10 | |

<210> 723

40 <211> 13

ES 2 802 155 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 723

Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu

1

5

10

5 <210> 724

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 724

Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu Val

1

5

10

10

<210> 725

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <400> 725

Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu Val Asn

1

5

10

15

20

<210> 726

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 726

Gly Pro Leu Lys Phe Leu His Gln Asp Ile Asp Ser Gly Gln Gly

1

5

10

15

25

<210> 727

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 727

Gly Pro Leu Lys Phe Leu His Gln Asp Ile Asp Ser Gly Gln Gly Ile

1

5

10

15

30

Arg

<210> 728

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 728

Leu Gly Asp Ile Tyr Phe Lys Leu Phe Arg Ala Ser Gly

1

5

10

35

<210> 729

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 729

ES 2 802 155 T3

Thr Gly His Leu Phe Asp Leu Ser Ser Leu Ser Gly Arg Ala Gly
 1 5 10 15

<210> 730
 <211> 16
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 730

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Pro | Ser | Pro | Val | Asp | Cys | Gln | Val | Thr | Asp | Leu | Ala | Gly | Asn | Glu |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | 10 | 15 |

<210> 731
 <211> 18
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 731

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Gly | Leu | Asn | Ser | Leu | Thr | Tyr | Gln | Val | Leu | Asp | Val | Gln | Arg | Tyr |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | 10 | 15 |

Pro Leu

<210> 732
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 732

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | Pro | Val | Leu | Gln | Arg | Gln | Gln | Leu | Asp | Tyr | Gly | Ile | Tyr |
| 1 | | | | | | | | | | | | | 10 |

20 <210> 733
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 733

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Leu | Asn | Ser | Leu | Thr | Tyr | Gln | Val | Leu | Asp | Val | Gln | Arg | |
| 1 | | | | | | | | | | | | | 10 |

25 <210> 734
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 734

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Asn | Ser | Leu | Thr | Tyr | Gln | Val | Leu | Asp | Val | Gln | Arg | Tyr | Pro |
| 1 | | | | | | | | | | | | | 10 | 15 |

30 <210> 735
 <211> 16
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 735

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Asn | Ser | Leu | Thr | Tyr | Gln | Val | Leu | Asp | Val | Gln | Arg | Tyr | Pro | Leu |
| 1 | | | | | | | | | | | | | 10 | 15 | |

<210> 736
 <211> 13

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 736

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | Gln | Leu | Val | Gly | Val | Ser | Thr | Pro | Leu | Gln | Gly |
| 1 | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | 10 | | |

5 <210> 737

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 737

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | Gln | Leu | Val | Gly | Val | Ser | Thr | Pro | Leu | Gln | Gly | Gly |
| 1 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | 10 | | | |

10

<210> 738

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15

<400> 738

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | Gln | Leu | Val | Gly | Val | Ser | Thr | Pro | Leu | Gln | Gly | Gly | Ser |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | 10 | | | 15 | |

<210> 739

<211> 16

<212> PRT

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 739

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Leu | Pro | Gln | Leu | Val | Gly | Val | Ser | Thr | Pro | Leu | Gln | Gly | Gly | Ser |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | 10 | | | 15 | | |

25

<210> 740

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 740

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Pro | His | Lys | Val | Ala | Ile | Ile | Ile | Pro | Phe | Arg | Asn | Arg |
| 1 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | 10 | | | |

30

<210> 741

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 741

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Pro | His | Lys | Val | Ala | Ile | Ile | Ile | Pro | Phe | Arg | Asn | Arg | Gln | Glu |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | 10 | | | 15 | | |

35

<210> 742

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 742

Ser Pro His Lys Val Ala Ile Ile Ile Pro Phe Arg Asn Arg Gln Glu
 1 5 10 15

His
 <210> 743
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 743

Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His Arg
 1 5 10

<210> 744
 <211> 13
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 744

Ala Arg Asn Phe Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile
 1 5 10

<210> 745
 <211> 15
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 745

Ala Arg Asn Phe Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala
 1 5 10 15

20 <210> 746
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 746

Asn Phe Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile
 1 5 10

25 <210> 747
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 747

Asn Phe Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala
 1 5 10

<210> 748
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 748

Val Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His
 1 5 10

<210> 749

ES 2 802 155 T3

<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 749

Val Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His Arg
1 5 10

5 <210> 750
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 750

Val Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala
1 5 10

<210> 751
<211> 15
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*
<400> 751

Val Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala Arg
1 5 10 15

20 <210> 752
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 752

Glu Glu Val Ile Thr Leu Ile Arg Ser Asn Gln Gln Leu Glu
1 5 10

25 <210> 753
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 753

Glu Glu Val Ile Thr Leu Ile Arg Ser Asn Gln Gln Leu Glu Asn
1 5 10 15

30 <210> 754
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 754

Ile Pro Ala Asp Thr Phe Ala Ala Leu Lys Asn Pro Asn Ala Met Leu
1 5 10 15

35 <210> 755
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 755

Leu Lys Gln Leu Leu Ser Asp Lys Gln Gln Lys Arg Gln Ser Gly
1 5 10 15

ES 2 802 155 T3

<210> 756
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 756

Leu Lys Gln Leu Leu Ser Asp Lys Gln Gln Lys Arg Gln Ser Gly Gln
1 5 10 15

<210> 757
<211> 12
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 757

Thr Pro Ser Tyr Val Ala Phe Thr Asp Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 758
<211> 13
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 758

Thr Pro Ser Tyr Val Ala Phe Thr Asp Thr Glu Arg Leu
1 5 10

<210> 759
20 <211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 759

Glu Gly Leu Tyr Ser Arg Thr Leu Ala Gly Ser Ile Thr
1 5 10

25 <210> 760
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 760

Glu Gly Leu Tyr Ser Arg Thr Leu Ala Gly Ser Ile Thr Thr Pro Pro
1 5 10 15

30 <210> 761
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 761

Glu Lys Trp Tyr Ile Pro Asp Pro Thr Gly Lys Phe Asn
1 5 10

40 <210> 762
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 762

Gly Ala Ile Ala Ala Ile Asn Ser Ile Gln His Asn Thr Arg

1

5

10

5 <210> 763
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 763

Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile
 1 5 10

10 <210> 764
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 764

Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile Tyr
 1 5 10

15 <210> 765
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 765

Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile Tyr Met
 1 5 10

20 <210> 766
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 766

Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile Tyr Met Asp
 1 5 10 15

25 <210> 767
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 767
 Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile Tyr Met Asp Asp
 1 5 10 15

35 <210> 768
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 768

Val Glu Glu Gly Leu Tyr Ser Arg Thr Leu Ala Gly Ser Ile Thr
 1 5 10 15

<210> 769

ES 2 802 155 T3

<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 769

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Trp | Glu | Lys | Trp | Tyr | Ile | Pro | Asp | Pro | Thr | Gly | Lys | Phe | Asn |
| 1 | | | | 5 | | | | | | | 10 | | |

5

<210> 770
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 770

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Lys | Ile | Val | Asn | Phe | Asp | Pro | Lys | Leu | Leu | Glu |
| 1 | | | | 5 | | | | | | 10 | |

<210> 771
<211> 13
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 771

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Lys | Ile | Val | Asn | Phe | Asp | Pro | Lys | Leu | Leu | Glu | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | |

<210> 772
<211> 15
20 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 772

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Lys | Ile | Val | Asn | Phe | Asp | Pro | Lys | Leu | Leu | Glu | Gly | Lys | Val |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | 15 | | |

25 <210> 773
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 773

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Pro | Glu | Phe | Tyr | Lys | Thr | Val | Ser | Pro | Ala | Leu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | |

30 <210> 774
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 774

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Gly | Gln | Phe | Ile | Gln | Asp | Val | Lys | Asn | Ser | Arg | Ser | Thr |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | |

35 <210> 775
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 775

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Gly | Gln | Phe | Ile | Gln | Asp | Val | Lys | Asn | Ser | Arg | Ser | Thr | Asp |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | 15 | | |

<210> 776
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 776

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Val | Gly | Gln | Phe | Ile | Gln | Asp | Val | Lys | Asn | Ser | Arg | Ser |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 | | | | |

<210> 777
<211> 15
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 777

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Val | Gly | Gln | Phe | Ile | Gln | Asp | Val | Lys | Asn | Ser | Arg | Ser | Thr |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 | | | | 15 | |

<210> 778
<211> 16
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 778

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Val | Gly | Gln | Phe | Ile | Gln | Asp | Val | Lys | Asn | Ser | Arg | Ser | Thr | Asp |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 | | | | 15 | | |

<210> 779
20 <211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 779

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Val | Gly | Gln | Phe | Ile | Gln | Asp | Val | Lys | Asn | Ser | Arg | Ser | Thr | Asp |
| 1 | | | | | 5 | | | | 10 | | | | 15 | | |

Ser

25 <210> 780
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 780

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Asn | Gly | His | Leu | Tyr | Arg | Glu | Asp | Gln | Thr | Ser | Pro | Ala | Pro | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

30 <210> 781
<211> 18
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 781

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Asn | Gly | His | Leu | Tyr | Arg | Glu | Asp | Gln | Thr | Ser | Pro | Ala | Pro | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

Leu Arg

<210> 782
<211> 16

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 782
Glu Val Gln Val Phe Ala Pro Ala Asn Ala Leu Pro Ala Arg Ser Glu
1 5 10 15

5 <210> 783
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 783
Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly
1 5 10

10 <210> 784
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 784
Leu Pro Ala Arg Ser Glu Ala Ala Ala Val Gln Pro Val Ile Gly
1 5 10 15

<210> 785
<211> 15
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 785
Asn Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly
1 5 10 15

25 <210> 786
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 786
Asn Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly Leu
1 5 10 15

30 <210> 787
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 787
Asn Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly Leu
1 5 10 15

Arg

35 <210> 788
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 788

ES 2 802 155 T3

Val Phe Ala Pro Ala Asn Ala Leu Pro Ala Arg Ser Glu Ala Ala
 1 5 10 15

<210> 789
 <211> 15
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 789

Val Gln Val Phe Ala Pro Ala Asn Ala Leu Pro Ala Arg Ser Glu
 1 5 10 15

<210> 790
 <211> 14
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 790

Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val Ile Lys
 1 5 10

<210> 791
 15 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 791

Gly Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val
 1 5 10 15

20 <210> 792
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 792

Gly Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val Ile
 1 5 10 15

25 Lys
 <210> 793
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 793

His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val
 1 5 10

<210> 794
 <211> 18
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 794

Lys Leu Pro Ser Val Glu Gly Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg
 1 5 10 15

Asp Gly

<210> 795

<211> 14

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 795

Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val
 1 5 10

<210> 796

<211> 15

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 796

Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val Ile
 1 5 10 15

<210> 797

<211> 16

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 797

Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val Ile Lys
 1 5 10 15

20 <210> 798

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 798

Leu Pro Ser Val Glu Gly Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg
 1 5 10 15

25 <210> 799

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30 <400> 799

Val Pro Val Ile Lys Val Ala Asn Asp Asn Ala Pro Glu
 1 5 10

<210> 800

<211> 13

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 800

Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro
 1 5 10

<210> 801

<211> 14

ES 2 802 155 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 801

Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro Leu
1 5 10

5 <210> 802

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 802

Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro Leu Val
1 5 10 15

10

<210> 803

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <400> 803

Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro Leu Val Val
1 5 10 15

<210> 804

<211> 14

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 804

Tyr Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro
1 5 10

25 <210> 805

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 805

Tyr Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro Leu
1 5 10 15

30 <210> 806

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 806

Tyr Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro Leu Val

1

5

10

15

35 <210> 807

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 807

ES 2 802 155 T3

Asp Lys Ile Tyr Phe Met Ala Gly Ser Ser Arg Lys Glu
 1 5 10

<210> 808
<211> 20
<212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*

<400> 808

Asp Val Gly Thr Asp Glu Glu Glu Thr Ala Lys Glu Ser Thr Ala
 1 5 10 15

Glu Lys Asp Glu
 20

<210> 809
<211> 15
 10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 809

Glu Val Thr Phe Lys Ser Ile Leu Phe Val Pro Thr Ser Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 810
 15 <211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 810

Lys Ser Glu Lys Phe Ala Phe Gln Ala Glu Val Asn Arg
 1 5 10

<210> 811
<211> 14
<212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*

<400> 811

Leu Pro Glu Phe Asp Gly Lys Arg Phe Gln Asn Val Ala Lys
 1 5 10

<210> 812
<211> 13
<212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*

<400> 812

Asp Gly Ser Tyr Arg Ile Phe Ser Lys Gly Ala Ser Glu
 1 5 10

<210> 813
<211> 12
<212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*

<400> 813

Gly Ser Tyr Arg Ile Phe Ser Lys Gly Ala Ser Glu
 1 5 10

<210> 814

<211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 814

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Asp | Gly | Ser | Tyr | Arg | Ile | Phe | Ser | Lys | Gly | Ala | Ser | Glu |
| 1 | | | | | | | | | | | | | |

5

<210> 815
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 815

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Val | Lys | Lys | Met | Met | Lys | Asp | Asn | Asn | Leu | Val | Arg | His |
| 1 | | | | | | | | | | | | | |

10

<210> 816
 <211> 13
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 816

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Lys | Lys | Met | Met | Lys | Asp | Asn | Asn | Leu | Val | Arg | His |
| 1 | | | | | | | | | | | | |

10

<210> 817
 <211> 13
 20 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 817

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Asn | Met | Arg | Ile | Phe | Gly | Glu | Ala | Ala | Glu | Lys | Asn |
| 1 | | | | | | | | | | | | |

10

<210> 818
 <211> 13
 25 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 818

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Asp | Lys | Val | Leu | Glu | Arg | Asp | Gln | Lys | Leu | Ser | Glu |
| 1 | | | | | | | | | | | | |

10

<210> 819
 <211> 15
 <212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*
 <400> 819

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Asp | Lys | Val | Leu | Glu | Arg | Asp | Gln | Lys | Leu | Ser | Glu | Leu | Asp |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | |

15

<210> 820
 <211> 16
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 820

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Asp | Lys | Val | Leu | Glu | Arg | Asp | Gln | Lys | Leu | Ser | Glu | Leu | Asp |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | |

15

ES 2 802 155 T3

<210> 821
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 821

Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp
1 5 10 15

Arg

<210> 822
<211> 14
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 822

Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp Arg
1 5 10

<210> 823
<211> 15
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 823

Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln
1 5 10 15

<210> 824
<211> 16
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 824

Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln Ile
1 5 10 15

<210> 825
<211> 15
<212> PRT
25 <213> *Homo sapiens*

<400> 825

Ile Gly Val Glu Phe Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys
1 5 10 15

<210> 826
<211> 12
<212> PRT
30 <213> *Homo sapiens*

<400> 826

Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala
1 5 10

<210> 827
<211> 13
<212> PRT
40 <213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 827

Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln
1 5 10

<210> 828

<211> 14

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 828

Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln Ile
1 5 10

<210> 829

<211> 14

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 829

Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln
1 5 10

15 <210> 830

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 830

Asp Ile Met Arg Val Asn Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys
1 5 10 15

20

<210> 831

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 831

Asp Ile Met Arg Val Asn Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys
1 5 10 15

Leu

<210> 832

<211> 15

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 832

Ile Met Arg Val Asn Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys
1 5 10 15

35

<210> 833

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 833

Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu
1 5 10

<210> 834
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 834
Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 835
<211> 16
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*
<400> 835
Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp
1 5 10 15

<210> 836
<211> 17
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 836
Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp
1 5 10 15

Arg

<210> 837
20 <211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 837
Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp Arg
1 5 10

25 <210> 838
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 838
Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln
1 5 10 15

30 <210> 839
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 839
Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln Ile
1 5 10 15

35 <210> 840
<211> 15
<212> PRT
40 <213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 840

| | | | | |
|---|---|---|----|----|
| 1 | Ile Gly Val Glu Phe Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys | 5 | 10 | 15 |
|---|---|---|----|----|

<210> 841

<211> 12

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 841

| | | | |
|---|---|---|----|
| 1 | Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala | 5 | 10 |
|---|---|---|----|

<210> 842

<211> 13

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 842

| | | | |
|---|---|---|----|
| 1 | Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln | 5 | 10 |
|---|---|---|----|

<210> 843

<211> 14

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 843

| | | | |
|---|---|---|----|
| 1 | Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln Ile | 5 | 10 |
|---|---|---|----|

<210> 844

<211> 14

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 844

| | | | |
|---|---|---|----|
| 1 | Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln | 5 | 10 |
|---|---|---|----|

<210> 845

<211> 12

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 845

| | | | |
|---|---|---|----|
| 1 | Gly Ile Arg Val Ala Pro Val Pro Leu Tyr Asn Ser | 5 | 10 |
|---|---|---|----|

<210> 846

<211> 14

35 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 846

| | | | |
|---|---|---|----|
| 1 | Gly Ile Arg Val Ala Pro Val Pro Leu Tyr Asn Ser Phe His | 5 | 10 |
|---|---|---|----|

<210> 847

<211> 17

40 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 847

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Pro | Asn | Gly | Ile | Arg | Val | Ala | Pro | Val | Pro | Leu | Tyr | Asn | Ser | Phe |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

His

<210> 848

5 <211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 848

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Asp | Pro | Ala | Ile | Asp | Val | Cys | Lys | Lys | Leu | Leu | Gly | Lys | Tyr | Pro |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

Asn

10 <210> 849

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 849

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Lys | Gln | Pro | Tyr | Ser | Lys | Leu | Pro | Gly | Val | Ser | Leu | Leu | Lys | Pro |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

15

<210> 850

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 850

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Lys | Gln | Pro | Tyr | Ser | Lys | Leu | Pro | Gly | Val | Ser | Leu | Leu | Lys | Pro |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

Leu

<210> 851

<211> 14

<212> PRT

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 851

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| His | Pro | Arg | Tyr | Tyr | Ile | Ser | Ala | Asn | Val | Thr | Gly | Phe | Lys | |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | |

30

<210> 852

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 852

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | His | Pro | Arg | Tyr | Tyr | Ile | Ser | Ala | Asn | Val | Thr | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | |

35

<210> 853

<211> 15

ES 2 802 155 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 853

Ser His Pro Arg Tyr Tyr Ile Ser Ala Asn Val Thr Gly Phe Lys
1 5 10 15

5 <210> 854

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 854

Thr Ser His Pro Arg Tyr Tyr Ile Ser Ala Asn Val Thr Gly
1 5 10

10 <210> 855

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <400> 855

Thr Ser His Pro Arg Tyr Tyr Ile Ser Ala Asn Val Thr Gly Phe Lys

1 5 10 15

<210> 856

<211> 12

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 856

Ala Asp Ile Phe Val Asp Pro Val Leu His Thr Ala
1 5 10

<210> 857

<211> 14

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 857

Ala Asp Ile Phe Val Asp Pro Val Leu His Thr Ala Cys Ala
1 5 10

<210> 858

<211> 15

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 858

Asp Pro Gly Ala Asp Tyr Arg Ile Asp Arg Ala Leu Asn Glu Ala
1 5 10 15

35 <210> 859

<211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 859

Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala
 1 5 10

<210> 860
<211> 13
<212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
<400> 860

Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala Lys
 1 5 10

<210> 861
<211> 14
 10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 861

Ile Ser Arg Asp Trp Lys Leu Asp Pro Val Leu Tyr Arg Lys
 1 5 10

<210> 862
<211> 13
<212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
<400> 862

Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala
 1 5 10

<210> 863
<211> 14
<212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*
<400> 863

Arg Gln Lys Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser
 1 5 10

<210> 864
<211> 15
<212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
<400> 864

Arg Gln Lys Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu
 1 5 10 15

<210> 865
<211> 16
<212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*
<400> 865

Arg Gln Lys Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala
 1 5 10 15

<210> 866
<211> 17
 35 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 866

Arg Gln Lys Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala
1 5 10 15

Lys

<210> 867

<211> 14

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 867

Ser Ala Leu Asp Tyr Arg Leu Asp Pro Gln Leu Gln Leu His
1 5 10

<210> 868

<211> 14

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 868

Ser Lys Ala Asp Ile Phe Val Asp Pro Val Leu His Thr Ala
1 5 10

15 <210> 869

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 869

Ser Pro Ser Lys Asn Tyr Ile Leu Ser Val Ile Ser Gly Ser Ile
1 5 10 15

20

<210> 870

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 870

Glu Thr Thr Gln Leu Thr Ala Asp Ser His Pro Ser Tyr His Thr Asp
1 5 10 15

Gly

<210> 871

<211> 19

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 871

Ser Gly Glu Ser Leu Tyr His Val Leu Gly Leu Asp Lys Asn Ala Thr
1 5 10 15

Ser Asp Asp

<210> 872

<211> 14

35 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 872

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Thr | Gln | Leu | Thr | Ala | Asp | Ser | His | Pro | Ser | Tyr | His | Thr |
| 1 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | 5 |
| | | | | | | | | | | | | | 10 |

<210> 873

<211> 15

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 873

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Thr | Gln | Leu | Thr | Ala | Asp | Ser | His | Pro | Ser | Tyr | His | Thr | Asp |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | 15 |
| | | | | | | | | | | | | | | 5 |
| | | | | | | | | | | | | | | 10 |

<210> 874

<211> 16

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 874

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Thr | Gln | Leu | Thr | Ala | Asp | Ser | His | Pro | Ser | Tyr | His | Thr | Asp | Gly |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | 15 |
| | | | | | | | | | | | | | | 5 | |
| | | | | | | | | | | | | | | 10 | |

<210> 875

<211> 13

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 875

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Ser | Val | Glu | Glu | Phe | Leu | Ser | Glu | Lys | Leu | Glu | Arg | Ile | |
| 1 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | 10 |

<210> 876

<211> 12

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 876

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Val | Glu | Glu | Phe | Leu | Ser | Glu | Lys | Leu | Glu | Arg | Ile | |
| 1 | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | 10 |

<210> 877

<211> 15

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 877

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Leu | Ser | Ser | Ser | Ile | Leu | Ala | Gln | Ser | Arg | Glu | Arg | Val | Ala |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | 15 |
| | | | | | | | | | | | | | | 5 |
| | | | | | | | | | | | | | | 10 |

<210> 878

<211> 16

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 878

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Lys | Gly | Val | Arg | Thr | Leu | Thr | Ala | Ala | Ala | Val | Ser | Gly | Ala | Gln |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | 15 |
| | | | | | | | | | | | | | | 5 | |
| | | | | | | | | | | | | | | 10 | |

<210> 879

<211> 17

40 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 879

Glu Lys Gly Val Arg Thr Leu Thr Ala Ala Ala Val Ser Gly Ala Gln
1 5 10 15

Pro

<210> 880

<211> 18

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 880

Glu Lys Gly Val Arg Thr Leu Thr Ala Ala Ala Val Ser Gly Ala Gln
1 5 10 15

Pro Ile

<210> 881

10 <211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 881

Lys Gly Val Arg Thr Leu Thr Ala Ala Ala Val Ser Gly Ala
1 5 10

15 <210> 882

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 882

Lys Gly Val Arg Thr Leu Thr Ala Ala Ala Val Ser Gly Ala Gln
1 5 10 15

20 <210> 883

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 883

Val Gly Pro Phe Ala Pro Gly Ile Thr Glu Lys Ala Pro Glu Glu Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 884

<211> 14

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 884

Asp Pro Pro Leu Ile Ala Leu Asp Lys Asp Ala Pro Leu Arg
1 5 10

35 <210> 885

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 885
Glu Ile Ile Thr Pro Asp Val Pro Phe Thr Val Asp Lys Asp Gly
1 5 10 15

<210> 886
<211> 14
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 886
Ile Ile Thr Pro Asp Val Pro Phe Thr Val Asp Lys Asp Gly
1 5 10

<210> 887
<211> 13
10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 887
Pro Pro Leu Ile Ala Leu Asp Lys Asp Ala Pro Leu Arg
1 5 10

15 <210> 888
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 888
Thr Asn Val Lys Lys Ser His Lys Ala Thr Val His Ile Gln
1 5 10
20

<210> 889
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 889
Asp Asp Asn Ile Lys Thr Tyr Ser Asp His Pro Glu
1 5 10

<210> 890
<211> 13
30 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 890
Asp Asp Asn Ile Lys Thr Tyr Ser Asp His Pro Glu Lys
1 5 10

35 <210> 891
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 891
Asp Ser Ala Val Phe Phe Glu Gln Gly Thr Thr Arg Ile Gly
1 5 10

40 <210> 892
<211> 16

ES 2 802 155 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 892

Gly Asp Lys Val Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr
1 5 10 15

5 <210> 893

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 893

Gly Asp Lys Val Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr
1 5 10 15

10 Thr

<210> 894

<211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <400> 894

Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 895

<211> 13

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 895

Val Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr
1 5 10

<210> 896

<211> 14

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 896

Val Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 897

<211> 16

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 897

Val Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr Thr Phe His
1 5 10 15

35 <210> 898

<211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 898

ES 2 802 155 T3

Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr
 1 5 10

5 <210> 899
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 899

Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr Thr
 1 5 10

10 <210> 900
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 900

Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr Thr Phe His
 1 5 10 15

15 <210> 901
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 901

Ser Asn Leu Ile Lys Leu Ala Gln Lys Val Pro Thr Ala Asp
 1 5 10

20 <210> 902
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 902

Tyr Asp Thr Arg Thr Ser Ala Leu Ser Ala Lys Ser
 1 5 10

25 <210> 903
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 903

Ala Leu Met Thr Asp Pro Lys Leu Ile Thr Trp Ser Pro Val
 1 5 10

35 <210> 904
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 904

Asn Asp Val Ala Trp Asn Phe Glu Lys Phe Leu Val Gly Pro Asp Gly
 1 5 10 15

<210> 905

<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 905

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ser | Val | Tyr | Ala | Phe | Ser | Ala | Arg | Pro | Leu | Ala | Gly |
| 1 | | | | | | | | | | | | |

5

<210> 906
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 906

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ser | Val | Tyr | Ala | Phe | Ser | Ala | Arg | Pro | Leu | Ala | Gly | Gly | Glu | Pro |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |

15

10

15

Val

<210> 907
<211> 12
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 907

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Trp | Asn | Phe | Glu | Lys | Phe | Leu | Val | Gly | Pro | Asp | Gly |
| 1 | | | | | | | | | | | |

5

10

<210> 908
<211> 15
20 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 908

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Val | Gly | Met | Phe | Val | Ala | Leu | Thr | Lys | Leu | Gly | Gln | Pro | Asp |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | |

5

10

15

<210> 909
25 <211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 909

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Gly | Met | Phe | Val | Ala | Leu | Thr | Lys | Leu | Gly | Gln | Pro | Asp |
| 1 | | | | | | | | | | | | | |

5

10

30 <210> 910
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 910

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Gly | Val | Phe | His | Val | Glu | Lys | Asn | Gly | Arg | Tyr |
| 1 | | | | | | | | | | | |

1

5

10

35 <210> 911
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 911

Phe Ala Gly Val Phe His Val Glu Lys Asn Gly Arg Tyr Ser
 1 5 10

<210> 912
 <211> 14
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 912

Gly Pro Ile Thr Ile Thr Ile Val Asn Arg Asp Gly Thr Arg
 1 5 10

<210> 913
 <211> 14
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <400> 913

Asn Gly Arg Tyr Ser Ile Ser Arg Thr Glu Ala Ala Asp Leu
 1 5 10

<210> 914
 <211> 14
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 914

Arg Lys Ser Arg Gln Gly Ser Leu Ala Met Glu Glu Leu Lys
 1 5 10

20 <210> 915
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 915

Arg Arg Lys Ser Arg Gln Gly Ser Leu Ala Met Glu Glu Leu Lys
 1 5 10 15

25 <210> 916
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 916

Glu Glu Phe Lys Lys Leu Thr Ser Ile Lys Ile Gln Asn Asp Lys
 1 5 10 15

30 <210> 917
 <211> 13
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 917

Ile Asn Arg Arg Met Ala Asp Asp Asn Lys Leu Phe Arg
 1 5 10

<210> 918
 <211> 15
 <212> PRT
 40 <213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 918

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ala | Thr | Ile | Val | Met | Val | Thr | Asn | Leu | Lys | Glu | Arg | Lys | Glu |
| 1 | | | | | | | 5 | | | | 10 | | | 15 |

<210> 919

<211> 14

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 919

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Leu | Phe | Tyr | Lys | Gly | Ile | Arg | Pro | Ala | Ile | Asn | Val | Gly |
| 1 | | | | | | 5 | | | | | 10 | | |

<210> 920

<211> 13

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 920

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Gln | Lys | Arg | Ser | Thr | Val | Ala | Gln | Leu | Val | Lys | Arg |
| 1 | | | | | | 5 | | | | | 10 | |

<210> 921

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 921

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Asp | Leu | Asp | Ala | Ala | Thr | Gln | Gln | Leu | Leu | Ser | Arg | Gly | Val |
| 1 | | | | | | 5 | | | | | 10 | | | 15 |

<210> 922

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 922

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Asp | Phe | Ser | Gln | Asn | Thr | Arg | Val | Pro | Arg | Leu | Pro | Glu |
| 1 | | | | | | 5 | | | | | 10 | | |

<210> 923

<211> 12

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 923

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Asp | Ala | Pro | Ala | Ile | Leu | Phe | Asp | Lys | Glu | Phe |
| 1 | | | | | | 5 | | | | | 10 |

<210> 924

<211> 13

35 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 924

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Thr | His | Glu | Ile | Asp | Arg | Tyr | Thr | Ala | Ile | Ala | Tyr |
| 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | | |

<210> 925

<211> 16

40 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 925

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Gln | Gly | Tyr | Leu | Ile | Lys | Asp | Gly | Lys | Leu | Ile | Lys | Asn | Asn | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

<210> 926

5 <211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 926

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Asp | Thr | Thr | Ser | Lys | Phe | Gly | His | Gly | Arg | Phe | Gln | Thr | Met |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | |

10 <210> 927

<211> 19

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 927

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Asp | Val | Ile | Gly | Val | Thr | Lys | Gly | Lys | Gly | Tyr | Lys | Gly | Val | Thr |
| 1 | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | | |

15 Ser Arg Trp

15

<210> 928

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 928

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Gly | Pro | Leu | Lys | Lys | Asp | Arg | Ile | Ala | Lys | Glu | Glu | Gly | Ala |
| 1 | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

<210> 929

<211> 14

<212> PRT

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 929

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ala | Lys | Tyr | Gln | Leu | Asp | Pro | Thr | Ala | Ser | Ile | Ser | Ala |
| 1 | | | 5 | | | | | 10 | | | | | |

<210> 930

<211> 15

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 930

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Ala | Ala | Lys | Tyr | Gln | Leu | Asp | Pro | Thr | Ala | Ser | Ile | Ser | Ala |
| 1 | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

<210> 931

<211> 16

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 931

Ile Ala Ala Lys Tyr Gln Leu Asp Pro Thr Ala Ser Ile Ser Ala Lys
 1 5 10 15

<210> 932
 <211> 15
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 932

Ala Gly Leu Gly Arg Ala Tyr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Arg Gly
 1 5 10 15

<210> 933
 <211> 14
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <400> 933

Asp Ala Phe Gly Arg Ile Asp Val Val Val Asn Asn Ala Gly
 1 5 10

<210> 934
 <211> 13
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 934

Gly Leu Gly Arg Ala Tyr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Arg
 1 5 10

20 <210> 935
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 935

Gly Leu Gly Arg Ala Tyr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Arg Gly
 1 5 10

25 <210> 936
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 936

Ala Lys Phe Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu
 1 5 10 15

<210> 937
 <211> 16
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 937

Ala Lys Phe Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu Lys
 1 5 10 15

<210> 938
 <211> 13
 <212> PRT
 40 <213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 938

Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu Lys
1 5 10

<210> 939

<211> 14

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 939

Lys Phe Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 940

<211> 14

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 940

Ser Asp Gly Ser Phe His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Val Lys
1 5 10

15 <210> 941

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 941

Glu Glu Arg Asn Leu Leu Ser Val Ala Tyr Lys Asn Val Val Gly Ala
1 5 10 15

20 Arg

20

<210> 942

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 942

Glu Arg Asn Leu Leu Ser Val Ala Tyr Lys Asn Val Val Gly Ala Arg
1 5 10 15

<210> 943

<211> 14

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 943

Ile Ala Glu Leu Asp Thr Leu Ser Glu Glu Ser Tyr Lys Asp

1

5

10

<210> 944

<211> 15

35 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 944

ES 2 802 155 T3

Ile Ala Glu Leu Asp Thr Leu Ser Glu Glu Ser Tyr Lys Asp Ser
 1 5 10 15

<210> 945
<211> 16
<212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
<400> 945

Ala Asp Ser Tyr Leu Asp Glu Gly Phe Leu Leu Asp Lys Lys Ile Gly
 1 5 10 15

<210> 946
<211> 13
 10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 946

Asp Ser Tyr Leu Asp Glu Gly Phe Leu Leu Asp Lys Lys
 1 5 10

<210> 947
 15 <211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 947

Asp Ser Tyr Leu Asp Glu Gly Phe Leu Leu Asp Lys Lys Ile Gly
 1 5 10 15

20 <210> 948
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 948

Val Asp Asn Ile Ile Lys Ala Ala Pro Arg Lys Arg Val Pro Asp
 1 5 10 15

25 <210> 949
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 949

Ser Pro Pro Gln Phe Arg Val Asn Gly Ala Ile Ser Asn
 1 5 10

<210> 950
<211> 15
<212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
<400> 950

Ser Pro Pro Gln Phe Arg Val Asn Gly Ala Ile Ser Asn Phe Glu
 1 5 10 15

<210> 951
<211> 16
 40 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 951

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Pro | Pro | Gln | Phe | Arg | Val | Asn | Gly | Ala | Ile | Ser | Asn | Phe | Glu | Glu |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | | | | | 10 | |

15

<210> 952

5 <211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 952

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Pro | Pro | Gln | Phe | Arg | Val | Asn | Gly | Ala | Ile | Ser | Asn | Phe | Glu | Glu |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | | | | 10 | | |

15

Phe

10 <210> 953

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 953

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Gly | Lys | Met | Phe | Val | Asp | Val | Tyr | Phe | Gln | Glu | Asp | Lys | Lys |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | | | 10 | | |

15

15 <210> 954

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 954

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Gly | Lys | Met | Phe | Val | Asp | Val | Tyr | Phe | Gln | Glu | Asp | Lys | Lys | Glu |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | | | 10 | | | 15 |

15 <210> 955

<211> 17

<212> PRT

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 955

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Pro | Lys | Arg | Thr | Ile | Ala | Gln | Asp | Tyr | Gly | Val | Leu | Lys | Ala | Asp |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | | | 10 | | | 15 |

Glu

30 <210> 956

<211> 18

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 956

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Pro | Lys | Arg | Thr | Ile | Ala | Gln | Asp | Tyr | Gly | Val | Leu | Lys | Ala | Asp |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5 | | | | | | | | 10 | | | 15 |

Glu Gly

<210> 957

ES 2 802 155 T3

<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 957

Pro Lys Arg Thr Ile Ala Gln Asp Tyr Gly Val Leu Lys Ala Asp Glu
1 5 10 15

Gly

5

<210> 958
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 958

Gly Leu Phe Ile Ile Asp Asp Lys Gly Ile Leu Arg Gln
1 5 10

<210> 959
<211> 15
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 959

Gly Leu Phe Ile Ile Asp Asp Lys Gly Ile Leu Arg Gln Ile Thr
1 5 10 15

<210> 960
<211> 13
20 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 960

Arg Gly Leu Phe Ile Ile Asp Asp Lys Gly Ile Leu Arg
1 5 10

<210> 961
<211> 14
<212> PRT
25 <213> *Homo sapiens*

<400> 961

Arg Gly Leu Phe Ile Ile Asp Asp Lys Gly Ile Leu Arg Gln
1 5 10

30 <210> 962
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 962

Arg Gly Leu Phe Ile Ile Asp Asp Lys Gly Ile Leu Arg Gln Ile Thr
1 5 10 15

35 <210> 963
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 802 155 T3

<400> 963

Gly Asn Thr Val Ile His Leu Asp Gln Ala Leu Ala Arg Met Arg
1 5 10 15

<210> 964

<211> 14

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 964

Asn Thr Val Ile His Leu Asp Gln Ala Leu Ala Arg Met Arg
1 5 10

<210> 965

10 <211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 965

Asn Thr Val Ile His Leu Asp Gln Ala Leu Ala Arg Met Arg Glu
1 5 10 15

15 <210> 966

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 966

Glu Asn Asn Glu Ile Ile Ser Asn Ile Arg Asp Ser Val Ile Asn
1 5 10 15

20

<210> 967

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 967

Asn Asn Glu Ile Ile Ser Asn Ile Arg Asp Ser Val Ile Asn
1 5 10

<210> 968

<211> 14

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 968

Ser Pro Thr Val Gln Val Phe Ser Ala Ser Gly Lys Pro Val
1 5 10

35

<210> 969

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 969

Ser Ser Pro Thr Val Gln Val Phe Ser Ala Ser Gly Lys Pro Val Glu
1 5 10 15

40

<210> 970

<211> 16

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 970

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Glu | Pro | Asn | Tyr | His | Ser | Leu | Pro | Ser | Ala | Arg | Thr | Asp | Glu | Gln |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | | 15 |

5 <210> 971
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 971

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Ser | Ile | Leu | Ala | Lys | Thr | Ala | Ser | Asn | Ile | Ile | Asp | Val | Ser |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 |

10 <210> 972
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 972

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Glu | Ala | Arg | Ala | Thr | Ala | Pro | Pro | Ala | Pro | Ser | Ala | Pro | Asn |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 |

15 <210> 973
<211> 12
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 973

| | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Asp | Asp | Leu | Glu | Gly | Glu | Ala | Phe | Leu | Pro | Leu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | |

25 <210> 974
<211> 13
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 974

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Asp | Asp | Leu | Glu | Gly | Glu | Ala | Phe | Leu | Pro | Leu | Arg |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | |

30 <210> 975
<211> 14
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 975

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Asp | Asp | Leu | Glu | Gly | Glu | Ala | Phe | Leu | Pro | Leu | Arg | Glu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | |

35 <210> 976
<211> 14
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 976

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ala | Asp | Asp | Leu | Glu | Gly | Glu | Ala | Phe | Leu | Pro | Leu | Arg |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | |

40 <210> 977

<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 977

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Gly | Arg | Glu | Ile | Asn | Leu | Val | Asp | Ala | His | Leu | Lys | Ser | Glu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 |

5

<210> 978
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 978

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Gly | Arg | Glu | Ile | Asn | Leu | Val | Asp | Ala | His | Leu | Lys | Ser | Glu | Gln |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

15 **Thr**

<210> 979
<211> 14
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 979

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Gly | Arg | Glu | Ile | Asn | Leu | Val | Asp | Ala | His | Leu | Lys | Ser | Glu | |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | |

20 <210> 980
<211> 15
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 980

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Pro | Gly | Ile | Val | Tyr | Ala | Ser | Leu | Asn | His | Ser | Val | Ile | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | |

25 <210> 981
<211> 16
<212> PRT
25 <213> *Homo sapiens*

<400> 981

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Lys | Pro | Gly | Ile | Val | Tyr | Ala | Ser | Leu | Asn | His | Ser | Val | Ile | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | |

30 <210> 982
<211> 16
<212> PRT
30 <213> *Homo sapiens*

<400> 982

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Thr | Leu | Tyr | Val | Thr | Asp | Val | Lys | Ser | Ala | Ser | Glu | Arg | Pro | Ser |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | |

35 <210> 983
<211> 16
<212> PRT
35 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 983

Ala Pro Ser Thr Tyr Ala His Leu Ser Pro Ala Lys Thr Pro Pro Pro
 1 5 10 15

<210> 984
 <211> 17
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 984

Ala Pro Ser Thr Tyr Ala His Leu Ser Pro Ala Lys Thr Pro Pro Pro
 1 5 10 15

Pro

<210> 985
 <211> 18
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 985

Ala Pro Ser Thr Tyr Ala His Leu Ser Pro Ala Lys Thr Pro Pro Pro
 1 5 10 15

Pro Ala

<210> 986
 15 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 986

Arg Asp Asp Leu Tyr Asp Gln Asp Asp Ser Arg Asp Phe Pro Arg
 1 5 10 15

20 <210> 987
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 987

Thr Arg Pro Tyr His Ser Leu Pro Ser Glu Ala Val Phe Ala
 25 1 5 10

<210> 988
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 988

Thr Arg Pro Tyr His Ser Leu Pro Ser Glu Ala Val Phe Ala Asn
 1 5 10 15

<210> 989
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 989

Val Ala Val Phe Thr Phe His Asn His Gly Arg Thr
 1 5 10

<210> 990
<211> 13
<212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
<400> 990

Val Ala Val Phe Thr Phe His Asn His Gly Arg Thr Ala
 1 5 10

<210> 991
<211> 15
 10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 991

Val Ala Val Phe Thr Phe His Asn His Gly Arg Thr Ala Asn Leu
 1 5 10 15

<210> 992
<211> 16
<212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
<400> 992

Glu Asp Asp Tyr Ile Lys Ser Trp Glu Asp Asn Gln Gln Gly Asp Glu
 1 5 10 15

<210> 993
<211> 16
<212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*
<400> 993

Glu Leu Glu Arg Ile Gln Ile Gln Glu Ala Ala Lys Lys Pro Gly
 1 5 10 15

<210> 994
<211> 13
<212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
<400> 994

Glu Arg Ile Gln Ile Gln Glu Ala Ala Lys Lys Pro
 1 5 10

<210> 995
<211> 14
<212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*
<400> 995

Glu Arg Ile Gln Ile Gln Glu Ala Ala Lys Lys Pro Gly
 1 5 10

<210> 996
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 996
Glu Arg Ile Gln Ile Gln Glu Ala Ala Lys Lys Lys Pro Gly Ile
1 5 10 15

<210> 997
<211> 15
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*
<400> 997
Leu Glu Arg Ile Gln Ile Gln Glu Ala Ala Lys Lys Lys Pro Gly
1 5 10 15

<210> 998
<211> 12
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 998
Leu Ser Ser Ile Ser Gln Tyr Ser Gly Lys Ile Lys
1 5 10

<210> 999
20 <211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 999
Ser Pro Ala Lys Asp Ser Leu Ser Phe Glu Asp Phe
1 5 10

25 <210> 1000
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 1000
Ser Pro Ala Lys Asp Ser Leu Ser Phe Glu Asp Phe Leu Asp Leu
1 5 10 15

30 <210> 1001
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
35 <400> 1001
Ile Asn Ser Arg Phe Pro Ile Pro Ser Ala Thr Asp Pro Asp
1 5 10

<210> 1002
<211> 14
40 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 1002

ES 2 802 155 T3

Val Gln His Tyr Glu Leu Leu Asn Gly Gln Ser Val Phe Gly
1 5 10

5 <210> 1003
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 1003

Asp Asn Gln Tyr Ala Val Leu Glu Asn Gln Lys Ser Ser His
1 5 10

10 <210> 1004
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 1004

Gly Pro Pro Glu Ile Tyr Ser Asp Thr Gln Phe Pro Ser
1 5 10

15 <210> 1005
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 1005

Gly Pro Pro Glu Ile Tyr Ser Asp Thr Gln Phe Pro Ser Leu Gln
1 5 10 15

20 <210> 1006
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 1006

Thr Pro Gln Gly Pro Pro Glu Ile Tyr Ser Asp Thr Gln Phe Pro Ser
1 5 10 15

25 <210> 1007
<211> 18
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 1007

Thr Pro Gln Gly Pro Pro Glu Ile Tyr Ser Asp Thr Gln Phe Pro Ser
1 5 10 15

30 <210> 1008
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 1008

Leu Gln

ES 2 802 155 T3

Thr Pro Gln Gly Pro Pro Glu Ile Tyr Ser Asp Thr Gln Phe Pro Ser
 1 5 10 15

Leu Gln Ser Thr
 20

<210> 1009
 <211> 14
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 1009

Ala Asn Leu Gln Arg Ala Tyr Ser Leu Ala Lys Glu Gln Arg
 1 5 10

<210> 1010
 <211> 13
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*
 <400> 1010

Asn Leu Gln Arg Ala Tyr Ser Leu Ala Lys Glu Gln Arg
 1 5 10

<210> 1011
 <211> 15
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 1011

Thr Pro Ser Gly Ile Thr Tyr Asp Arg Lys Asp Ile Glu Glu His
 1 5 10 15

20 <210> 1012
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 1012

Val Ser Thr Leu Asn Ser Glu Asp Phe Val Leu Val Ser Arg
 25 1 5 10

<210> 1013
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 1013

Val Ser Thr Leu Asn Ser Glu Asp Phe Val Leu Val Ser Arg Gln
 1 5 10 15

<210> 1014
 <211> 16
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 1014

Val Ser Thr Leu Asn Ser Glu Asp Phe Val Leu Val Ser Arg Gln Gly
 1 5 10 15

ES 2 802 155 T3

<210> 1015
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 1015

Gly Ser Ser Phe Phe Gly Glu Leu Phe Asn Gln Asn Pro Glu
1 5 10

<210> 1016
<211> 15
<212> PRT
10 <213> *Homo sapiens*

<400> 1016

Ser Gly Ser Ser Phe Phe Gly Glu Leu Phe Asn Gln Asn Pro Glu
1 5 10 15

<210> 1017
<211> 10
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 1016

Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
1 5 10

<210> 1018
20 <211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 1016

Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile
1 5

25

REIVINDICACIONES

1. Péptido de entre 10 y 30 aminoácidos de longitud, el cual comprende una secuencia de aminoácidos consistente en la SEQ ID N.^o 167, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. El péptido acorde con la reivindicación 1, en que dicho péptido tiene la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I.
3. El péptido acorde con la reivindicación 1 o 2, consistente en la secuencia de la SEQ ID N.^o 167.
4. El péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.
5. Proteína de fusión, la cual comprende:
 - 10 (a) una secuencia de aminoácidos consistente en la SEQ ID N.^o 167; y
 (b) aminoácidos 1-80 del extremo N-terminal de la cadena invariable asociada al antígeno HLA-DR (ii).
 6. Anticuerpo que se une específicamente a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I que está formando un complejo con el péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
 7. Receptor de linfocito T que se une específicamente a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I que está formando un complejo con el péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
 - 15 8. Ácido nucleico, que codifica (a) un péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; (b) el receptor de linfocito T acorde con la reivindicación 7; (c) la proteína de fusión acorde con la reivindicación 5, o (d) el anticuerpo acorde con la reivindicación 6.
 9. Vector de expresión que comprende un ácido nucleico acorde con la reivindicación 8.
 - 20 10. Célula hospedadora que comprende el ácido nucleico acorde con la reivindicación 8, o el vector de expresión acorde con la reivindicación 9.
 11. Método para producir el péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el receptor de linfocito T acorde con la reivindicación 7, la proteína de fusión acorde con la reivindicación 5, o el anticuerpo acorde con la reivindicación 6, en que dicho método comprende el cultivo de la célula hospedadora acorde con la reivindicación 10, y el aislamiento de dicho péptido, dicho receptor de linfocito T, dicha proteína de fusión o dicho anticuerpo a partir de dicha célula hospedadora y/o de su medio de cultivo.
 - 25 12. Método *in vitro* para producir linfocitos T citotóxicos (CTL) activados, comprendiendo el método la puesta en contacto en condiciones *in vitro* de CTL con moléculas MHC de clase I humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada durante el tiempo suficiente para activar dichos CTL de una manera específica de antígeno, siendo dicho antígeno un péptido acorde con la reivindicación 1 o 2.
 - 30 13. Linfocito T citotóxico (CTL) activado, producido mediante el método acorde con la reivindicación 12.
 14. Composición farmacéutica que comprende como mínimo un principio activo seleccionado del grupo consistente en el péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el receptor de linfocito T acorde con la reivindicación 7, la proteína de fusión acorde con la reivindicación 5, o el anticuerpo acorde con la reivindicación 6, el ácido nucleico acorde con la reivindicación 8, el vector de expresión acorde con la reivindicación 9, la célula hospedadora acorde con la reivindicación 10, y el linfocito T citotóxico activado acorde con la reivindicación 13, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
 - 35 40 15. La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 14 para el uso como un medicamento que es activo contra el cáncer, como, por ejemplo, la leucemia linfoide crónica (LLC), la leucemia mieloide aguda (LMA), el adenocarcinoma y el cáncer de ovario.

Figura 1

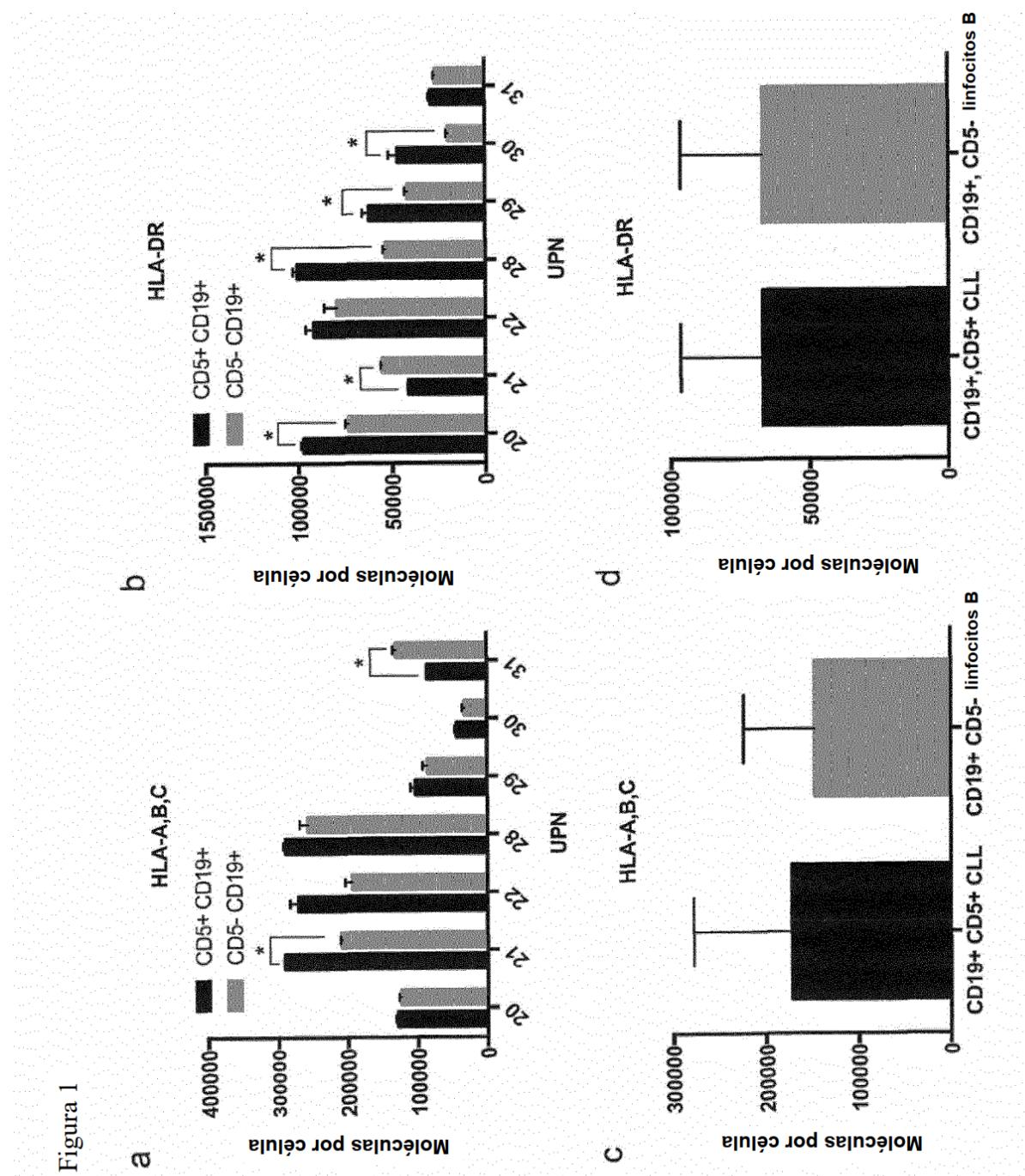
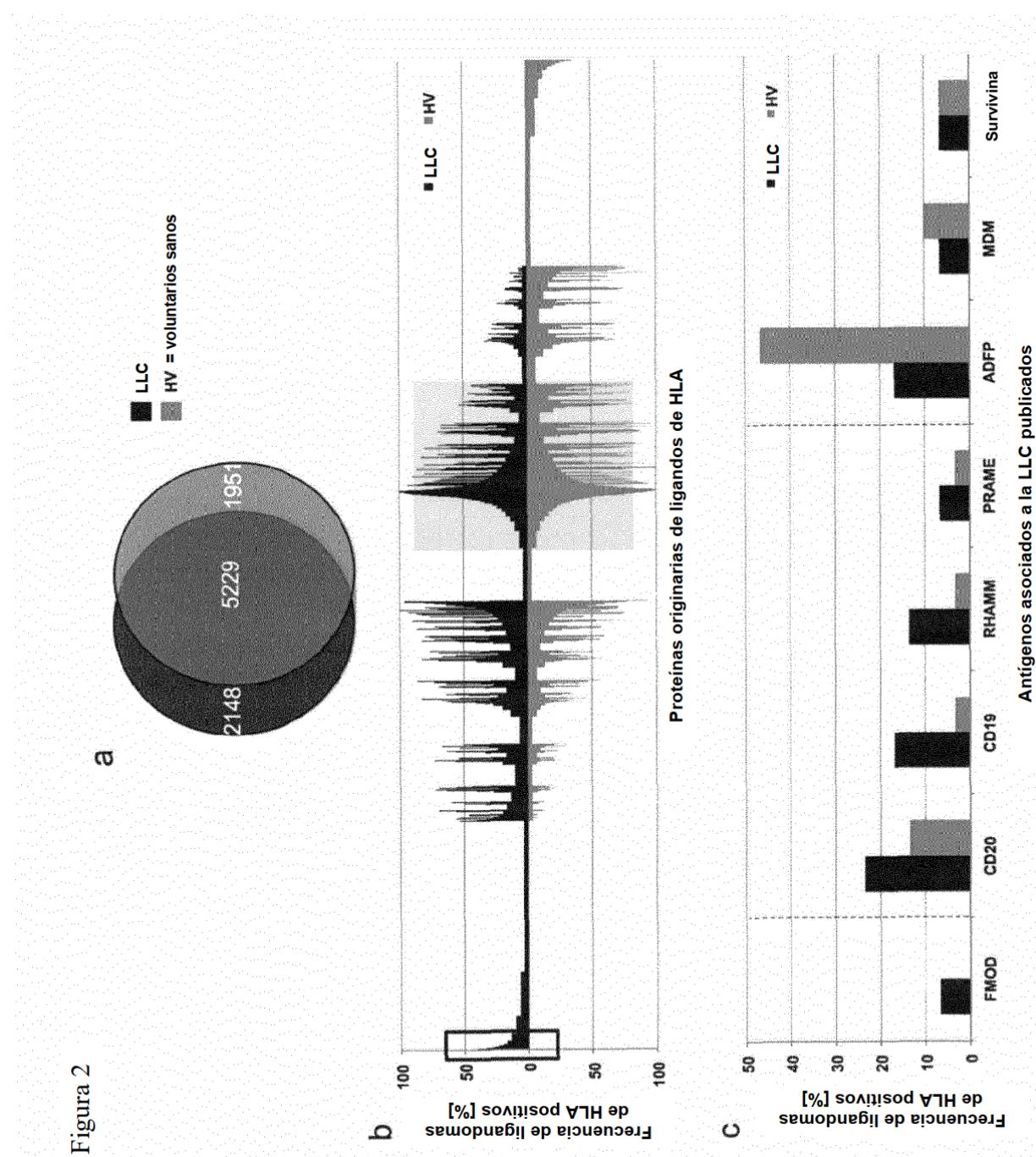


Figura 2



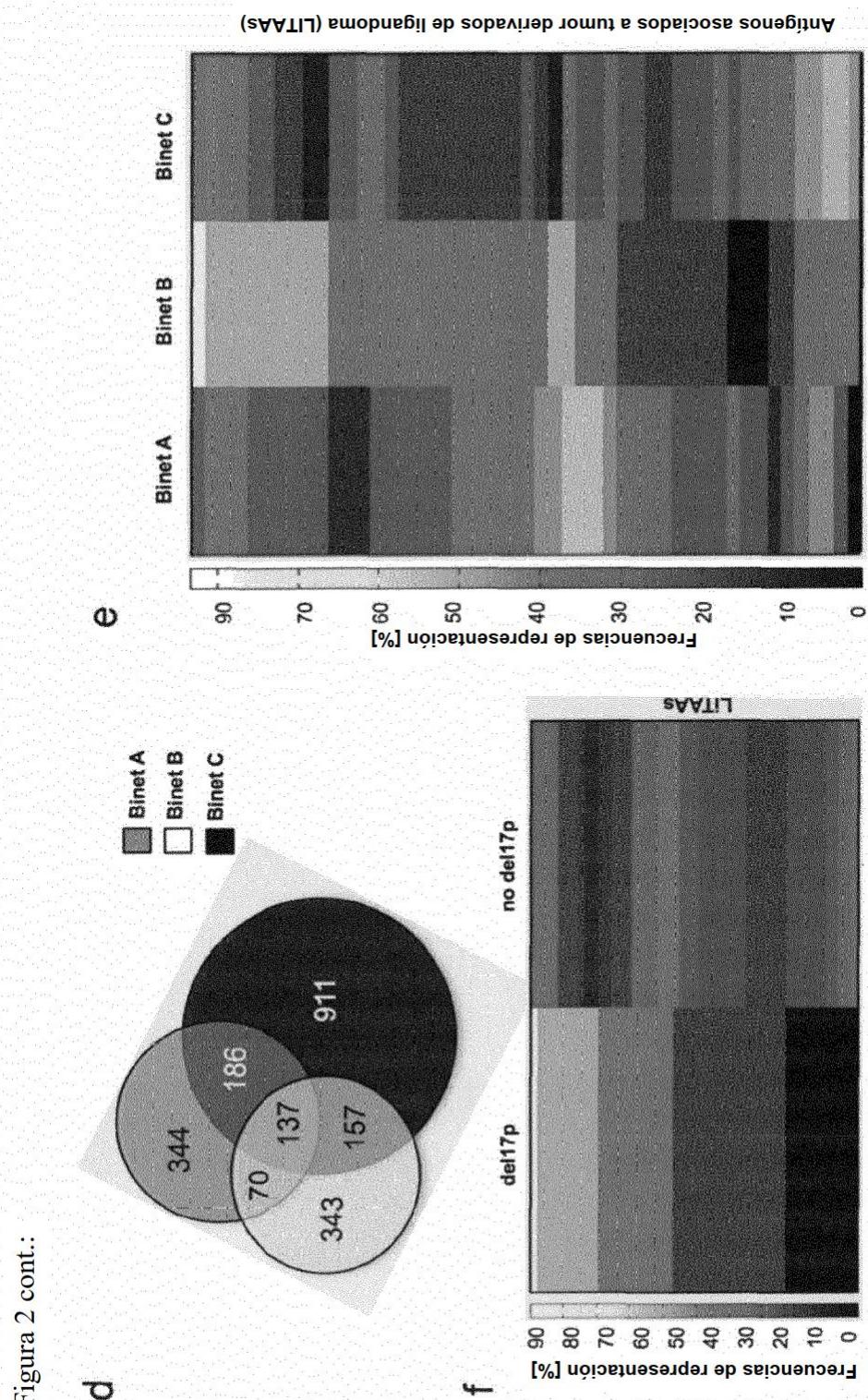


Figura 3

a

| Péptido | Secuencia | Proteína originaria | Respuesta de linf.T CD8+ en la LLC |
|--------------------------------|-------------|---------------------|------------------------------------|
| P _{A*03} ¹ | YGYDNVKEY | CDCA7L | 2/13 (15,3%) |
| P _{A*03} ² | AVFDGAQVTSK | TP53I11 | 3/13 (23,0%) |
| P _{A*03} ³ | SSSGLHPPK | DMXL1 | 4/13 (30,8%) |
| P _{A*02} ¹ | ILDEKPVII | ABCA6 | 2/11 (18,2%) |
| P _{A*02} ² | YNKEIEEA | CTDP1 | 3/11 (27,3%) |
| P _{A*02} ³ | SILEDPPSI | ASUN | 3/11 (27,3%) |
| P _{A*02} ⁴ | DLDVKKMPL | PARP3 | 2/11 (18,2%) |
| P _{A*02} ⁵ | QLLDQVEQI | TMED4 | 3/11 (27,3%) |
| P _{A*02} ⁶ | AAANIIRTL | RASGRF1 | 1/11 (9,1%) |
| P _{B*07} ¹ | SPRPLLGSSL | KDM2B | 4/6 (66,7%) |
| P _{B*07} ² | APLQRSQSL | TBC1D22A | 4/7 (57,1%) |
| P _{B*07} ³ | SPTSSRTSSL | CELSR1 | 3/6 (50%) |
| P _{B*07} ⁴ | KPRQSSPQL | DNMBP | 3/6 (50%) |
| P _{B*07} ⁵ | SASVQRADTSL | ZFAND5 | 4/14 (28,6%) |

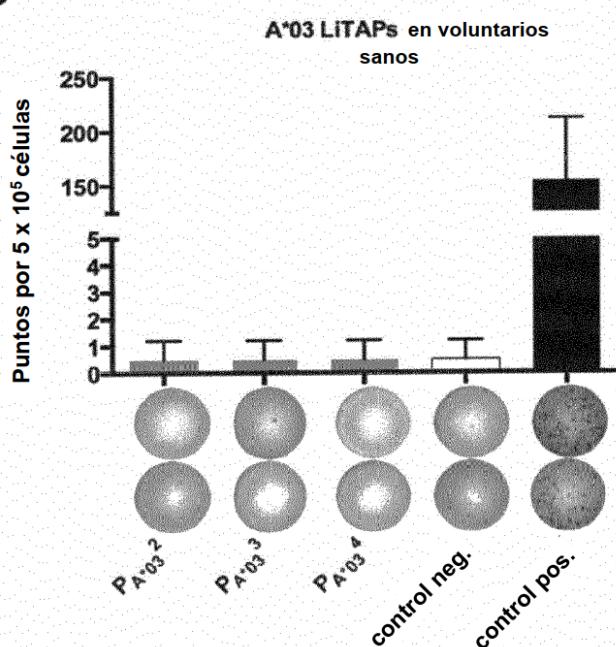
b

Figura 3 cont.:

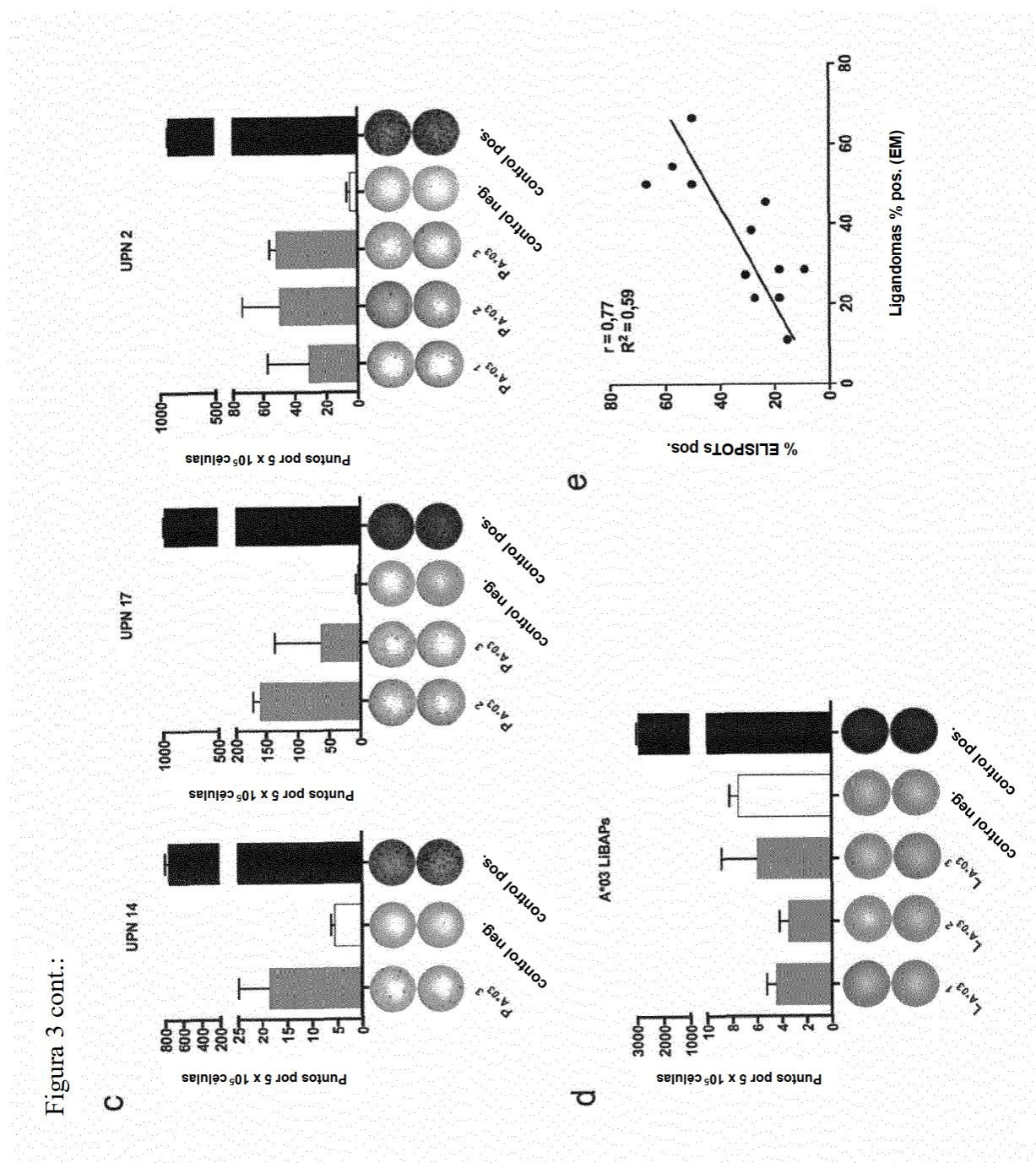


Figura 4

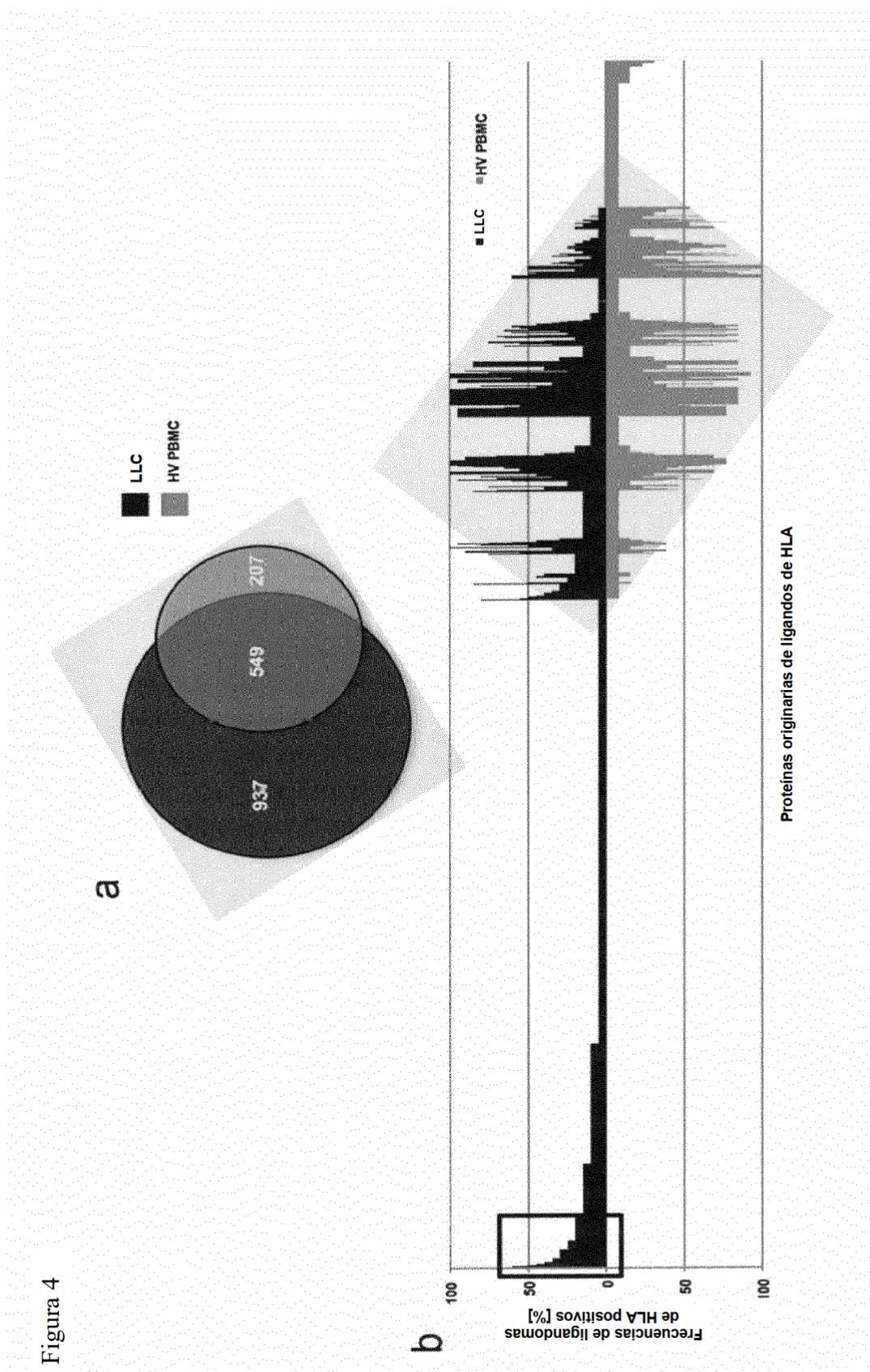


Figura 4 cont.:

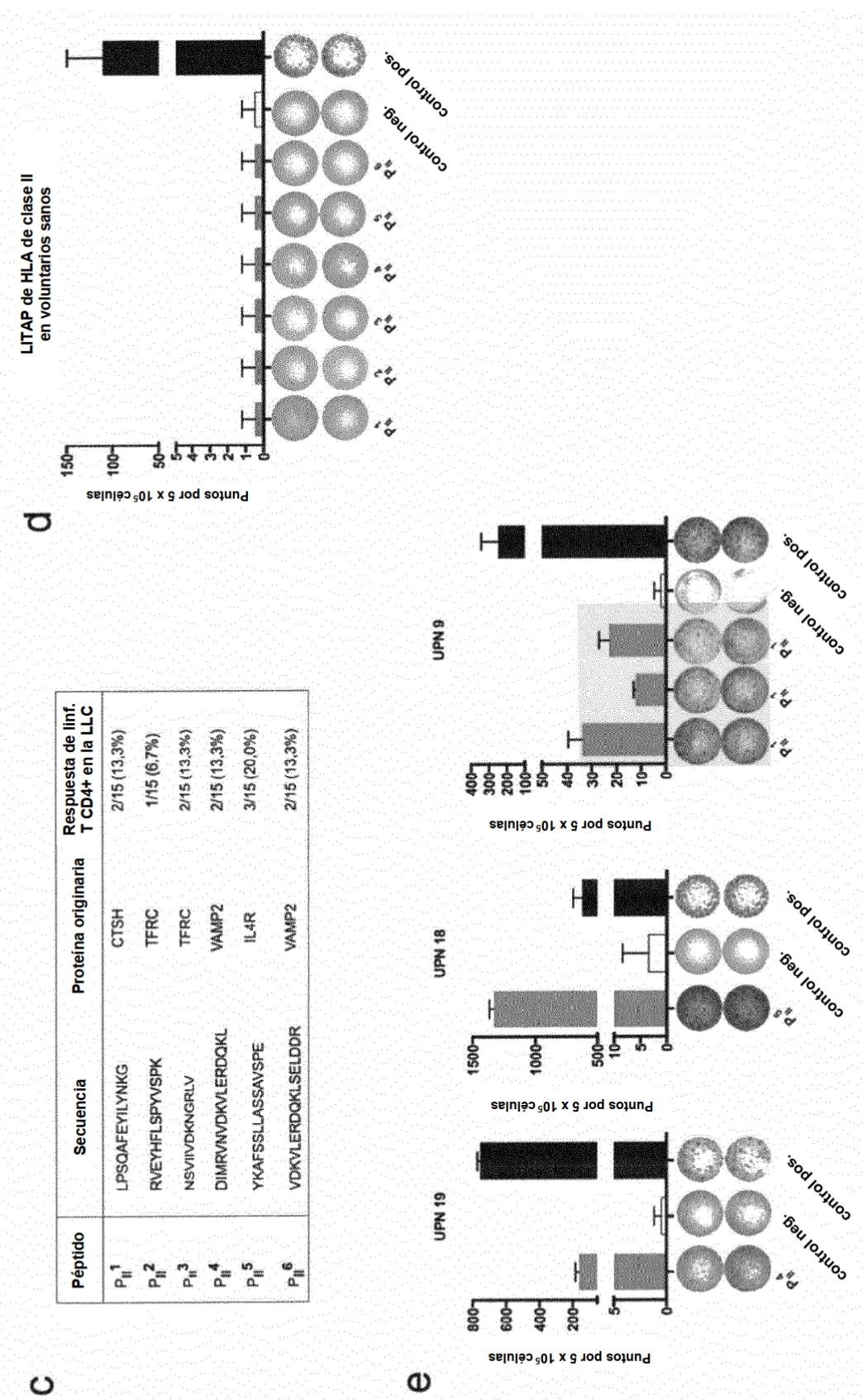


Figura 4 cont.:

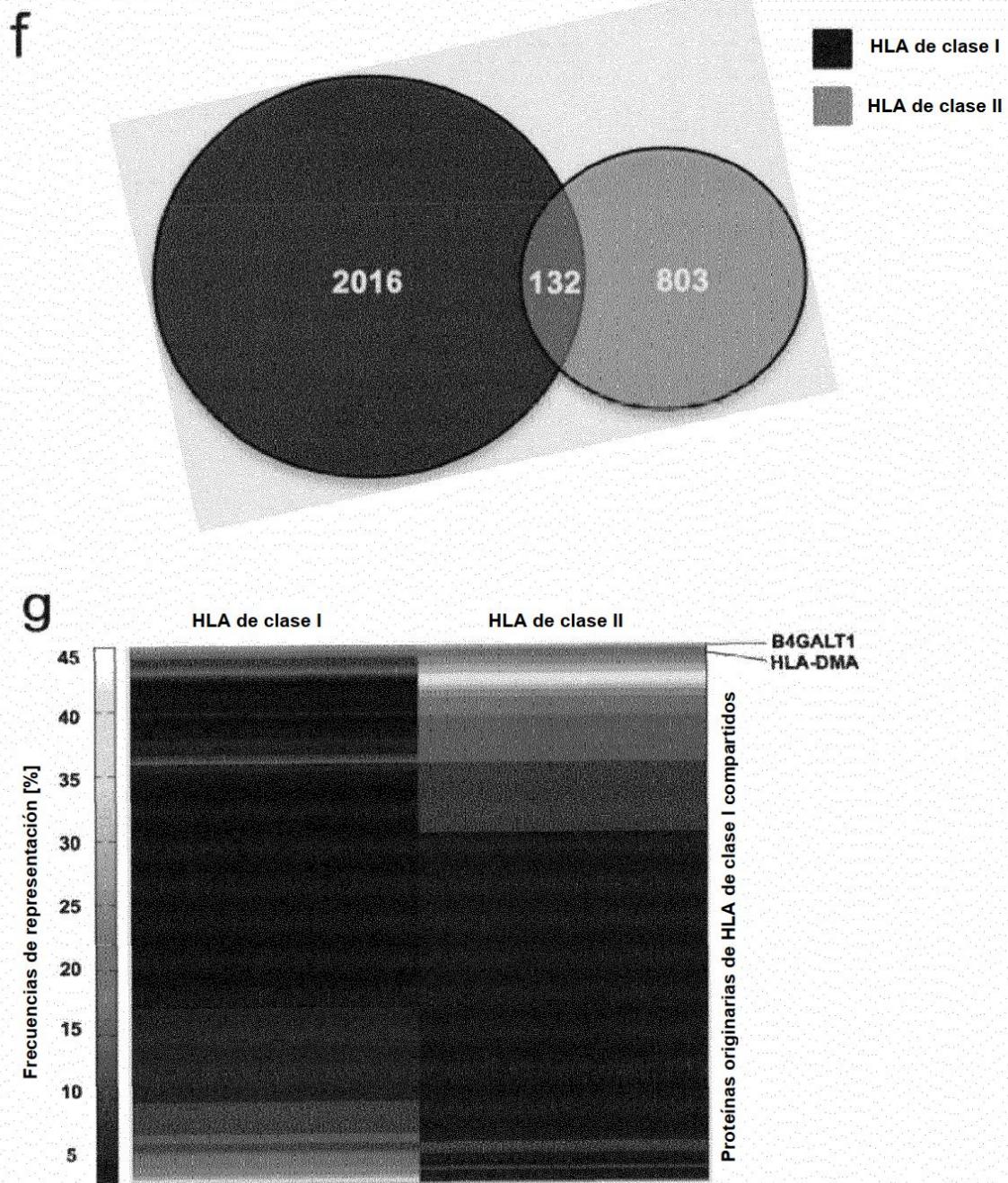
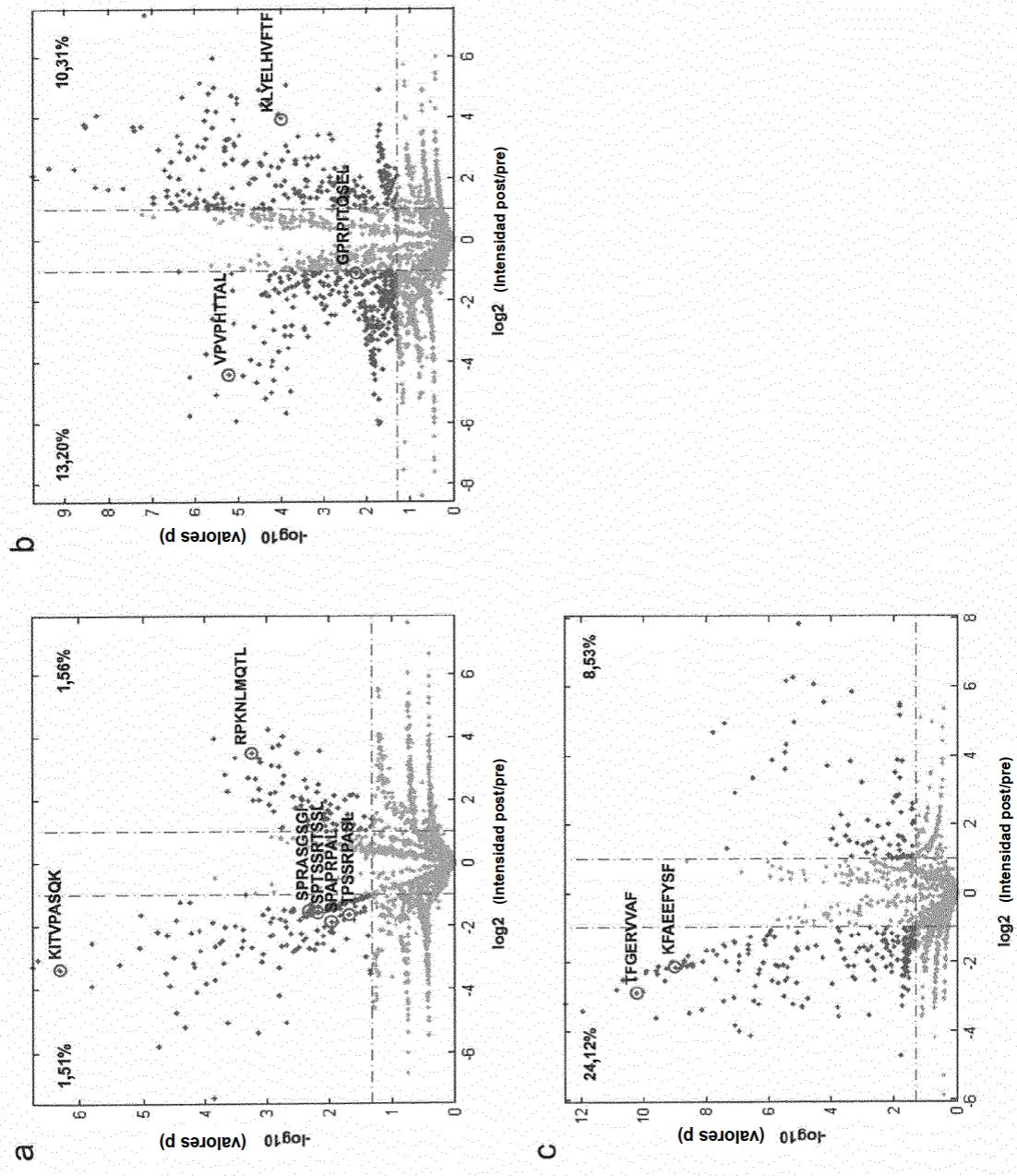


Figura 5



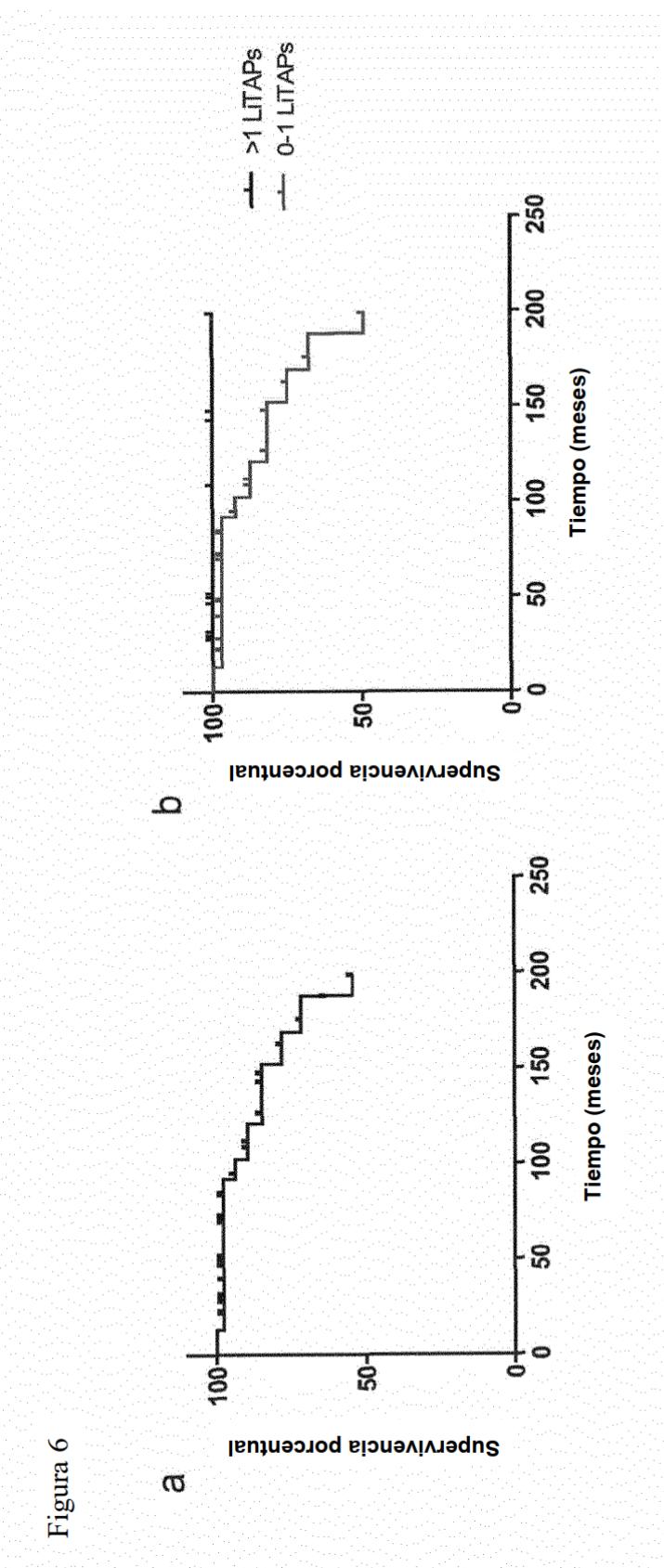


Figura 7

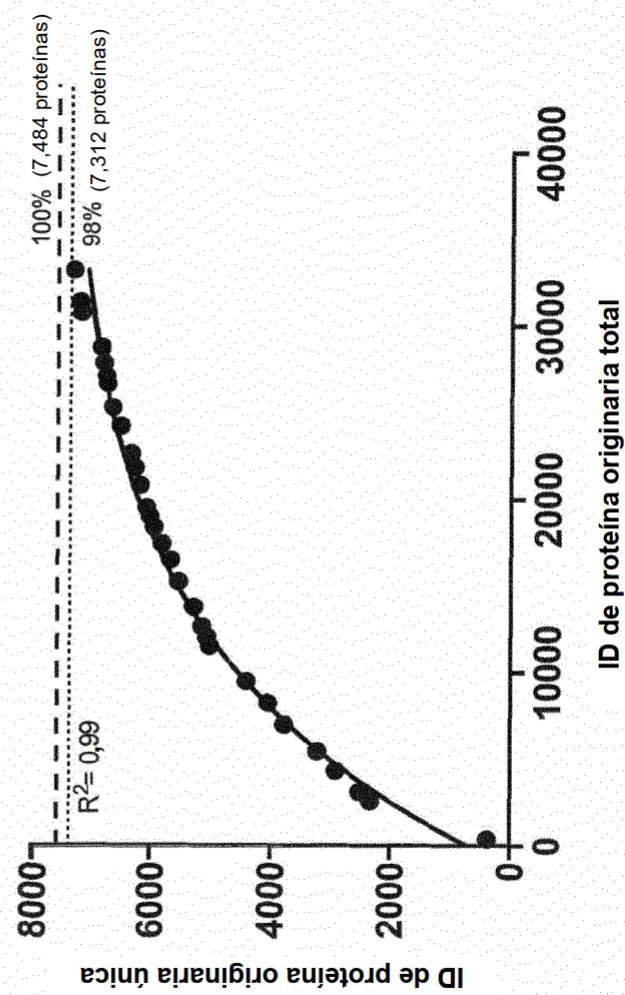


Figura 8

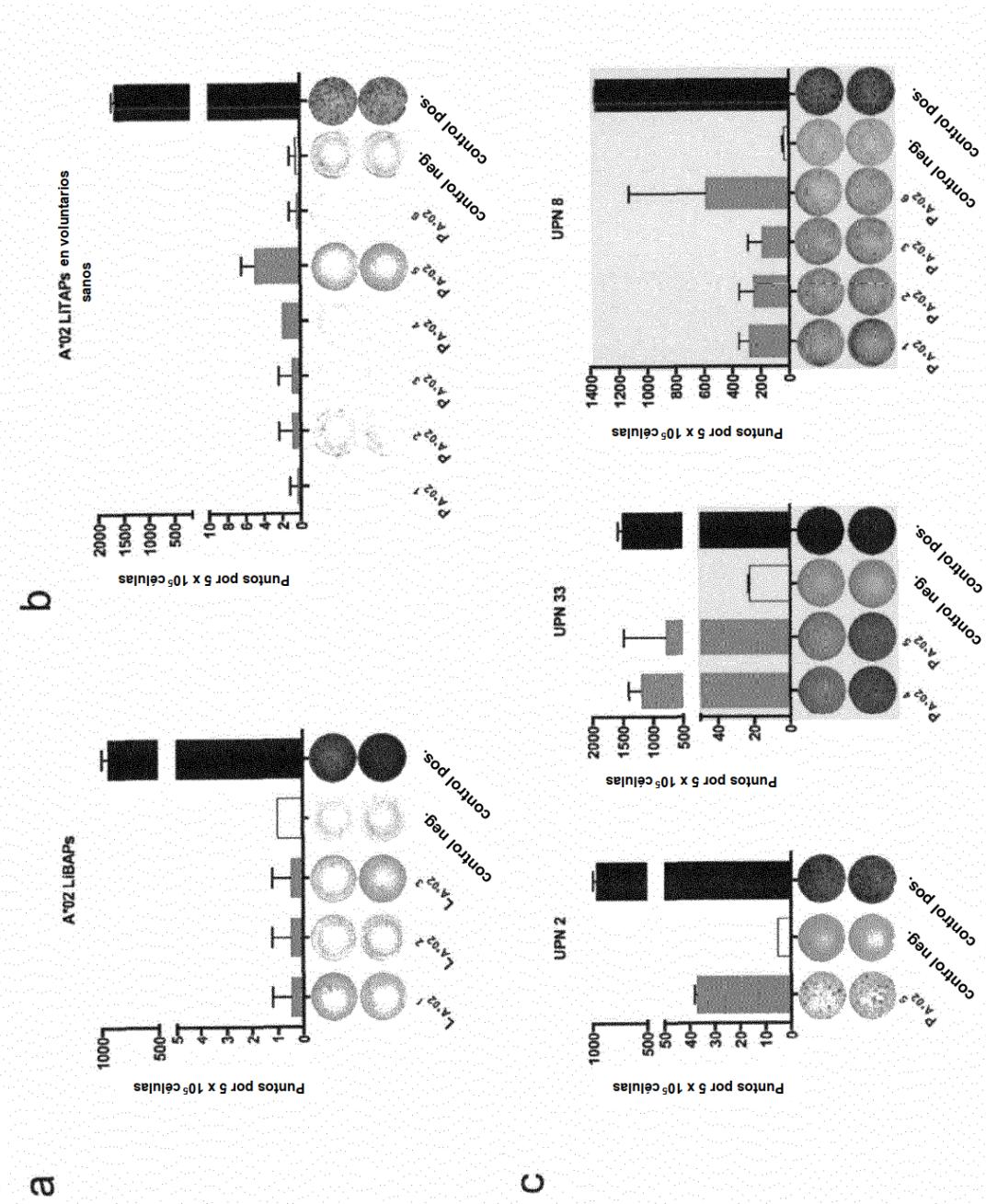


Figura 8 cont.:

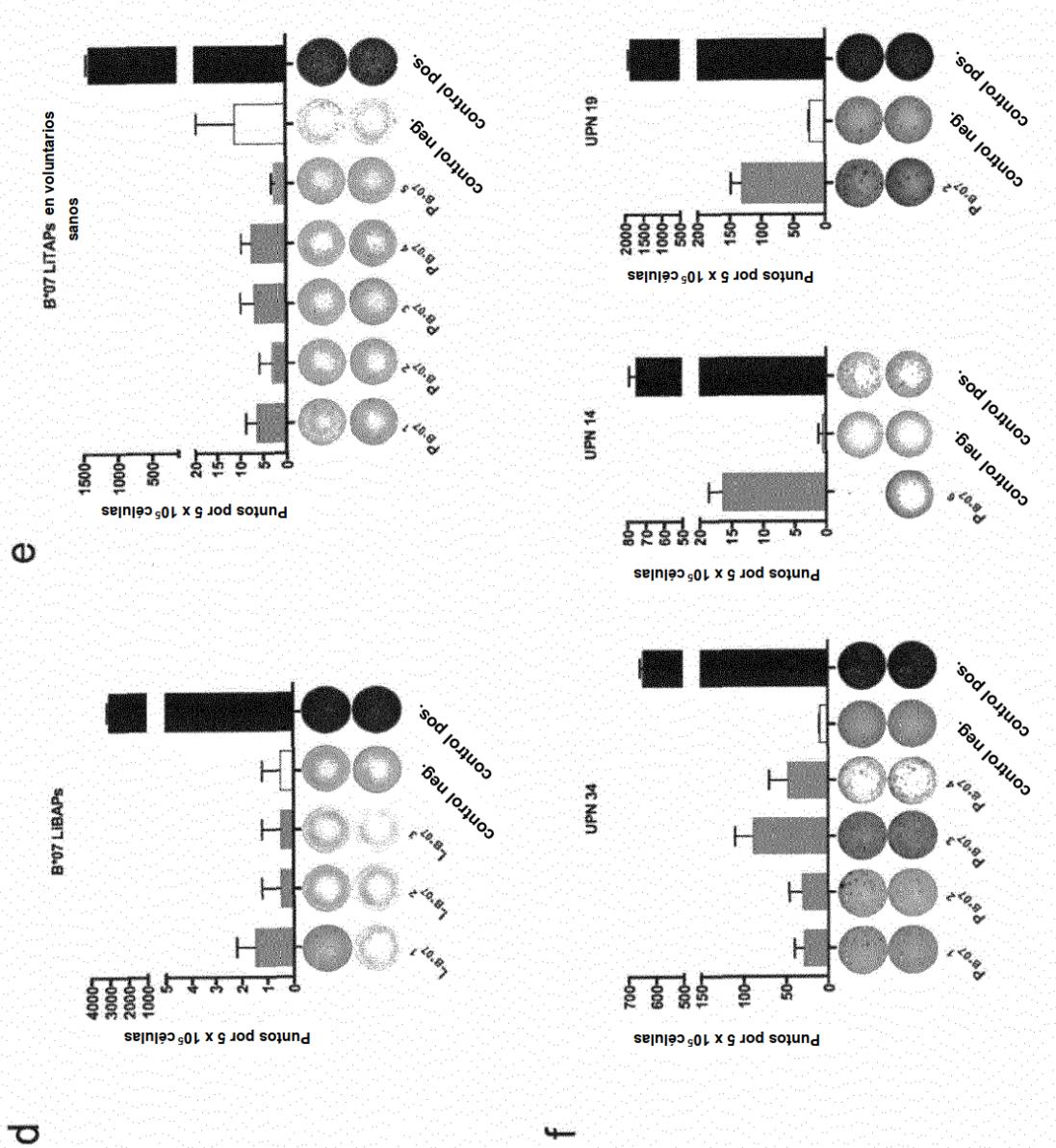


Figura 9

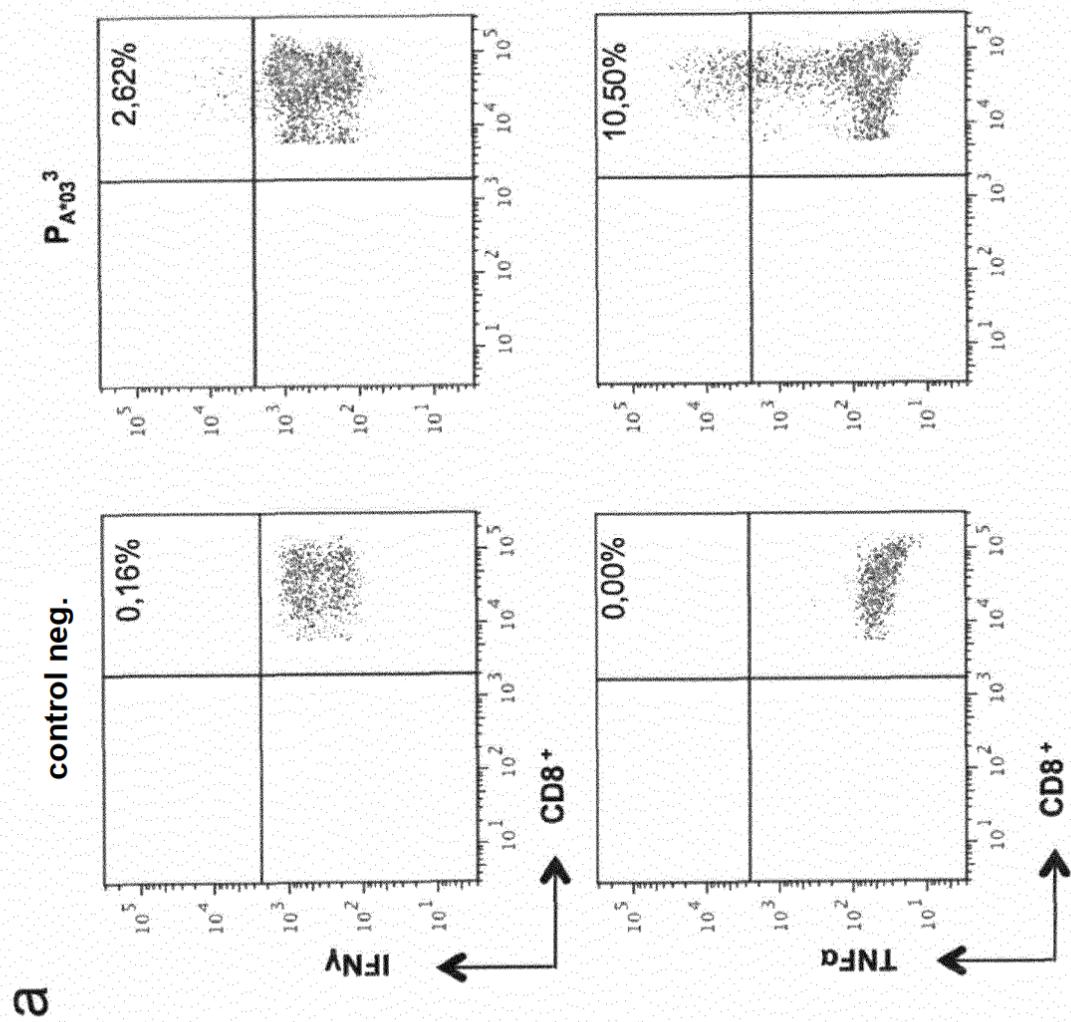


Figura 9 cont.:

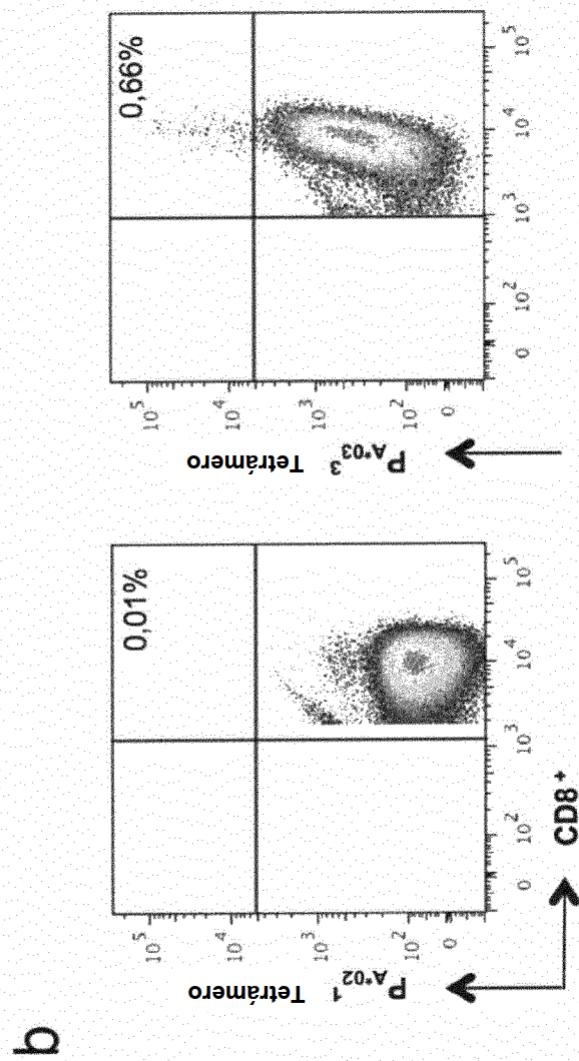


Figura 10

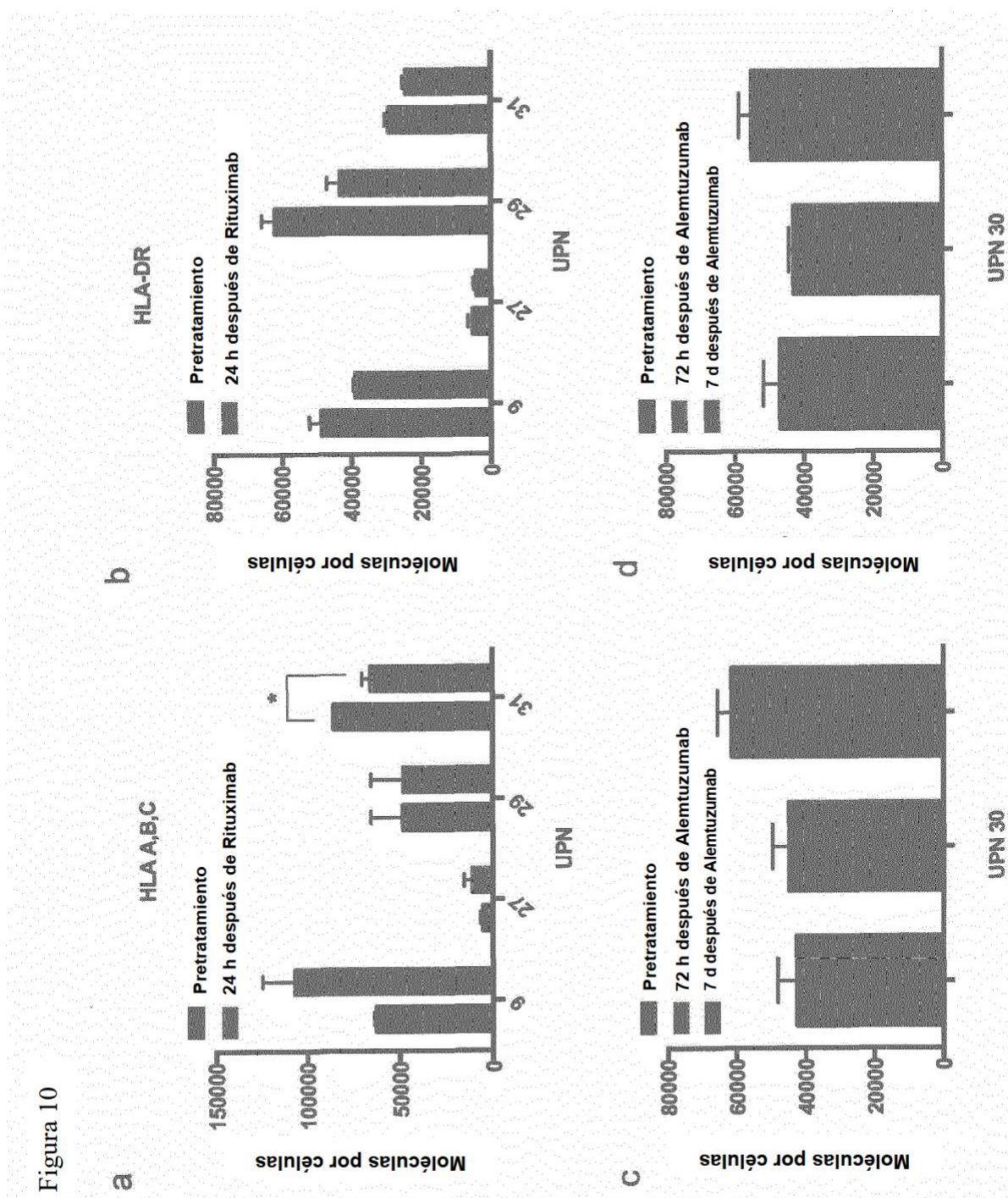


Figura 11

