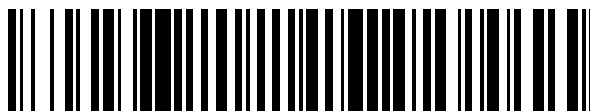


19



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 linfocítica 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:

**IMMATICS 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 PECES, 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 linfocítica 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 linfocítica 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 linfocítica 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 antígenos asociados a tumor derivados del ligandoma HLA de clase I (LiTAA) preferidos cuyas frecuencias de representación son  $\geq 20\%$  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:	Proteína originaria subyacente/Ligandos HLA	Número de LLC positivas (frecuencia [%])	HLA
	<b>APOBEC3D Enzima editora del ARNm de la apolipoproteína B, similar al polipéptido catalítico 3D</b>	<b>13 (43,3)</b>	
1	AEHPNVTLTI	1	B*40
2	FLAEHPNVTL	8	A*02
3	ILYGRSYTW	1	A*32
4	EVAEFLARH	2	A*26
5	RHSNVNLT	1	C*07
	<b>CDK14 Cinasa 14 dependiente de ciclina</b>	<b>12 (40,0)</b>	
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
	<b>RASGRF1 Factor liberador del nucleótido de guanina específico de la proteína Ras 1</b>	<b>12 (40,0)</b>	
13	AAANIIRTL	8	B*35
14	GRFKNLREAL	1	A*02, B*13, B*51
15	MSPFSKATL	2	B*27
16	QEDPGDNQITL	1	C*14
17	SPFSKATL	2	B*40
	<b>CDCA7L Similar a asociada al ciclo de división celular 7</b>	<b>11 (36,7)</b>	
18	DALLKRTM	1	B*08
19	GEDVRSALL	3	B*40
20	KFAEEFYSF	2	A*24
21	YGYDENVKEY	7	C*03, C*12
	<b>CELSR1 Cadherina, receptor de tipo G de siete dominios transmembrana</b>		
	<b>LAG EGF 1</b>	<b>11 (36,7)</b>	
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
	<b>AKAP2 Proteína 2 de anclaje de cinasa A (PRKA)</b>	<b>11 (36,7)</b>	
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	RQAPPHIEL	2	B*13
38	SEAAELRSTA	1	B*50
	<b>CTDP1 fosfatasa CTD, subunidad 1</b>	<b>11 (36,7)</b>	
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
	<b>DNMBP Proteína de unión a dinamina</b>	<b>10 [33,3]</b>	
45	DELPKFHQY	2	B*18
46	DVTGQFPSSF	1	A*26
47	EHSRVLQQL	2	B*39:01
48	IKVSKQLL	1	B*08
49	KPRQSSPQL	3	B*07
50	KQLLALEI	1	B*13
51	RRKDLVLKY	2	B*27
52	RTRDYASLPPK	1	A*03
	<b>TAGAP Proteína activadora de la GTPasa Rho para la activación de los linfocitos T</b>	<b>10 (33,3)</b>	

(continuación)

SEQ Nº:	ID	Número de LLC positivas (frecuencia [%])	HLA
	<b>Proteína originaria subyacente/Ligandos HLA</b>		
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	SRHQSFTTK	3	B*27
61	SSHNASKTL	2	C*12
	<b>ABCA6 Casete de unión a ATP, subfamilia A (ABC1), miembro 6</b>	<b>10 (33,3)</b>	
62	EEIDTTMRW	1	B*44
63	ILDEKPVII	5	A*02
64	LPQEPRDSL	2	B*07
65	LTYKLPVA	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
	<b>DMXL1 Similar a Dmx 1</b>	<b>10 (33,3)</b>	
71	HLKSIPVSL	2	B*08, B*07
72	KVWYNVENW	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
	<b>PARP3 Familia de la polimerasa poli (ADP-ribosa), miembro 3</b>	<b>10 (33,3)</b>	
78	DLDVKKMPL	4	B*08
79	FYTVIPHNF	3	A*24
80	HHINTDNPSL	2	B*39
81	RVGEVGQSK	2	A*03
	<b>TP53I11 Proteína 11 inducible por la proteína tumoral p53</b>	<b>8 (26,7)</b>	
82	AVFDGAQVTSK	7	A*03, A*11
83	SQTDLVSR	1	B*15
	<b>B4GALT1 UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosiltransferasa, polipéptido 1</b>	<b>8 (26,7)</b>	
84	VPVPHTTAL	7	B*07
85	YQVLVDVQRY	1	B*15
	<b>IRF9 Factor regulador 9 del interferón</b>	<b>8 (26,7)</b>	
86	APFQGDQRS	2	B*07
87	DVAEPYKVY	1	A*26
88	IVSGQPGTQK	3	A*03
89	TPEQQAAIL	1	B*35
90	VELFRYAYF	1	B*37
	<b>KDM2B Desmetilasa específica de la lisina(K) 2B</b>	<b>8 (26,7)</b>	
91	EHADDDPSL	1	B*38
92	SEESVKSTTL	2	B*40
93	SPRPPLGSSL	4	B*07
94	SPWWRSSL	1	B*07
95	VYTPVDSLVSF	1	A*24
	<b>TBC1D22A Familia con dominio TBC1, miembro 22A</b>	<b>8 (26,7)</b>	
96	APLQRSQSL	6	B*07, B*08
97	DEVHQDTY	1	B*18
98	LPHSATVTL	1	B*07
	<b>ZNF296 Proteína con dedos de zinc 296</b>	<b>8 (26,7)</b>	
99	SEAPEAPLL	1	B*40
100	SPRASGSGL	6	B*07
101	VVGPAAEAK	2	A*03
	<b>BACH2 Factor de transcripción con cremallera de leucina básica 2, homólogo con BTB y CNC 1</b>	<b>8 (26,7)</b>	
102	FSITKSVEL	4	A*02
103	GQTKNDLVV	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
	<b>PRR12 rica en prolina 12</b>	<b>8 (26,7)</b>	



(continuación)

SEQ Nº:	ID	Número de LLC positivas (frecuencia [%])	HLA
	<b>Proteína originaria subyacente/Ligandos HLA</b>		
109	AAEAGGTRL	1	B*40
110	ENVNKKDY	1	A*26
111	GLDPNKPPEL	4	A*02
112	RPAGEPYNRKTL	2	B*07
	<b>ZFAND5 Dominio de tipo AN-1, con dedo de zinc 5</b>	<b>7 (23,3)</b>	
113	SASVQRADTSL	5	C*03
114	YGNPRTNGM	2	B*08
	<b>ATP5G1 ATP sintasa, transporte de H+, complejo mitocondrial F0, subunidad C1</b>	<b>7 (23,3)</b>	
115	LIRPVSASF	3	B*07
116	SPVNSSKQPSY	3	B*35
117	QLFSYAILGF	1	A*32
	<b>DMD distrofina</b>	<b>7 (23,3)</b>	
118	DEHLLIQHY	2	B*18
119	KQVASSTGF	1	B*15
120	RDFGPASQHFL	1	B*40
121	RQLGEVASF	2	A*32
122	TEAETTANVL	1	B*40
123	GYLPVQTVL	1	A*24
	<b>ARID5B Dominio 5B interactivo rico en AT (similar a MRF1)</b>	<b>7 (23,3)</b>	
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
	<b>ZNF638 Proteína con dedos de zinc 638</b>	<b>7 (23,3)</b>	
129	AEVEKNETV	1	B*40
130	EVKEEIPLV	1	B*08
131	KPTSARSGL	2	B*07
132	KYIETTPITI	1	A*24
133	SEIKTSIEV	1	B*40
134	SVKPTSATK	4	A*03
135	YPNKGVGQA	1	B*55
	<b>DDX46 Polipéptido con caja DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 46</b>	<b>7 (23,3)</b>	
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
	<b>RRM2B Ribonucleótido-reductasa M2 B (inducible por TP53)</b>	<b>7 (23,3)</b>	
141	AETTDNVFTL	1	B*40
142	SEYQRFAM	3	B*37, B*40, B*49
143	TFGERVAF	1	A*24
144	NENLVERF	2	B*18
	<b>BLNK Ligador de linfocito B</b>	<b>7 (23,3)</b>	
145	KITVPASQK	1	A*03
146	KITVPASQKL	7	A*02
147	VPASQKLRL	2	B*07
	<b>HSH2D Hematopoyética portadora de dominio SH2</b>	<b>7 (23,3)</b>	
148	HVGYTLSYK	1	A*03
149	KLPLPLPPRL	3	C*14
150	KPIEPRREL	1	B*07
151	SHSHVGYTL	3	B*38, B*39
	<b>ERP44 Proteína del retículo endoplasmático 44</b>	<b>7 (23,3)</b>	
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
	<b>METTL7A Similar a metiltransferasa 7A</b>	<b>7 (23,3)</b>	
157	DPNPNFEKF	1	B*35
158	IQAPLSWEL	1	B*13
159	VIYNEQMASK	3	A*03
160	VLRPGGAFY	2	B*15
	<b>ELP3 Subunidad 3 del complejo elongador con acetiltransferasa</b>	<b>7 (23,3)</b>	
161	EDPDQDILI	1	B*18
162	HGNLRELAL	3	B*08
163	KLYPTLVIR	4	A*03
164	SEETFRFEL	1	B*40

(continuación)

SEQ Nº:	ID	Número de LLC positivas (frecuencia [%])	HLA
	<b>Proteína originaria subyacente/Ligandos HLA</b>		
	<b>NLRP2 Familia NLR, portadora de dominio de pirina 2</b>	<b>6 (20,0)</b>	
165	ELNKLLEEI	3	A*02
166	IPFSNPRVL	2	B*07
167	LLDEGAKLLY	2	A*01
168	SPADAHRL	1	B*07
	<b>ZC3H12D portadora de dominio de tipo CCCH con dedo de zinc 12D</b>	<b>6 (20,0)</b>	
169	AELERQAVL	1	B*37
170	GRVPGPLSL	1	B*27
171	SDLARLILL	1	B*27
172	TPIREQHVL	3	B*35
	<b>NELFE Miembro E del complejo del factor de elongación negativo</b>	<b>6 (20,0)</b>	
173	APRKGNTL	1	B*07
174	EEEEALQKKF	1	B*44
175	KENLVDGF	2	B*37
176	VYKENLVDGF	2	A*23, A*24
	<b>ATP6V1C1 ATPasa de transporte de H+, lisosómica 42 kDa, V1 subunidad C1</b>	<b>6 (20,0)</b>	
177	TLLVVVPKL	6	A*02
	<b>HLA-DMA Complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, DM alfa</b>	<b>6 (20,0)</b>	
178	HEIDRYTAI	1	B*40
179	VFTLKPLEF	3	A*23, A*24
180	YVWPRNAL	2	B*08
	<b>TUFM Factor de elongación de la traducción Tu, mitocondrial</b>	<b>6 (20,0)</b>	
181	IGVEHVVVY	5	C*12
182	RDKPHVNV	1	B*37
	<b>EIF6 Factor de iniciación de la traducción eucariótica 6</b>	<b>6 (20,0)</b>	
183	ADVLKVEVF	2	B*37
184	IPVVHASI	1	B*51
185	RDSLIDSLT	1	B*40
186	TVADQVLVGSY	2	A*26
	<b>CKAP4 Proteína asociada al citoesqueleto 4</b>	<b>6 (20,0)</b>	
187	AADTERLAL	1	A*02
188	DMKAKVASL	2	B*08
189	HVLEEVQQV	2	B*13
190	KEAADTERL	1	B*40
191	RISEVLQKL	1	A*02
192	TEVRELVS	2	B*40
	<b>COBL1 Similar a proteína con repetición WH2 cordon-bleu 1</b>	<b>6 (20,0)</b>	
193	AIRSGEAAAK	2	A*03
194	APNPAPKEL	4	B*07
195	RQSLLTAI	1	B*13
196	SPEQTLSP	1	B*35
197	TEHQVPSSV	1	B*40
198	TTYKIVPPK	1	A*03
	<b>TMED4 Portadora de dominio transmembrana de transporte de la proteína emp24 4</b>	<b>6 (20,0)</b>	
199	QLLDQVEQI	4	A*02
200	DETMVIGNY	1	B*18
201	RQYGSEGRFTF	1	B*37
	<b>TNFRSF13C Superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 13C</b>	<b>6 (20,0)</b>	
202	SPAPRTAL	6	B*07
	<b>UBL7 Similar a ubiquitina 7</b>	<b>6 (20,0)</b>	
203	GPRPITQSEL	6	B*07
204	KPEPVDKVA	1	B*07
205	TPSSRPASL	4	B*07
	<b>CXorf21 Marco de lectura abierto 21 del cromosoma X</b>	<b>6 (20,0)</b>	
206	DETQVRSY	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
	<b>ASUN Regulador de la espermatogénesis, asunder</b>	<b>6 (20,0)</b>	
212	GRLNSVNNR	1	B*27
213	SILEDPPSI	3	A*02
214	TPRTNNIEL	2	B*07
	<b>RSL24D1 Portador de dominio ribosómico L24 1</b>	<b>6 (20,0)</b>	
215	DAMKRVEEI	3	B*08

(continuación)

SEQ ID N°:		Número de LLC positivas (frecuencia [%])	HLA
	<b>Proteína originaria subyacente/Ligandos HLA</b>		
216	DIKEVKQNI	3	B*08
217	GPIYPGHGM	1	B*07
	<b>Q9UII5, Proteína con dedos de zinc ZNF107 107</b>	<b>6 (20,0)</b>	
218	GDYGRAFNL	2	B*37
219	TRHKIVHTK	2	B*27
220	RIHTGEKPYK	1	A*03
221	KAFNWFSTL	1	A*32
	<b>TRAF3IP3 Proteína interactuante con TRAF3 3</b>	<b>6 (20,0)</b>	
222	QSTQRSLAL	2	B*08
223	RDLQMNQALRF	1	B*40
224	RELESQHLVL	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 N°:	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	SENAFYLSF	n.a.
240	SQAPVLDAI	B*13
241	STRYPFPAV	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	RSFPQKMAY	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	THIFTSDGL	B*39
285	VIYFPPLQK	A*11
286	YPFSSEQKW	B*35
287	GQYFGELAL	B*13
288	RIIVKNNAK	n.a.
289	RRIVKNNAK	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	RLKVVDVIGTK	A*03
296	TPRAATITA	B*07, B*51, B*55
297	KPSEKIQVL	B*07

(continuación)		
SEQ ID N°:	Secuencia de aminoácidos	HLA
298	VPYPVTTTV	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	LPRPQGIV	B*07
308	VLYVGSCTK	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	ALAPGRGTLY	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	LLDTPVKTY	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	SVDPKNYPK	A*11, A*03
346	AVGLVLPK	A*11
347	AVGLVLPK	n.a.
348	ALLEVLSQK	A*03
349	HEKQDTLVA	B*45
350	KELELQIGM	B*40:01, B*52
351	MYSDVWKQL	A*24
352	RELQDEKAEL	B*40:01
353	RITDVLDQK	A*11
354	EVIKITGLK	A*68
355	HHVDITKKL	B*39
356	LPFNVKVS	B*51
357	TLPRVLEI	B*51
358	TVDLPKSPK	A*11
359	AEHGALLTA	B*45
360	AQAGALLQV	B*13
361	DGGFVLKV	B*51
362	IVYPSGKVY	B*15:01
363	KLDNQVSKV	A*02
364	SENVKLFSA	B*45
365	VQKLQNII	
366	FSTPHGLEV	B*51
367	KRFHQKSDM	B*27
368	KTFGHAVSL	A*32
369	SSNLITHSR	A*31
370	GVIDGHIYAV	A*02
371	IEPAKETTTNV	B*40:01, B*44
372	NAPPSEVLL	n.a.
373	SIEPAKETTTNV	A*02
374	AQSQHNQSL	B*13
375	AQSRTNPQV	B*13
376	KMHDKVFAY	A*03
377	TAKAPLSTV	B*51
378	IPTRTVAI	B*51
379	NHDRKHAV	B*39
380	NNHDRKHAV	B*08
381	TPGGTRIIY	B*35
382	EHWPSPETF	A*68
383	EIITNTLSF	A*25
384	EVRGALMSAF	A*25
385	IPRPILVLL	B*07

(continuación)		
SEQ ID N°:	Secuencia de aminoácidos	HLA
386	LPNKNRDEL	B*07
387	QRIPAGAVL	B*27
388	AEGPAGGFMVV	B*49
389	AYYRDAEAY	C*07
390	QVNRPLTMR	A*03
391	RHSPVFQVY	A*32
392	SLPVPNSAY	B*15:01
393	TLGPPGTAHLY	B*15:01
394	IEPAKETTTNV	B*40:01, B*44
395	NAPPSEVLL	n.a.
396	SIEPAKETTTNV	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	DAHIYLNHI	B*51
404	NHIEPLKIQL	B*39
405	AYRPAVHPR	B*27
406	LRAPLEHEL	n.a.
407	RLFMVLLLK	A*03
408	RSPDVLKDF	B*15:01
409	ETAPGVHKR	A*68
410	LYHGYIYTY	A*24
411	GQHVATQHF	B*15:01
412	LNGQLPNL	n.a.
413	LPFPDETHERY	B*35
414	LPHNTHRVV	B*51
415	VVFDSRNR	A*03
416	YPLGRILI	B*51
417	KEFAEFVTS	B*50
418	VMLDVPIRL	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	RYYPQILTNN	
426	KAYERHVL	B*08
427	LPSPEFHDY	B*35
428	SLYAHPIEH	A*03

(continuación)		
SEQ ID N°:	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	KASNLLLGF	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	YGIENTSV	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



# ES 2 802 155 T3

(continuación)

SEQ ID N°:	Secuencia de aminoácidos	HLA
473	KIASQLSKL	A*02
474	KVTSTTTVK	A*03, A*11
475	YNTLLPYTF	n.a.
476	FLDPRPLTV	A*02
477	SAFADRPAF	C*03
478	AAVPVIISR	A*68
479	EEIGKVAAA	B*45
480	FLKDLVASV	A*02
481	VIISRALEL	C*03
482	APRTTGTPRTSL	B*07
483	ESVGGSPQTK	A*68
484	IPKDKAIL	B*08
485	LPAYGR TTL	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	VPVGRQP II	B*51
506	KLLIGVIAAV	A*02
507	LPSLIKLD	n.a. (B*51!!)
508	PSLIKLDL	n.a.
509	ARNKELIGK	B*27
510	AVKSNAAY	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 N°:	Secuencia de aminoácidos	HLA
518	AEHIESRTL	B*40, B*44
519	DQYPYLKSV	C*12
520	IARNLTQQL	B*07
521	IESRTLAI	B*50
522	MTSALPIIQK	A*11
523	SLLTSSKGQLQK	A*03
524	TSALPIIQK	A*11, A*03
525	VRLGSLSTK	B*27
526	RINEFSISSF	B*15
527	DEKQQHIVY	B*18
528	DEVYQVTVY	B*18
529	GEISEKAKL	B*40
530	YTMKEVLFY	A*03
531	SQLTTLSTFY	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 N°:	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	SPFRHVFVGSGSHTL	clase II
558	SVIIVDKNGRLV	clase II
559	VEYHFLSPYVSPK	clase II
560	VEYHFLSPYVSPKE	clase II
561	LPSQAFYILYNKG	clase II
562	LPSQAFYILYNKGI	clase II
563	LPSQAFYILYNKGIM	clase II
564	LPSQAFYILYNKGIMG	clase II

(continuación)

<b>SEQ ID Nº:</b>	<b>Secuencia de aminoácidos</b>	<b>MHC</b>
565	MNGYFLIERGKNM	clase II
566	NGYFLIERGKNM	clase II
567	PSQAFEYILYNKG	clase II
568	PSQAFEYILYNKGI	clase II
569	PSQAFEYILYNKGIM	clase II
570	EGVQYSYSLFHLM	clase II
571	EGVQYSYSLFHLML	clase II
572	GVQYSYSLFHLM	clase II
573	GVQYSYSLFHLML	clase II
574	SIISHPKIQEHQPR	clase II
575	SSIRTSTNSQVDK	clase II
576	VLVGYKAVYRIS	clase II
577	YSSIRTSTNSQVDK	clase II
578	GGGYSGGGSGGYGSRRF	clase II
579	GGSFGRSSGSP	clase II
580	KGGSFGGRSSGSP	clase II
581	SGQQQSNGYPMKGGSFGRSSGSPY	clase II
582	SGSPYGGGYSGGGSGGYGSRRF	clase II
583	SPYGGGYSGGGSGGYGSRRF	clase II
584	YGGGYSGGGSGGYGSRRF	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	WIALHGNQITSD	clase II
597	WIALHGNQITSDK	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	DTGSYRAQISTKTSK	clase II
607	DTGSYRAQISTKTSK	clase II
608	DTITIYSTINHSK	clase II
609	EDTGSYRAQISTKTSK	clase II
610	ENDTITIYSTINHSK	clase II
611	ENDTITIYSTINHSKESKPT	clase II
612	GSYRAQISTKTSK	clase II
613	NDTITIYSTINH	clase II
614	NDTITIYSTINHS	clase II
615	NDTITIYSTINHSK	clase II
616	NVSFRWEALGNTL	clase II
617	SPTNNTVYASVTHSNRET	clase II
618	TGSYRAQISTKTSK	clase II
619	TPRENDTITIYSTINHSK	clase II
620	TPRENDTITIYSTINHSKESKPT	clase II
621	VSFRWEALGNTL	clase II
622	APIHFTIEKLELNEK	clase II
623	DAQFEVIKGQTIE	clase II
624	DAQFEVIKGQTIEVR	clase II
625	ESYFIPEVRIYDSGT	clase II
626	IPEVRIYDSGT	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	SQPRISYDAQFEVIK	clase II
632	YDAQFEVIKGQTIE	clase II
633	GNPAYRSFSNSLSQ	clase II
634	GPPGEAGYKAFSSLLA	clase II
635	GPPGEAGYKAFSSLLASS	clase II
636	GPPGEAGYKAFSSLLASSA	clase II
637	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE	clase II
638	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEK	clase II
639	GYKAFSSLLASSAVSP	clase II
640	GYKAFSSLLASSAVSPE	clase II
641	KAFSSLLASSAVSPE	clase II
642	NPAYRSFSNSLSQ	clase II
643	SRDDFQEGREGIVAR	clase II
644	SSSSFHPAPGNAQ	clase II
645	VARLTESLFLDL	clase II
646	VARLTESLFLDLLG	clase II
647	VIAGNPAYRSFSN	clase II
648	VPQPEPETWEQILRRNVLQ	clase II
649	YKAFSSLLASSAVS	clase II
650	YKAFSSLLASSAVSP	clase II
651	YKAFSSLLASSAVSPE	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	VHSVINSRPHMIEE	clase II
661	EYVSLYHQPAAM	clase II
662	IKAELYKGRVTLKQYPR	clase II
663	LVNHSEYEPSWEEQP	clase II
664	LPYLFQMPAYASSS	clase II
665	LPYLFQMPAYASSSK	clase II
666	NFIKAELYKGRVT	clase II
667	TNFIKAELYKGRVT	clase II
668	TTNFIKAELYKGRVT	clase II
669	VTLVNHSEYEPSWEEQP	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	AEQQLKSKDLELSWNLNG	clase II
678	EQQLKSKDLELSWN	clase II
679	ISQEELRAEQQR	clase II
680	ISQEELRAEQQLK	clase II
681	KGTKQWVHARYA	clase II
682	QADLSSFKSQELNER	clase II
683	SWNLNGLQADLSSFK	clase II
684	TGSWIGLRNLDLKG	clase II
685	FGNYNNQSSNFGPMKGGNFGGRS	clase II
686	FGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQY	clase II
687	GPMKGGNFGGRSSGP	clase II
688	GPYGGGGQYFAKP	clase II
689	KGGNFGGRSSGP	clase II
690	NDFGNYYNNQSSNFGP	clase II
691	SGPYGGGGQYFAKP	clase II
692	DAGSYKAQINQRNFE	clase II

(continuación)		
SEQ ID Nº:	Secuencia de aminoácidos	MHC
693	DAGSYKAQINQRNFEVT	clase II
694	DGELIRTQPQRLPQ	clase II
695	GELIRTQPQRLPQ	clase II
696	NPSDGELIRTQPQRLP	clase II
697	NPSDGELIRTQPQRLPQ	clase II
698	NPSDGELIRTQPQRLPQL	clase II
699	ASNDMYHSRALQVVR	clase II
700	ASNDMYHSRALQVVRA	clase II
701	EGVRRALDFAVGEYN	clase II
702	EGVRRALDFAVGEYNK	clase II
703	SNDMYHSRALQVVR	clase II
704	VGEYNKASNDMYH	clase II
705	VRARKQIVAGVNY	clase II
706	VRRALDFAVGEYNKASND	clase II
707	VVRARKQIVAGVN	clase II
708	VVRARKQIVAGVNY	clase II
709	APLEGARFALVRED	clase II
710	APVELILSDETLPAPE	clase II
711	ELILSDETLPAPE	clase II
712	LAPLEGARFALVRE	clase II
713	LAPLEGARFALVRED	clase II
714	RGEKELLVPRSSTSPD	clase II
715	ASKTFTTQETITNAET	clase II
716	DQHFRITPLEKNAPV	clase II
717	NTPILVDGKDVMP	clase II
718	NTPILVDGKDVMP	clase II
719	NTPILVDGKDVMP	clase II
720	SNTPIVDGKDVMP	clase II
721	SNTPIVDGKDVMP	clase II
722	TPILVDGKDVMP	clase II
723	TPILVDGKDVMP	clase II
724	TPILVDGKDVMP	clase II
725	TPILVDGKDVMP	clase II
726	GPLKFLHQDIDSGQG	clase II
727	GPLKFLHQDIDSGQGIR	clase II
728	LGDIYFKLFRASG	clase II
729	TGHLFDLSSLSGRAG	clase II
730	VPSPVDCQVTDLAGNE	clase II
731	DGLNSLTQVLDVQRYPL	clase II
732	HPVLQRQQLDYGIY	clase II
733	LNSLTQVLDVQR	clase II
734	LNSLTQVLDVQRYP	clase II
735	LNSLTQVLDVQRYPL	clase II
736	LPQLVGVSTPLQG	clase II
737	LPQLVGVSTPLQGG	clase II
738	LPQLVGVSTPLQGG	clase II
739	RLPQLVGVSTPLQGG	clase II
740	SPHKVAIIIPFRNR	clase II
741	SPHKVAIIIPFRNRQE	clase II
742	SPHKVAIIIPFRNRQEH	clase II
743	AIVQAVSAHRHR	clase II
744	ARNFERNKAIKVI	clase II
745	ARNFERNKAIKVIA	clase II
746	NFERNKAIKVII	clase II
747	NFERNKAIKVIA	clase II
748	VAIVQAVSAHRH	clase II
749	VAIVQAVSAHRHR	clase II
750	VAIVQAVSAHRHRA	clase II
751	VAIVQAVSAHRHRAR	clase II
752	EEVITLIRSNQQL	clase II
753	EEVITLIRSNQQLN	clase II
754	IPADTFAALKNPANML	clase II
755	LKQLLSDKQKQKQSG	clase II
756	LKQLLSDKQKQKQSGQ	clase II

(continuación)		
SEQ ID Nº:	Secuencia de aminoácidos	MHC
757	TPSYVAFTDTER	clase II
758	TPSYVAFTDTERL	clase II
759	EGLYSRTLGSIT	clase II
760	EGLYSRTLGSITTPP	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	VEEGLYSRTLGSIT	clase II
769	WEKWYIPDPTGKFN	clase II
770	YKIVNFDPKLLE	clase II
771	YKIVNFDPKLLEG	clase II
772	YKIVNFDPKLLEGKV	clase II
773	LPEFYKTVSPAL	clase II
774	VGQFIQDVKNRST	clase II
775	VGQFIQDVKNRSTD	clase II
776	VVGQFIQDVKNRSR	clase II
777	VVGQFIQDVKNRST	clase II
778	VVGQFIQDVKNRSTD	clase II
779	VVGQFIQDVKNRSTDS	clase II
780	DNGHLYREDQTSPAPG	clase II
781	DNGHLYREDQTSPAPGLR	clase II
782	EVQVFAPANALPARSE	clase II
783	GHLVREDQTSPAPG	clase II
784	LPARSEAAVQPVIG	clase II
785	NGHLYREDQTSPAPG	clase II
786	NGHLYREDQTSPAPGL	clase II
787	NGHLYREDQTSPAPGLR	clase II
788	VFAPANALPARSEAA	clase II
789	VQVFAPANALPARSE	clase II
790	AIVVSDRDGVPVIK	clase II
791	GLHAIVVSDRDGVPV	clase II
792	GLHAIVVSDRDGVPVIK	clase II
793	HAIVVSDRDGVPV	clase II
794	KLPSVEGLHAIVVSDRDG	clase II
795	LHAIVVSDRDGVPV	clase II
796	LHAIVVSDRDGVPVI	clase II
797	LHAIVVSDRDGVPVIK	clase II
798	LPSVEGLHAIVVSDR	clase II
799	VPVIKVANDNAPE	clase II
800	YNTYQVVQFNRLP	clase II
801	YNTYQVVQFNRLPL	clase II
802	YNTYQVVQFNRLPLV	clase II
803	YNTYQVVQFNRLPLVV	clase II
804	YYNTYQVVQFNRLP	clase II
805	YYNTYQVVQFNRLPL	clase II
806	YYNTYQVVQFNRLPLV	clase II
807	DKIYFMAGSSRKE	clase II
808	DVGTDEEEETAKESTAEKDE	clase II
809	EVTFSILFVPTSAP	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	VDKVLERDQKLSEDDR	clase II
822	VLERDQKLSEDDR	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	VDKVLERDQKLSEDDR	clase II
837	VLERDQKLSEDDR	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	DDPAIDVCKLLGKYPN	clase II
849	DKQPYSKLPVLSLLKP	clase II
850	DKQPYSKLPVLSLLKPL	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	ISRDKWLDPVLYRK	clase II
862	LIAQDYKVSYSLA	clase II
863	RQKLIQDYKVSYS	clase II
864	RQKLIQDYKVSYSL	clase II
865	RQKLIQDYKVSYSLA	clase II
866	RQKLIQDYKVSYSLAK	clase II
867	SALDYRLDPQLQLH	clase II
868	SKADIFVDPVLHTA	clase II
869	SPSKNYILSVISGSI	clase II
870	ETTQLTADSHPSYHTDG	clase II
871	SGESLYHVLGLDKNATSDD	clase II
872	TTQLTADSHPSYHT	clase II
873	TTQLTADSHPSYHTD	clase II
874	TTQLTADSHPSYHTDG	clase II
875	SVEEFLSEKLERI	clase II
876	VEEFLSEKLERI	clase II
877	DLSSSILAQSRERVA	clase II
878	EKGVRTLTAAAVSGAQ	clase II
879	EKGVRTLTAAAVSGAQP	clase II
880	EKGVRTLTAAAVSGAQPI	clase II
881	KGVRTLTAAGVSGA	clase II
882	KGVRTLTAAGVSGAQ	clase II
883	VGPFAPGITEKAPEEKK	clase II
884	DPPLIALDKDAPLR	clase II

(continuación)		
SEQ ID Nº:	Secuencia de aminoácidos	MHC
885	EITPDVPFTVDKDG	clase II
886	IITPDVPFTVDKDG	clase II
887	PPLIALDKDAPLR	clase II
888	TNVKKSHKATVHIQ	clase II
889	DDNIKTYS DHPE	clase II
890	DDNIKTYS DHPEK	clase II
891	DSAVFFEQGTTRIG	clase II
892	GDKVYVHLKNLASRPY	clase II
893	GDKVYVHLKNLASRPYT	clase II
894	VHLKNLASRPYT	clase II
895	VYVHLKNLASRPY	clase II
896	VYVHLKNLASRPYT	clase II
897	VYVHLKNLASRPYTFH	clase II
898	YVHLKNLASRPY	clase II
899	YVHLKNLASRPYT	clase II
900	YVHLKNLASRPYTFH	clase II
901	SNLIKLAQKVPTAD	clase II
902	YDTRTSALSAS	clase II
903	ALMTDPKLITWSPV	clase II
904	NDVAWNFEKFLVGPDG	clase II
905	QSVYAFSARPLAG	clase II
906	QSVYAFSARPLAGGEPV	clase II
907	WNFEKFLVGPDG	clase II
908	DVGMFVALTKLGQPD	clase II
909	VGMFVALTKLGQPD	clase II
910	AGVFHVEKNGRY	clase II
911	FAGVFHVEKNGRYS	clase II
912	GPITITIVNRDGTR	clase II
913	NGRYSISRTEAADL	clase II
914	RKSRQGLAMEELK	clase II
915	RRKSRQGLAMEELK	clase II
916	EEFKKLTSIKIQNDK	clase II
917	INRRMADDNKLFR	clase II
918	TATIVMVTNLKERKE	clase II
919	ELFYKGIRPAINVG	clase II
920	GQKRSTVAQLVKR	clase II
921	SDLDAATQQLSRGV	clase II
922	FDFSQNTRVPRLPE	clase II
923	GDAPAILFDKEF	clase II
924	VTHEIDRYTAIAY	clase II
925	GQGYLIKDGKLIKNNNA	clase II
926	IDTTSKFGHGRFQTM	clase II
927	IDVIGVTGKGKGYKGVTSRW	clase II
928	MGPLKKDRIAKEEGA	clase II
929	AAKYQLDPTASISA	clase II
930	IAAKYQLDPTASISA	clase II
931	IAAKYQLDPTASISAK	clase II
932	AGLGRAYALAF AERG	clase II
933	DAFGRIDVVVNAG	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	VDNIIKAAPRKRVPD	clase II



(continuación)		
SEQ ID Nº:	Secuencia de aminoácidos	MHC
949	SPPQFRVNGAISON	clase II
950	SPPQFRVNGAISONFE	clase II
951	SPPQFRVNGAISONFEE	clase II
952	SPPQFRVNGAISONFEEF	clase II
953	VGKMFVDVYFQEDKK	clase II
954	VGKMFVDVYFQEDKKE	clase II
955	DPKRTIAQDYGVKKADE	clase II
956	DPKRTIAQDYGVKKADEG	clase II
957	PKRTIAQDYGVKKADEG	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	NTVIHLDQALARMRE	clase II
966	ENNEIISNIRDSVIN	clase II
967	NNEIISNIRDSVIN	clase II
968	SPTVQVFSASGKPV	clase II
969	SSPTVQVFSASGKPVE	clase II
970	AEPNYHSLPSARTDEQ	clase II
971	SSILAKTASNIIDVS	clase II
972	LEARATAPPAPSAPN	clase II
973	ADDLEGEAFLPL	clase II
974	ADDLEGEAFLPLR	clase II
975	ADDLEGEAFLPLRE	clase II
976	GADDLEGEAFLPLR	clase II
977	AGREINLVDAHLKSE	clase II
978	AGREINLVDAHLKSEQT	clase II
979	GREINLVDAHLKSE	clase II
980	KPGIVYASLNHSHVIG	clase II
981	NKPGIVYASLNHSHVIG	clase II
982	TTLYVTDVKSASERPS	clase II
983	APSTYHLSPAKTPPP	clase II
984	APSTYHLSPAKTPPPP	clase II
985	APSTYHLSPAKTPPPPA	clase II
986	RDDLQDQDDSRDFPR	clase II
987	TRPYHSLPSEAVFA	clase II
988	TRPYHSLPSEAVFAN	clase II
989	VAVFTFHNHGRT	clase II
990	VAVFTFHNHGRTA	clase II
991	VAVFTFHNHGRTANL	clase II
992	EDDYIKSWEDNQQGDE	clase II
993	ELERIQIEAAKKKPG	clase II
994	ERIQIEAAKKKPG	clase II
995	ERIQIEAAKKKPG	clase II
996	ERIQIEAAKKKPGI	clase II
997	LERIQIEAAKKKPG	clase II
998	LSSISQYSGKIK	clase II
999	SPAKDSLSEDF	clase II
1000	SPAKDSLSEDFDL	clase II
1001	INSRFPIPSATDPD	clase II
1002	VQHYELLNGQSVFG	clase II
1003	DNQYAVLENQKSSH	clase II
1004	GPPEIYSDTQFPS	clase II
1005	GPPEIYSDTQFPSLQ	clase II
1006	TPQGPPEIYSDTQFPS	clase II
1007	TPQGPPEIYSDTQFPSLQ	clase II
1008	TPQGPPEIYSDTQFPSLQST	clase II
1009	ANLQRAYSLAKEQR	clase II
1010	NLQRAYSLAKEQR	clase II
1011	TPSGITYDRKDIEEH	clase II
1012	VSTLNSEDFVLVSR	clase II

(continuación)		
SEQ ID N°:	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 N°:	Secuencia de aminoácidos
710	APVELILSDETLPAPE
878	EKGVRTLTAADVSGAQ
879	EKGVRTLTAADVSGAQP
533	ELTLGEFLK
476	FLDPRPLTV
892	GDKVYVHLKNLASRPY
111	GLDPNKPPEL
178	HEIDRYTAI
181	IGVEHVVVY
184	IPVVHASI
882	KGVRTLTAAADVSGAQ
363	KLDNQVSKV
42	KLYELHVFTF
163	KLYPTLVIR
137	KTIAFLPMF
713	LAPLEGARFALVRED
532	LEKQLIEL
734	LNSLTQVLDVQRYYP
736	LPQLVGVSTPLQG
737	LPQLVGVSTPLQGG
738	LPQLVGVSTPLQGGG
534	LTLGEFLK
535	LTLGEFLKL
914	RKSRQGSAMEELK
739	RLPQLVGVSTPLQGGG
477	SAFADRPAPF
164	SEETFRFEL
364	SENVKLFSA
531	SQTTLSFY
536	TLGEFLKL
186	TVADQVLVGSY
179	VFTLKPLEF
159	VIYNEQMASK
365	VQKLQNII
895	VYVHLKNLASRPY
44	YLNKEIEEA
180	YWVPRNAL

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.

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 N°:	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		RHSNVNLT	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	hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales, 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		ATSAPLVSR	estómago, metastásico, pulmón, carcinoma neuroendocrino (tipo amicrocítico)
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		RQAPPHIEL	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	KQLLALEI	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	SRHQSFTTK	estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin
61	SSHNASKTL	estómago, adenocarcinoma, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin
62	EEIDTTMRW	hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma
63	ILDEKPVII	hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma
64	LPQEPRTSL	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	FYTVIPHNF	estómago, metastásico, riñón, carcinoma
80	HHINTDNPSL	estómago, metastásico, riñón, carcinoma
81	RVGEVGQSK	estómago, metastásico, riñón, carcinoma
82	AVFDGAQVTSK	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, riñón, oncocitoma
83	SQTDLVSRL	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, riñón, oncocitoma
84	VPVPHTTAL	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode

(continuación)

SEQ ID Nº:	Secuencia	Tejido y enfermedad
85	YQVLVDVQRY	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio,
86	APFQGDQQRSL	adenocarcinoma, tipo endometriode
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	VELFRTAYF	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	VYTPVDSL VF	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	SPRASGSL	testículo, seminoma
101	VVGPAEAK	testículo, seminoma
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
109	AAAAGGTRL	mama, carcinoma
110	ENVNKKDY	mama, carcinoma
111	GLDPNKPPEL	mama, carcinoma
112	RPAGEPYNRCTL	mama, carcinoma
113	SASVQRADTSL	hígado, carcinoma hepatocelular, glándulas suprarrenales,
114	YGNPRTNGM	adenoma de corteza suprarrenal
115	LIRPVSAF	estómago, metastásico, mama, carcinoma
116	SPVNSSKQPSY	esófago, adenocarcinoma
117	QLFSYAILGF	esófago, adenocarcinoma
118	DEHLLIQHY	hígado, carcinoma hepatocelular, colon, linfoma no hodgkiniano
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	KTIAFLPMF	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	SEYQRFVM	riñón, carcinoma renal de células claras, glándula tiroides, adenoma folicular
143	TFGERVAVF	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	VPASQKLRL	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	DPNPNFEKF	hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, hígado, hiperplasia nodular focal
158	IQAPLSWEL	hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, hígado, hiperplasia nodular focal
159	VIYNEQMASK	hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, hígado, hiperplasia nodular focal
160	VLRPGGAFY	hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, hígado, hiperplasia nodular focal
161	EDPDQDILI	estómago, adenocarcinoma, endometrio, adenocarcinoma, endometriode
162	HGNLRELAL	estómago, adenocarcinoma, endometrio, adenocarcinoma, endometriode
163	KLYPTLVIR	estómago, adenocarcinoma, endometrio, adenocarcinoma, endometriode
164	SEETFRFEL	estómago, adenocarcinoma, endometrio, adenocarcinoma, endometriode
165	ELNKLLEEI	estómago, adenocarcinoma, ovario, adenocarcinoma, endometriode
166	IPFSNPRVL	estómago, adenocarcinoma, ovario, adenocarcinoma, endometriode
167	LLDEGAKLLY	estómago, adenocarcinoma, ovario, adenocarcinoma, endometriode
168	SPADAHRNL	estómago, adenocarcinoma, ovario, adenocarcinoma, endometriode
173	APRKGNL	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	IGVEHVVVY	encéfalo, cáncer, riñón, oncocitoma
182	RDKPHVNV	encéfalo, cáncer, epiplón, leiomiosarcoma
183	ADVLKVEVF	estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma
184	IPVVHASI	estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma
185	RDSLIDSLT	estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma
186	TVADQVLVGSY	estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma
187	AADTERLAL	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, condrosarcoma
188	DMKAKVASL	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	RQSLTAI	hígado, carcinoma hepatocelular, hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, pleura, mesotelioma maligno
196	SPEQTLSP	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	GRLNSVNNR	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, tecomafibroma
216	DIKEVKQNI	estómago, adenocarcinoma, ovario, tecomafibroma
217	GPIYPGHGM	estómago, adenocarcinoma, ovario, tecomafibroma
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	RELESQHLVL	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	RVIGLLAGQTY	páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis			
239	SENAFYLSF	páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis			
240	SQAPVLDAI	páncreas, adenocarcinoma, fibromatosis			
241	STRYPFPAV	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	ANMTVTTRI	hígado, carcinoma	hepatocelular,	glándula	tiroides,
		hiperplasia nodular			
252	ARISNVEFY	hígado, carcinoma	hepatocelular,	glándula	tiroides,
		hiperplasia nodular			
253	AVFIGNQFF	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	DVKIFVNTI	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	KIFVNTIAY	hígado, carcinoma	hepatocelular,	glándula	tiroides,
		hiperplasia nodular			
266	LPEDKVRIAY	hígado, carcinoma	hepatocelular,	glándula	tiroides,
		hiperplasia nodular			
267	LPFSEGLTV	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	RSFPQKMAY	hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular
272	RYPIHWHLL	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	estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST)
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	KPSEKIQVL	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	AVLGQHHNY	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		AVGLVLPAKL	hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, carcinoma papilar
348		ALLEVLSQK	estómago, adenocarcinoma, mama, carcinoma
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		RITDVLQK	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		IVYPSGKVY	estómago, metastásico, cuello uterino, adenocarcinoma
363		KLDNQVSKV	colon o recto, próstata, hiperplasia nodular benigna
364		SENVKLFS	colon o recto, próstata, hiperplasia nodular benigna
365		VQKLQNI	colon o recto, próstata, hiperplasia nodular benigna
366		FSTPHGLEV	páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica
367		KRFHQKSDM	páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica
368		KTFGHAIVSL	páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica
369		SSNLITHSR	páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica
370		GVIDGHIYAV	estómago, metastásico, leiomioma
371		IEPAKETTTNV	páncreas, adenocarcinoma, pulmón, adenocarcinoma
372		NAPPSEVLL	páncreas, adenocarcinoma, pulmón, adenocarcinoma
373		SIEPAKETTTNV	páncreas, adenocarcinoma, pulmón, adenocarcinoma
374		AQSQHNSQL	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		NHDKRHAV	hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma
380		NNHDKRHAV	hígado, carcinoma hepatocelular, lipoma
381		TPGGTRIY	hígado, carcinoma hepatocelular, mama, carcinoma
382		EHWPSPETF	hueso, fibroma no osificante
383		EIITNTLSF	hueso, fibroma no osificante
384		EVGALMSAF	hueso, fibroma no osificante
385		IPRPILVLL	hueso, fibroma no osificante
386		LPNKNRDEL	hueso, fibroma no osificante
387		QRIPAGAVL	hueso, fibroma no osificante
388		AEGPAGGFMMV	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	SLPVPNSAY	páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica
393	TLGPPGTAHLY	páncreas, adenocarcinoma, bazo, leucemia mieloide crónica
394	IEPAKETTTNV	páncreas, adenocarcinoma, pulmón, adenocarcinoma
395	NAPPSEVLL	páncreas, adenocarcinoma, pulmón, adenocarcinoma
396	SIEPAKETTTNV	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	LYHGYYTY	estómago, metastásico, linfoma no hodgkiniano
415	VVFDSRNR	hígado, carcinoma hepatocelular, páncreas, adenocarcinoma
416	YPLGRILI	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma
417	KEFAEFVTS	páncreas, adenocarcinoma, páncreas, adenocarcinoma
418	VMLDVPIRL	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	EFYRALYI	estómago, adenocarcinoma, hueso, fibroma no osificante
425	RYYPQILTNK	estómago, adenocarcinoma, hueso, fibroma no osificante
426	KAYERHVL	intestino, tumor carcinoide maligno
427	LPSPEFHDI	intestino, tumor carcinoide maligno
428	SLYAHPIEH	intestino, tumor carcinoide maligno
429	LVREPGSQA	riñón, carcinoma renal de células claras, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin
		riñón, carcinoma renal de células claras, ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin
430	RLAGPGSEKY	riñón, carcinoma renal de células claras, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano
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	GVRPPAPSL	hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, carcinoma
434	IFSEKPVFV	hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, carcinoma
435	KASNLLGFG	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	VLKENALKL	bazo, hematopoyesis extramedular
441	EVLDKSQTNV	hígado, carcinoma hepatocelular, endometrio, hiperplasia
442	MPSPIPAKY	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 hepatocelular
449	DVNIKSTER	estómago, adenocarcinoma, hígado, carcinoma hepatocelular
450	HINSIKSVF	estómago, adenocarcinoma, hígado, carcinoma hepatocelular
451	YESEKVGVA	estómago, adenocarcinoma, hígado, carcinoma 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	NVSSRFEEI	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	REFPDRLVG Y	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	KVTSTTTVK	estómago, metastásico, pulmón, carcinoma neuroendocrino (tipo amicrocítico)
475	YNTLLPYTF	estómago, metastásico, pulmón, carcinoma neuroendocrino (tipo amicrocítico)
476	FLDPRPLTV	páncreas, adenocarcinoma, miometrio, leiomioma
477	SAFADRP AF	páncreas, adenocarcinoma, miometrio, leiomioma
478	AAVPVIISR	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo
479	EEIGKVA AA	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	LPAYGR TTL	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
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	NRLLAQQSL	timo, timoma, benigno
497	APRPVAVAV	estómago, adenocarcinoma
498	FYRETVQVGR	estómago, adenocarcinoma
499	LLAPRPVAV	estómago, adenocarcinoma
500	GLAALVILK	estómago, adenocarcinoma, neurofibroma
501	KIQEVFSSY	estómago, adenocarcinoma, neurofibroma
502	ASLDKFLSH	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	SVKEQEAQF	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	IESRTLAI	riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal
522	MTSALPIIQK	riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal
523	SLLTSSKGQLQK	riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal
524	TSALPIIQK	riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal
525	VRLGSLSTK	riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, hiperplasia nodular focal
526	RINEFSISSF	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	SQLTTLSTFY	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	SPFRHVFWSGSHTL	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	LPSQAFEYILYNKGI	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	PSQAFEYILYNKGI	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma
569	PSQAFEYILYNKGIM	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma
570	EGVQYSYSLFHLM	estómago, metastásico, estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST)
571	EGVQYSYSLFHLML	estómago, metastásico, estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST)

(continuación)

SEQ ID Nº:	Secuencia	Tejido y enfermedad
572	GVQYSYSLFHLM	estómago, metastásico, estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST)
573	GVQYSYSLFHLML	estómago, metastásico, estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST)
574	SIISHPKIQEHQPR	estómago, metastásico, estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST)
575	SSIRTSTNSQVDK	estómago, metastásico, estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST)
576	VLVGKAVYRIS	estómago, metastásico, estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST)
577	YSSIRTSTNSQVDK	estómago, metastásico, estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST)
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	SGQQQSNYGPMKGGSFGRSS GSPY	colon o recto, timo, timoma, maligno
582	SGSPYGGGYGSGGGSGGYGSR RF	colon o recto, timo, timoma, maligno
583	SPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	colon o recto, timo, timoma, maligno
584	YGGGYGSGGGSGGYGSRRF	colon o recto, timo, timoma, maligno
585	GNRINEFSISSF	condrosarcoma
586	HGNQITSDKVGRKV	condrosarcoma
587	IPPVNTNLENLYLQ	condrosarcoma
588	LQVLRLDGNEIKR	condrosarcoma
589	LQVLRLDGNEIKRS	condrosarcoma
590	LQVLRLDGNEIKRSA	condrosarcoma
591	LRELHLDHNQISRVPN	condrosarcoma
592	LYVRLSHNSLTNNG	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	DTGSYRAQISTKTSK	colon o recto
607	DTGSYRAQISTKTSKL	colon o recto
608	DTITIYSTINHSK	colon o recto
609	EDTGSYRAQISTKTSK	colon o recto
610	ENDTITIYSTINHSK	colon o recto
611	ENDTITIYSTINHSKESKPT	colon o recto
612	GSYRAQISTKTSK	colon o recto
613	NDTITIYSTINH	colon o recto
614	NDTITIYSTINHS	colon o recto
615	NDTITIYSTINHSK	colon o recto
616	NVSFRWEALGNTL	colon o recto
617	SPTNNTVYASVTHSNRET	colon o recto
618	TGSYRAQISTKTSK	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	IPEVRIYDSGT	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	SRDDFQEGREGIVAR	colon o recto, riñón, angiomiolipoma
644	SSSSFHPAPGNAQ	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
652	GNQVFSYTANKEIRTTD	transicionales
		colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células
653	IEEIVLVDDASERD	transicionales
		colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células
654	IEEIVLVDDASERDF	transicionales
		colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células
655	LENIYPDSQIPRH	transicionales
		colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células
656	LENIYPDSQIPRHY	transicionales
		colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células
657	NQVFSYTANKEIR	transicionales
		colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células
658	NQVFSYTANKEIRT	transicionales
		colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células
659	NQVFSYTANKEIRTTD	transicionales
		colon o recto, vejiga urinaria, carcinoma de células
660	VHSVINRSPRHMIEE	transicionales
661	EYVSLYHQPAAM	linfoma no hodgkiniano
662	IKAEYKGRVTLKQYPR	linfoma no hodgkiniano
663	LNHSEYEPSWEEQP	linfoma no hodgkiniano
664	LPYLFQmPAYASSS	linfoma no hodgkiniano
665	LPYLFQmPAYASSSK	linfoma no hodgkiniano
666	NFIKAEYKGRVT	linfoma no hodgkiniano
667	TNFIKAEYKGRVT	linfoma no hodgkiniano
668	TTNFIKAEYKGRVT	linfoma no hodgkiniano
669	VTLNHSEYEPSWEEQP	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	AEQQRLLKSQDLELSWNLNG	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
678	EQQRLLKSQDLELSWN	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo
679	ISQELEELRAEQQR	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo

(continuación)

SEQ ID		
Nº:	Secuencia	Tejido y enfermedad
680	ISQLEELRAEQRLK	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo
681	KGTKQVHARYA	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo
682	QADLSSFKSQELNER	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
683	SWNLNGLQADLSSFK	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo
684	TGSWIGLRNLDLKG FGNYNNQSSNFGPMKGGNFGGR	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo
685	S FGPMKGGNFGGRSSGPYGGGG	páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno
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	NDFGNYNQSSNFGP	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	DGELIRTQPQRLPQ	páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular
695	GELIRTQPQRLPQ	páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular
696	NPSDGELIRTQPQRLP	páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular
697	NPSDGELIRTQPQRLPQ	páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular
698	NPSDGELIRTQPQRLPQL	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	VRARKQIVAGVNY	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	VVRARKQIVAGVNY	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	SNTPIVDGKDVMPE	riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma
721	SNTPIVDGKDVMPEVN	riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma
722	TPILVDGKDVMPE	riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma
723	TPILVDGKDVMPE	riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma
724	TPILVDGKDVMPEV	riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma
725	TPILVDGKDVMPEVN	riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, angiomiolipoma
726	GPLKFLHQDIDSGQG	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	DGLNSLTYQVLVDVQRYPL	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
732	HPVLQRQQLDYGIY	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
733	LNSLTYQVLVDVQR	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
734	LNSLTYQVLVDVQRYP	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
735	LNSLTYQVLVDVQRYPL	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
736	LPQLVGSTPLQG	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
737	LPQLVGSTPLQGG	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
738	LPQLVGSTPLQGGG	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
739	RLPQLVGSTPLQGGG	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
740	SPHKVAIIIPFRNR	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
741	SPHKVAIIIPFRNRQE	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
742	SPHKVAIIIPFRNRQEH	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
743	AIVQAVSAHRHR	linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos
744	ARNFERNKAIKVI	linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos
745	ARNFERNKAIKVIA	linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos
746	NFERNKAIKVII	linfoma no hodgkiniano, tipo linfocitos T periféricos
747	NFERNKAIKVIA	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	EEVITLIRSNNQLE	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma
753	EEVITLIRSNNQLEN	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma
754	IPADTFAALKNPNAME	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma
755	LKQLLSDKQKQRQSG	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma
756	LKQLLSDKQKQRQSGQ	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, páncreas, adenocarcinoma
757	TPSYVAFTDTER	páncreas, adenocarcinoma, recto, adenocarcinoma
758	TPSYVAFTDTERL	páncreas, adenocarcinoma, recto, adenocarcinoma
759	EGLYSRTLGSIT	hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular
760	EGLYSRTLGSITTPP	hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular
761	EKWYIPDPTGKFN	hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular
762	GAIAAINSIIQHNT	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	VEEGLYSRTLGSIT	hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer, glándula tiroides, hiperplasia nodular
769	WEKWYIPDPTGKFN	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	VVGQFIQDVKNRSR	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	VVGQFIQDVKNRSTDS	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	LPARSEAAVQPVIG	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	AIVVSDRDGVPVIK	estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma
791	GLHAIVVSDRDGVPV	estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma
792	GLHAIVVSDRDGVPVIK	estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma
793	HAIVVSDRDGVPV	estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma
794	KLPSVEGLHAIVVSDRDG	estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma
795	LHAIVVSDRDGVPV	estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma
796	LHAIVVSDRDGVPVI	estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma
797	LHAIVVSDRDGVPVIK	estómago, adenocarcinoma, glándula paratiroides, adenoma
798	LPSVEGLHAIVVSDR	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
807	DKIYFmAGSSRKE	hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular
808	DVGTDDEEETAKESTA EKDE	hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular
809	EVTFSILFVPTSAP	hígado, carcinoma hepatocelular, glándula tiroides, hiperplasia nodular
810	KSEKF AFQAEVNR	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	DIMRVNV D KVLERDQK	estómago, adenocarcinoma, carcinoma medular de origen tiroideo
831	DIMRVNV D KVLERDQKL	estómago, adenocarcinoma, carcinoma medular de origen tiroideo
832	IMRVNV D KVLERDQK	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano
833	VDKVLERDQKLSE	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo
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	VLERDQKLSEDDR	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	DDPAIDVCKLLGKYPN	riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma
849	DKQPYSKLPVSLKLP	riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma
850	DKQPYSKLPVSLKPL	riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma
851	HPRYYYISANVTGFK	riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma
852	SHPRYYYISANVTG	riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma
853	SHPRYYYISANVTGFK	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	RQKLIQDYKVSYS	riñón, carcinoma de células renales
864	RQKLIQDYKVSYSL	riñón, carcinoma de células renales
865	RQKLIQDYKVSYSLA	riñón, carcinoma de células renales
866	RQKLIQDYKVSYSLAK	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	SGESLYHVLGLDKNATSDD	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	SVEEFLSEKLERI	páncreas, adenocarcinoma, hígado, adenoma hepático
876	VEEFLSEKLERI	páncreas, adenocarcinoma, hígado, adenoma hepático
877	DLSSSILAQSRERVA	páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes
878	EKGVRTLTAAGVSGAQ	páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes
879	EKGVRTLTAAGVSGAQP	páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes
880	EKGVRTLTAAGVSGAQPI	páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes
881	KGVRTLTAAGVSGA	páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes

(continuación)

SEQ ID Nº:	Secuencia	Tejido y enfermedad
882	KGVRTLTAAVSGAQ	páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes
883	VGPFAPGITEKAPEEEK	páncreas, adenocarcinoma, hueso, tumor óseo de células gigantes
884	DPPLIALDKDAPLR	encéfalo, glioblastoma, glándula parótida, adenoma pleomórfico
885	EITPDVPFTVDKDG	encéfalo, glioblastoma, glándula parótida, adenoma pleomórfico
886	IITPDVPFTVDKDG	encéfalo, glioblastoma, glándula parótida, adenoma pleomórfico
887	PPLIALDKDAPLR	encéfalo, glioblastoma, glándula parótida, adenoma pleomórfico
888	TNVKKSHKATVHIQ	encéfalo, glioblastoma, glándula parótida, adenoma pleomórfico
889	DDNIKTYS DHPE	riñón, carcinoma renal de células claras, hígado, carcinoma hepatocelular
890	DDNIKTYS DHPEK	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	NDVAWNFEKFLVGP DG	hueso, fibroma no osificante
905	QSVYAFSARPLAG	hueso, fibroma no osificante
906	QSVYAFSARPLAGGEPV	hueso, fibroma no osificante
907	WNFEKFLVGP DG	colon o recto, hueso, fibroma no osificante
908	DVGMFVALTKLGQPD	estómago, adenocarcinoma, cuello uterino, carcinoma escamoso
909	VGMFVALTKLGQPD	estómago, adenocarcinoma, cuello uterino, carcinoma escamoso
910	AGVFHVEKNGRY	estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma
911	FAGVFHVEKNGRYS	estómago, adenocarcinoma, colon, adenocarcinoma
912	GPITITIVNRD GTR	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	ELFYK GIRPAINVG	hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, oncocitoma
920	GQKRSTVAQLVKR	hígado, carcinoma hepatocelular, riñón, oncocitoma

(continuación)

SEQ ID		
Nº:	Secuencia	Tejido y enfermedad
921	SDLDAATQQLSRGV	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	AGLGRAYALAFERG	hígado, carcinoma hepatocelular, adenoma hepático
933	DAFGRIDVVVNNAG	hígado, carcinoma hepatocelular, adenoma hepático
934	GLGRAYALAFER	hígado, carcinoma hepatocelular, adenoma hepático
935	GLGRAYALAFERG	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	ADSYLDEGFLLDKKIG	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ovario, tumor mixto mulleriano
946	DSYLDEGFLLDKK	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ovario, tumor mixto mulleriano
947	DSYLDEGFLLDKKIG	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, ovario, tumor mixto mulleriano
948	VDNIIKAAPRKRVDP	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	SPPQFRVNGAISNFEE	colon o recto, ovario, tumor de células de la granulosa
952	SPPQFRVNGAISNFEEF	colon o recto, ovario, tumor de células de la granulosa
953	VGKMFVDVYFQEDKK	colon o recto, ovario, tumor de células de la granulosa
954	VGKMFVDVYFQEDKKE	colon o recto, ovario, tumor de células de la granulosa
955	DPKRTIAQDYGVKLADE	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular
956	DPKRTIAQDYGVKLADEG	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular
957	PKRTIAQDYGVKLADEG	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular
958	GLFIIDDKGILRQ	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular
959	GLFIIDDKGILRQIT	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular
960	RGLFIIDDKGILR	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular
961	RGLFIIDDKGILRQ	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular
962	RGLFIIDDKGILRQIT	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, glándula tiroides, hiperplasia nodular
963	GNTVIHLDQALARMR	encéfalo, glioblastoma, pulmón, carcinoma microcítico
964	NTVIHLDQALARMR	encéfalo, glioblastoma, pulmón, carcinoma microcítico
965	NTVIHLDQALARMRE	encéfalo, glioblastoma, pulmón, carcinoma microcítico
966	ENNEIISNIRDSVIN	estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma
967	NNEIISNIRDSVIN	estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma
968	SPTVQVFSASGKPV	estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma
969	SSPTVQVFSASGKPE	estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma
970	AEPNYHSLPSARTDEQ	glándula tiroides, adenoma folicular
971	SSILAKTASNIIDVS	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	TTLVYTDVKSASERPS	ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin
983	APSTYAHLSPAKTPPP	estómago, adenocarcinoma, páncreas, adenocarcinoma
984	APSTYAHLSPAKTPPPP	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	VAVFTFHNHGRT	glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal
990	VAVFTFHNHGRTA	glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal
991	VAVFTFHNHGRTANL	glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal
992	EDDYIKSWEDNQGGDE	encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno
993	ELERIQIEAAKKKPG	encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno
994	ERIQIEAAKKKP	encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno
995	ERIQIEAAKKKPG	encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno
996	ERIQIEAAKKKPGI	encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno
997	LERIQIEAAKKKPG	encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno
998	LSSISQYSGKIK	encéfalo, glioblastoma, pleura, mesotelioma maligno
999	SPAKDSLSFEDF	recto, adenocarcinoma
1000	SPAKDSLSFEDFLDL	recto, adenocarcinoma
1001	INSRFPIPSATDPD	encéfalo, glioblastoma, encéfalo, oligodendroglioma
1002	VQHYELLNGQSVFG	encéfalo, glioblastoma, encéfalo, oligodendroglioma
1003	DNQYAVLENQKSSH	colon o recto, pleura, mesotelioma maligno
1004	GPPEIYSDTQFPS	colon o recto, pleura, mesotelioma maligno
1005	GPPEIYSDTQFPSLQ	colon o recto, pleura, mesotelioma maligno
1006	TPQGPEIYSDTQFPS	colon o recto, pleura, mesotelioma maligno
1007	TPQGPEIYSDTQFPSLQ	colon o recto, pleura, mesotelioma maligno
1008	TPQGPEIYSDTQFPSLQST	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
1012	VSTLNSEDFVLVSR	encéfalo, glioblastoma, riñón, angiomiolipoma
1013	VSTLNSEDFVLVSRQ	encéfalo, glioblastoma, riñón, angiomiolipoma
1014	VSTLNSEDFVLVSRQG	encéfalo, glioblastoma, riñón, angiomiolipoma
1015	GSSFFGELFNQNPE	encéfalo, glioblastoma, glándula tiroides, carcinoma papilar
1016	SGSSFFGELFNQNPE	encéfalo, glioblastoma, glándula tiroides, 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 leiomioma sarcoma epiplóico; glioblastoma y una enfermedad proliferativa seleccionada entre oligodendroglioma, 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 tiroides; 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 endometrioide, 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 endometriode, adenocarcinoma de endometrio de tipo endometriode, 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 epiploico, 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 endometriode, 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 N.º:	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	ATSAPLVSR	estómago, metastásico, pulmón, carcinoma neuroendocrino
114	YGNPRTNGM	estómago, metastásico, 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	REDIQSPEQI	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	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	SRHQSFTTK	ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin
61	SSHNASKTL	ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin
1003	DNQYAVLENQKSSH	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,
91	EHADDDPSL	riñón, tumor de Wilm
92	SEESVKSTTL	riñón, tumor de Wilm
93	SPRPPLGSSL	riñón, tumor de Wilm
94	SPWWRSSL	riñón, tumor de Wilm
95	VYTPVDLSLVF	riñón, tumor de Wilm
18	DALLKRTM	estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular
19	GEDVRSALL	estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular
20	KFAEEFYSF	estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular
21	YGVDNVKEY	estómago, metastásico, piel, carcinoma basocelular
661	EYVSLYHQPAAM	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	TNFIKAEYKGRVT	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
668	TTNFIKAEYKGRVT	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

(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	DGELIRTQPQRLPQ	páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular
695	GELIRTQPQRLPQ	páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular
696	NPSDGELIRTQPQRLP	páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular
697	NPSDGELIRTQPQRLPQ	páncreas, adenocarcinoma, lipoma intramuscular
698	NPSDGELIRTQPQRLPQL	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	DAGSYKAQINQRNFE	ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano
693	DAGSYKAQINQRNFEVT	ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano
1	AEHPNVTLTI	bazo, linfoma no hodgkiniano
2	FLAEHPNVTL	bazo, linfoma no hodgkiniano
4	EVAEFLARH	bazo, linfoma no hodgkiniano
5	RHSNVNLT	bazo, linfoma no hodgkiniano
222	QSTQRSLAL	cuello uterino, carcinoma escamoso
223	RDLQMNQALRF	cuello uterino, carcinoma escamoso
224	RELESQLHVL	cuello uterino, carcinoma escamoso
225	SEAEKLTIV	cuello uterino, carcinoma escamoso
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 de páncreas, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas
10	TPFTAIREA	páncreas, adenocarcinoma de páncreas, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas
11	FGLARAKSV	riñón, carcinoma renal de células claras, riñón, carcinoma de células renales, tipo de células claras
12	KIADFGLAR	encéfalo, glioblastoma, hígado, carcinoma hepatocelular
812	DGSYRIFSKGASE	colon o recto, liposarcoma
813	GSYRIFSKGASE	colon o recto, liposarcoma
814	SDGSYRIFSKGASE	colon o recto, liposarcoma
815	SVKMMKDNNLVRH	colon o recto, hígado, carcinoma hepatocelular
816	VKMMKDNNLVRH	colon o recto, 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	KLMSPKLYVW	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	ISQEEELRAEQQR	ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico
680	ISQEEELRAEQQRKLK	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 N°:	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	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
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	DKQPYSKLPVGSLLKP	riñón, carcinoma renal de células claras, páncreas, adenocarcinoma
850	DKQPYSKLPVGSLLKPL	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	GPPGEAGYKAFSSLLA	riñón, angiomiolipoma
635	GPPGEAGYKAFSSLLASS	riñón, angiomiolipoma
636	GPPGEAGYKAFSSLLASSA	riñón, angiomiolipoma
637	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE	riñón, angiomiolipoma
638	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEK	riñón, angiomiolipoma
639	GYKAFSSLLASSAVSP	riñón, angiomiolipoma
640	GYKAFSSLLASSAVSPE	riñón, angiomiolipoma

(continuación)

SEQ ID Nº:	Secuencia	Tejido y enfermedad
641	KAFSSLLASSAVSPE	riñón, angiomiolipoma
642	NPAYRSFSNSLSQ	riñón, angiomiolipoma
643	SRDDFQEGREGIVAR	riñón, angiomiolipoma
644	SSSSFHPAPGNAQ	riñón, angiomiolipoma
645	VARLTESLFLDL	riñón, angiomiolipoma
646	VARLTESLFLDLLG	riñón, angiomiolipoma
647	VIAGNPAYRSFSN	riñón, angiomiolipoma
648	VPQPEPETWEQILRRNVLQ	riñón, angiomiolipoma
649	YKAFSSLLASSAVS	riñón, angiomiolipoma
650	YKAFSSLLASSAVSP	riñón, angiomiolipoma
651	YKAFSSLLASSAVSPE	riñón, angiomiolipoma
992	EDDYIKSWEDNQGGDE	pleura, mesotelioma maligno
993	ELERIQIEAAKKKPG	pleura, mesotelioma maligno
994	ERIQIEAAKKKP	pleura, mesotelioma maligno
995	ERIQIEAAKKKPG	pleura, mesotelioma maligno
996	ERIQIEAAKKKPGI	pleura, mesotelioma maligno
997	LERIQIEAAKKKPG	pleura, mesotelioma maligno
998	LSSISQYSGKIK	pleura, mesotelioma maligno
941	EERNLLSVAYKNVVGAR	colon o recto, esófago, adenocarcinoma, colon o recto, esófago, adenocarcinoma,
942	ERNLLSVAYKNVVGAR	colon o recto, vulva, carcinoma escamoso,
943	IAELDTLSEESYKD	colon o recto, vulva, carcinoma escamoso,
944	IAELDTLSEESYKDS	estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no
218	GDYGRAFNL	hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas
219	TRHKIVHTK	estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no
221	KAFNWFSTL	hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas
541	RPKSNIVL	estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no
542	RPKSNIVLL	hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas
1001	INSRFPIPSATDPD	linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes
1002	VQHYELLNGQSVFG	linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B grandes
910	AGVFHVEKNGRY	encéfalo, glioblastoma, encéfalo, oligodendroglioma,
911	FAGVFHVEKNGRYS	encéfalo, glioblastoma, encéfalo, oligodendroglioma,
912	GPITITIVNRDGTR	estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, colon, adenocarcinoma
913	NGRYSISRTEAADL	estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, colon, adenocarcinoma
45	DELPKFHQY	estómago, adenocarcinoma de subtipo difuso, colon, adenocarcinoma
46	DVTGQFPSSF	estómago, adenocarcinoma
47	EHSRVLQQL	leucocitos, leucemia linfocítica crónica
48	IKVSKQLL	leucocitos, leucemia linfocítica crónica
49	KPRQSSPQL	leucocitos, leucemia linfocítica crónica
50	KQLLALEI	leucocitos, leucemia linfocítica crónica
51	RRKDLVLKY	leucocitos, leucemia linfocítica crónica
52	RTRDYASLPPK	hígado, hiperplasia nodular focal
124	GQKEALLKY	leucocitos, leucemia linfocítica crónica
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	hígado, carcinoma hepatocelular, sarcoma sinovial
774	VGQFIQDVKNRSRST	colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
775	VGQFIQDVKNRSRSTD	colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide

(continuación)

SEQ ID N°:	Secuencia	Tejido y enfermedad
776	VVGQFIQDVKNRSR	colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
777	VVGQFIQDVKNRSRST	colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
778	VVGQFIQDVKNRSRSTD	colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
779	VVGQFIQDVKNRSRSTDS	colon o recto, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometrioide
685	FGNYNNQSSNFGPMKGGNFGGRS	páncreas, adenocarcinoma, timo, timoma, maligno
686	FGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQY	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	NDFGNYYNNQSSNFGP	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	ENNEIISNIRDSVIN	estómago, adenocarcinoma, riñón, oncocitoma
967	NNEIISNIRDSVIN	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	IPADTFAALKNPNA ML	páncreas, adenocarcinoma
755	LKQLLSDKQKQRQSG	páncreas, adenocarcinoma
756	LKQLLSDKQKQRQSGQ	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	GYLPVQTVL	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	VAVFTFHNHGRT	glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal
990	VAVFTFHNHGRTA	glándulas suprarrenales, adenoma de corteza suprarrenal
991	VAVFTFHNHGRTANL	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	LLDTPVKQY	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	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
578	GGGYGSGGGSGGYGSRRF	colon o recto, timo, timoma, maligno
579	GGSFGRSSGSP	colon o recto, timo, timoma, maligno
580	KGGSFGGRSSGSP	colon o recto, timo, timoma, maligno
581	SGQQQSNYGPMKGGSFGRSSGSPY	colon o recto, timo, timoma, maligno
582	SGSPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	colon o recto, timo, timoma, maligno
583	SPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	colon o recto, timo, timoma, maligno
584	YGGGYGSGGGSGGYGSRRF	colon o recto, timo, timoma, maligno
84	VPVPHTTAL	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
85	YQVLVDVQRY	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
731	DGLNSLTQVLDVQRYPL	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
732	HPVLQRQQLDYGIY	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
733	LNSLTQVLDVQQR	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
734	LNSLTQVLDVQRYPL	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
735	LNSLTQVLDVQRYPL	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
736	LPQLVGVSTPLQG	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
737	LPQLVGVSTPLQGG	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
738	LPQLVGVSTPLQGGG	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
739	RLPQLVGVSTPLQGGG	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
740	SPHKVAIIIPFRNR	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
741	SPHKVAIIIPFRNRQE	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode



(continuación)

SEQ ID Nº:	Secuencia	Tejido y enfermedad
742	SPHKVAIIIPFRNRQEH	riñón, carcinoma renal de células claras, endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
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
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	VGKMFVDVYFQEDKK	ovario, tumor de células de la granulosa
954	VGKMFVDVYFQEDKKE	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	WIALHGNQITSD	condrosarcoma
597	WIALHGNQITSDK	condrosarcoma
165	ELNKLLEEI	ovario, adenocarcinoma
166	IPFSNPRVL	ovario, adenocarcinoma
167	LLDEGAKLLY	ovario, adenocarcinoma
168	SPADAHRLN	ovario, adenocarcinoma
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	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	LPQEPRTSL	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	THIFTSDGL	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	FYTVIPHNF	riñón, carcinoma
80	HHINTDNPSL	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	RQAPPHIEL	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	HVLEEQQV	condrosarcoma
190	KEAADTERL	condrosarcoma
191	RISEVLQKL	condrosarcoma
192	TEVRELVS	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	SEYQRFVAVM	riñón, carcinoma renal de células claras, glándula tiroides, adenoma folicular
143	TFGERVVA	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 N°:	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	EEIGKVA	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
480	FLKDLVASV	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
481	VIISRALEL	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
420	QIDYKTLVL	estómago, metastásico, leiomioma
421	VEDPTIVRI	estómago, metastásico, leiomioma
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
388	AEGPAGGFMMV	bazo, leucemia mieloide crónica
389	AYYRDAEAY	bazo, leucemia mieloide crónica
390	QVNRPLTMR	bazo, leucemia mieloide crónica
391	RHSPVFQVY	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	AEKTKQGV	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 Nº:	Secuencia	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
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	RDQSPEQI	linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas
106	REDNSSNL	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	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	SRHQSFTTK	ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin
61	SSHNASKTL	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	EHADDDPSL	riñón, tumor de Wilm
92	SEESVKSTTL	riñón, tumor de Wilm
93	SPRPPLGSSL	riñón, tumor de Wilm
94	SPWWRSSL	riñón, tumor de Wilm
95	VYTPVDSL	riñón, tumor de Wilm
18	DALLKRTM	piel, carcinoma basocelular
19	GEDVRSALL	piel, carcinoma basocelular
20	KFAEEFYF	piel, carcinoma basocelular
21	YGYDNVKEY	piel, carcinoma basocelular
661	EYVSLYHQPAAM	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
662	IKAEYKGRVTLKQYPR	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
663	LVNHSEYEPSWEEQP	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	TNFIKAEYKGRVT	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
668	TTNFIKAEYKGRVT	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
669	VTLNVHSEYEPSWEEQP	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
670	YPRKNLFLVEVTQLTESDS	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
671	YPRKNLFLVEVTQLTESDSG	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
780	DNGHLYREDQTSPAPG	riñón, angiomiolipoma
781	DNGHLYREDQTSPAPGLR	riñón, angiomiolipoma
782	EVQVFAPANALPARSE	riñón, angiomiolipoma

(continuación)

SEQ ID	Secuencia	Tejido y enfermedad
Nº:		
783	GHLYREDQTSPAPG	riñón, angiomiolipoma
784	LPARSEAAVQPVIG	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	DGELIRTQPQRLPQ	lipoma intramuscular
695	GELIRTQPQRLPQ	lipoma intramuscular
696	NPSDGELIRTQPQRLP	lipoma intramuscular
697	NPSDGELIRTQPQRLPQ	lipoma intramuscular
698	NPSDGELIRTQPQRLPQL	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	DAGSYKAQINQRNFEVT	ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano
1	AEHPNVTLTI	bazo, linfoma no hodgkiniano
2	FLAEHPNVTL	bazo, linfoma no hodgkiniano
4	EVAEFLARH	bazo, linfoma no hodgkiniano
5	RHSNVNLT	bazo, linfoma no hodgkiniano
222	QSTQSLAL	cuello uterino, carcinoma escamoso
223	RDLQMNQALRF	cuello uterino, carcinoma escamoso
224	RELESQLHVL	cuello uterino, carcinoma escamoso
225	SEAEKLTIV	cuello uterino, carcinoma escamoso
6	HPDNVKKFL	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	NRLSAQAL	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	KIADFGLAR	hígado, carcinoma hepatocelular
812	DGSYRIFSKGASE	liposarcoma
813	GSYRIFSKGASE	liposarcoma
814	SDGSYRIFSKGASE	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	KLMSPKLYVW	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	ADLSSFKSQELNERNEA	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
677	AEQQLKSQDLELSWNLNG	ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico
678	EQQLKSQDLELSWN	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
679	ISQELEELRAEQQR	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
680	ISQELEELRAEQQLK	ganglios linfáticos, carcinoma papilar de tiroides, metastásico
681	KGTKQWVHARYA	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
682	QADLSSFKSQELNER	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
683	SWNLNGLQADLSSFK	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
684	TGSWIGLRNLDLKG	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		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
848		DDPAIDVCKKLLGKYPN	páncreas, adenocarcinoma
849		DKQPYSKLPGVSLKPL	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		VGMFVALTKLGQPD	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		GPPGEAGYKAFSSLLASS	riñón, angiomiolipoma
636		GPPGEAGYKAFSSLLASSA	riñón, angiomiolipoma
637		GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE	riñón, angiomiolipoma
639		GYKAFSSLLASSAVSP	riñón, angiomiolipoma
640		GYKAFSSLLASSAVSPE	riñón, angiomiolipoma
641		KAFSSLLASSAVSPE	riñón, angiomiolipoma
642		NPAYRSFSNSLSQ	riñón, angiomiolipoma
643		SRDDFQEGREGIVAR	riñón, angiomiolipoma
644		SSSSFHPAPGNAQ	riñón, angiomiolipoma
645		VARLTESLFLDL	riñón, angiomiolipoma
646		VARLTESLFLDLLG	riñón, angiomiolipoma
647		VIAGNPAYRSFSN	riñón, angiomiolipoma
648		VPQPEPETWEQILRRNVLQ	riñón, angiomiolipoma
649		YKAFSSLLASSAVS	riñón, angiomiolipoma
650		YKAFSSLLASSAVSP	riñón, angiomiolipoma
651		YKAFSSLLASSAVSPE	riñón, angiomiolipoma
992		EDDYIKSWEDNQGGDE	pleura, mesotelioma maligno
993		ELERIQIEAAKKKPG	pleura, mesotelioma maligno
994		ERIQIEAAKKKPG	pleura, mesotelioma maligno
995		ERIQIEAAKKKPG	pleura, mesotelioma maligno
996		ERIQIEAAKKKPGI	pleura, mesotelioma maligno
997		LERIQIEAAKKKPG	pleura, mesotelioma maligno
998		LSSISQYSGKIK	pleura, mesotelioma maligno,
941		EERNLLSVAYKNVVGAR	esófago, adenocarcinoma
942		ERNLLSVAYKNVVGAR	esófago, adenocarcinoma
943		IAELDTLSEESYKD	vulva, carcinoma escamoso
944		IAELDTLSEESYKDS	vulva, carcinoma escamoso
218		GDYGRAFNL	estómago, metastásico, ganglios linfáticos, linfoma no hodgkiniano, tipo linfocítico de células pequeñas

SEQ ID Secuencia		(continuación)	
Seq	ID	Secuencia	Tejido y enfermedad
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, oligodendroglioma,
1002	VQHYELLNGQSVFG		encéfalo, glioblastoma, encéfalo, oligodendroglioma,
910	AGVFHVEKNGRY		colon, adenocarcinoma, tipo mucinoso
911	FAGVFHVEKNGRYS		colon, adenocarcinoma, tipo mucinoso
912	GPITITVNRDGTR		colon, adenocarcinoma, tipo mucinoso
913	NGRYSISRTEAADL		leucocitos, leucemia linfocítica crónica
45	DELPKFHQY		leucocitos, leucemia linfocítica crónica
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	KQLLALEI		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	VVGQFIQDVKNRSTDS		endometrio, adenocarcinoma, tipo endometriode
687	GPMKGGNFGGRSSGP		timo, timoma, maligno
688	GPYGGGGQYFAKP		timo, timoma, maligno
689	KGGNFGGRSSGP		timo, timoma, maligno
690	NDFGNYNQSSNFGP		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	ENNEIISNIRDSVIN		riñón, oncocitoma
967	NNEIISNIRDSVIN		riñón, oncocitoma
968	SPTVQVFSASGKPV		riñón, oncocitoma
969	SSPTVQVFSASGKPVE		riñón, oncocitoma
830	DIMRVNVDKVLERDQK		carcinoma medular de origen tiroideo
831	DIMRVNVDKVLERDQKL		carcinoma medular de origen tiroideo
832	IMRVNVDKVLERDQK		ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin
752	EEVITLIRSNNQLE		páncreas, adenocarcinoma,
753	EEVITLIRSNNQLEN		páncreas, adenocarcinoma,
754	IPADTFAALKNPAML		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		LLDTPVKTYQY	páncreas, adenocarcinoma
342		NAVKDFTSF	páncreas, adenocarcinoma
343		SGLLQIKKL	páncreas, adenocarcinoma
344		YHDKNIVLL	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
578		GGGYGSGGGSGGYGSRRF	timo, timoma, maligno
579		GGSFGRSSGSP	timo, timoma, maligno
580		KGGSFGGRSSGSP	timo, timoma, maligno
583		SPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	timo, timoma, maligno
584		YGGGYGSGGGSGGYGSRRF	timo, timoma, maligno
84		VPVPHTTAL	endometrio, adenocarcinoma
85		YQVLDVQRY	endometrio, adenocarcinoma
731		DGLNSLTYYQVLDVQRYPL	endometrio, adenocarcinoma
732		HPVLQRQQLDYGIY	endometrio, adenocarcinoma
733		LNSLTYYQVLDVQRY	endometrio, adenocarcinoma
734		LNSLTYYQVLDVQRYPL	endometrio, adenocarcinoma
735		LNSLTYYQVLDVQRYPL	endometrio, adenocarcinoma
736		LPQLVGVSTPLQGG	endometrio, adenocarcinoma
737		LPQLVGVSTPLQGG	endometrio, adenocarcinoma
738		LPQLVGVSTPLQGGG	endometrio, adenocarcinoma
739		RLPQLVGVSTPLQGGG	endometrio, adenocarcinoma
740		SPHKVAIIIPFRNR	endometrio, adenocarcinoma
741		SPHKVAIIIPFRNRQE	endometrio, adenocarcinoma
742		SPHKVAIIIPFRNRQEH	endometrio, adenocarcinoma
527		DEKQQHIVY	sarcoma sinovial
528		DEVYQVTVY	sarcoma sinovial
529		GEISEKAKL	sarcoma sinovial
530		YTMKEVLIFY	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		EEFKKLTSIKIQNDK	intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST)
917		INRRMADDNKLFR	intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST)
918		TATIVMVTNLKERKE	intestino delgado, tumor estromal gastrointestinal (GIST)
526		RINEFSISSF	tejidos conectivos, condrosarcoma
585		GNRINEFSISSF	tejidos conectivos, condrosarcoma
586		HGNQITSDKVGRKV	tejidos conectivos, condrosarcoma
587		IPPVNTNLENLYLQ	tejidos conectivos, condrosarcoma
588		LQVLRLDGNEIKR	tejidos conectivos, condrosarcoma
589		LQVLRLDGNEIKRS	tejidos conectivos, condrosarcoma
590		LQVLRLDGNEIKRSA	tejidos conectivos, condrosarcoma
591		LRELHLDHNQISRVPN	tejidos conectivos, condrosarcoma
592		LYVRLSHNSLTNNG	tejidos conectivos, condrosarcoma
593		VPSRMKYVYFQNNQ	tejidos conectivos, condrosarcoma
594		VPSRMKYVYFQNNQIT	tejidos conectivos, condrosarcoma
595		VPSRMKYVYFQNNQITS	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		SPADAHRL	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		EIFQNEVAR	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		VPVGRQPII	páncreas, adenoma microquístico
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		THIFTSDGL	próstata, hiperplasia nodular benigna
285		VIYFPPLQK	próstata, hiperplasia nodular benigna
286		YPFSSEQKW	próstata, hiperplasia nodular benigna
963		GNTVIHLDDQALARMR	pulmón, carcinoma microcítico
964		NTVIHLDDQALARMR	pulmón, carcinoma microcítico
965		NTVIHLDDQALARMRE	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
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		FLKDLVASV	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
481		VIISRALEL	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico
420		QIDYKTLVL	leiomiomasarcoma
421		VEDPTIVRI	leiomiomasarcoma
543		GEPLSYTRFSLARQ	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma
544		GEPLSYTRFSLARQVD	pulmón, carcinoma de pulmón amicrocítico, pulmón, adenocarcinoma

			(continuación)			
SEQ ID Nº:	Secuencia	Tejido y enfermedad				
545	GEPLSYTRFSLARQVDG	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	NSVIIVDKNGRL	adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón	amicrocítico,	pulmón,		
552	NSVIIVDKNGRLV	adenocarcinoma pulmón, carcinoma de pulmón	amicrocítico,	pulmón,		
553	NSVIIVDKNGRLVY	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,		
388	AEGPAGGFmVV	bazo, leucemia mieloide crónica				
389	AYYRDAEAY	bazo, leucemia mieloide crónica				
390	QVNRPLTMR	bazo, leucemia mieloide crónica				
391	RHSPVFQVY	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	AEKTKQGVA	schwannoma				
446	EAFEFVKQR	estómago, carcinoma	de	subtipo	difuso,	mama,
447	NHFEGHYQY	estómago, carcinoma	de	subtipo	difuso,	mama,

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 ID Nº:	Secuencia	Tejido y enfermedad
22	LEVEERTKPV	mama, carcinoma
23	RDSPINANLRY	mama, carcinoma
24	RPFVIVTA	mama, carcinoma
25	RPIINTPMV	mama, carcinoma
26	SPTSSRTSSL	mama, carcinoma
27	ATSAPLVSR	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		RDQSPEQI	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		SRHQSFTHK	ganglios linfáticos, enfermedad de Hodgkin
61		SSHNASKTL	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
661		EYVSLYHQPAAM	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
662		IKAIEYKGRVTLKQYPR	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
663		LNHVSEYEPSWEEQP	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		TNFIKAEYKGRVT	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
668		TTNFIKAEYKGRVT	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
669		VTNLNVHSEYEPSWEEQP	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
670		YPRKNLFLVEVTQLTESDS	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
671		YPRKNLFLVEVTQLTESDSG	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		LPARSEAAVQPVIG	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		RELESQHLVL	cuello uterino, carcinoma escamoso
225		SEAEKLTLV	cuello uterino, carcinoma escamoso
12		KIADFGLAR	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		ARNFERNKAIVKI	linfoma no hodgkiniano, tipo de linfocitos T periféricos
745		ARNFERNKAIVKIIA	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		GDYGRAFNL	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		EEVITLIRSNQQL	páncreas, adenocarcinoma
753		EEVITLIRSNQQLN	páncreas, adenocarcinoma
754		IPADTFAALKNPNAML	páncreas, adenocarcinoma
755		LKQLLSDKQKQKQSG	páncreas, adenocarcinoma
756		LKQLLSDKQKQKQSGQ	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		SPADAHRL	ovario, adenocarcinoma, tipo endometriode
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
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		THIFTSDGL	próstata, hiperplasia nodular benigna
285		VIYFPPLQK	próstata, hiperplasia nodular benigna
286		YPFSSEQKW	próstata, hiperplasia nodular benigna
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

		(continuación)				
SEQ Nº:	ID	Secuencia	Tejido y enfermedad			
142		SEYQRFVAVM	glándula tiroides, adenoma folicular			
143		TFGERVAVAF	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		FLKDLVASV	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico			
481		VIISRALEL	ganglios linfáticos, carcinoma papilar tiroideo, metastásico			
420		QIDYKTLVL	leiomioma			
421		VEDPTIVRI	leiomioma			
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			

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.

- 10 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.

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 linfocítica 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  
15 importante papel en dicha respuesta. Las moléculas MHC del ser humano también se denominan antígenos leucocitarios humanos (HLA).

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  
20 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  
25 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.

Los linfocitos T cooperadores CD4-positivos desempeñan un papel importante en la inducción y en el mantenimiento  
30 de respuestas eficaces por parte de los linfocitos T citotóxicos CD8-positivos. La identificación de epítomos 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  
45 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).

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- $\gamma$ ).

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 epítomos 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 epítomos, 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 + epítipo peptídico) o por los linfocitos T cooperadores CD4 positivos (ligando: moléculas MHC de clase II + epítipo 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 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.

- 20 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 linfocitos T portadores de receptores TCR específicos.

Los antígenos que son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos específicos del tumor, esto es, los epítomos, 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:

- 30 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 espermatoцитos/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.

- 35 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.

- 40 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 epítomos 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.

- 45 d) Antígenos específicos de tumor: Estos TAA únicos son fruto de mutaciones de genes normales (como  $\beta$ -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.

- 50 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 epítomos nuevos en tumores como sucede con MUC1 o de fenómenos como el ajuste de proteínas durante la degradación que en algunos casos pueden ser específicos de tumor.

- 55 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 prerequisites. 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 posteriores 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 epítomos, 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 epítomo de linfocito T. Un prerequisite 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 epítomo 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 epítomos de esos antígenos resulta adecuada para aplicaciones de ese tipo, puesto que ha de haber un linfocito T con el TCR correspondiente y la intolerancia hacia ese epítomo 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 epítomos 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 epítomos 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.

#### **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 epítipo o epítipos 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 epítipos 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 «epítipo» 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*.

**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  $G_i$  en la población norteamericana adaptadas de Mori y cols. empleando la fórmula de Hardy-Weinberg  $F=1-(1-G_i)^2$  (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 codificantes.

- 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.

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*.

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 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.

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:

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

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 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.

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.

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.

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  $\mu$ 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 de tres individuos.

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 de defensa humores y celulares del sistema inmunitario en la inmunoterapia contra el cáncer.

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 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).

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 presentación cruzada en la bibliografía.

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-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 consiste en proveer composiciones de péptidos que contengan péptidos de unión a complejos MHC de cualquiera de las clases.

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 linfóide 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.

La presente invención proporciona péptidos que son útiles para el tratamiento de cánceres/tumores, preferentemente la LLC, que sobrepresentan 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.

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.

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 acomplejados 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.

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).

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  $-NH_2$  neutro) haciéndola reaccionar con un ácido adecuado. 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-toluensulfónico, ácido salicílico y similares, como ácidos inorgánicos, como por ejemplo 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.

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).

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 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 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 que se une específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humano (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 humano (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 quimérico.

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. 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.; Denker G, et al. Selective targeting of melanoma and 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.

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 una 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 Boulter 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.

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 juxtapone 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).

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.

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.

- 15 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 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 una 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 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 inmunoelectrotransferencia (*Western blot*). Después de la caracterización *in vitro* inicial, los anticuerpos destinados a uso terapéutico o diagnóstico *in vivo* se analizan con métodos de ensayo clínico conocidos.

- 40 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 «quiméricos» 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')<sub>2</sub> y un fragmento pFc'.

- 15 Los fragmentos de anticuerpo, estén unidos a otras secuencias o no, también pueden incluir inserciones, deleciones, 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 biolongsitud, 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 quiméricas, cadenas de inmunoglobulina o fragmentos quiméricos 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
- 30 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.

- 40 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 quiméricos (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.

- 50 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 deleción homocigota del gen de la región de unión de la cadena pesada del anticuerpo en ratones quiméricos 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.

- 55 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 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.

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 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.

Los anticuerpos también se pueden utilizar para ensayos diagnósticos *in vivo*. En general, el anticuerpo se marca con un radionucleótido (como <sup>111</sup>In, <sup>99</sup>Tc, <sup>14</sup>C, <sup>131</sup>I, <sup>3</sup>H, <sup>32</sup>P o <sup>35</sup>S) de modo que el tumor puede ser localizado con inmunogammagrafía.

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; radioscopia, tomografía computarizada 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.

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.

Los péptidos de la invención tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humana (MHC) de clase I.

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.

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).

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 epítomos 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 epítomo real. Se prefiere que los residuos que flanquean el epítomo de interés sean residuos que no afecten sustancialmente a la digestión proteolítica necesaria para exponer el epítomo durante el procesamiento.

En consecuencia, la presente invención también proporciona péptidos de epítomos 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 humano (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 "Ii") 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 pseudopéptidos que contengan cambios en la estructura principal, pero no en la orientación de las cadenas laterales. Meziere y cols. (1997) demuestran que estos pseudopéptidos 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: -CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -COCH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>SO-. La patente de Estados Unidos 4.897.445 proporciona un método para la síntesis en fase sólida de enlaces no peptídicos (-CH<sub>2</sub>-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 NaCNBH<sub>3</sub>.

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-butiloxycarbonilo pueden añadirse a los extremos amino de los péptidos. De manera similar, se puede colocar un grupo acetilo o un grupo 9-fluorenilmetoxi-carbonilo en los extremos amino de los péptidos. Asimismo, p. ej. el grupo hidrofóbico t-butiloxycarbonilo, 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-poliámida, 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-fluorenilmetiloxycarbonilo (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 butiloxycarbonílicos (en la lisina y la histidina), derivados tritilados (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'-dimetoxibenzhidrido para proteger los grupos funcionales amido de la cadena lateral. El soporte en fase sólida se basa en un polímero de polidimetil-acrilamida constituido por los tres monómeros dimetilacrilamida (monómero estructural), bisacriloletilendiamina (entrelazante) y acrilolsarcosina 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 anhidridos 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 trinitrobenzenosulfónico 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 acetonitrilo/agua.

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, 45 4.766.075 y 4.810.648.

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 55 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 (Yip) 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 procarionta o eucariota. Las células bacterianas pueden ser las células hospedadoras procariontas 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 consume con métodos consabidos que normalmente dependen del tipo de vector utilizado. En lo referente a la transformación de células hospedadoras procariontas, 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 preparadopara 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 epítipo de MHC de clase I, los linfocitos T serán CTL CD8-positivos.

Si una célula presentadora de antígeno es transfectada para expresar un epítipo 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 uniéndosele. 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



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 epítomos de MHC de clase I que estimulan a los CTL CD8, el compañero de fusión o las secciones de una molécula híbrida adecuada proporcionan epítomos que estimulan a los linfocitos T CD4-positivos. Los epítomos estimuladores de los CD4 y CD8 son bien conocidos en la técnica e incluyen los identificados en la presente invención.

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.

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.

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).

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 adeno-asociados 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 epítipo que estimule los linfocitos T para el respectivo CDR opuesto tal y como se ha indicado antes.

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<sub>H</sub>) 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 poli(láctido co-glicólido) [PLG], 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 Ribí, 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 las 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 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).

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 humores 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 redundará en una mayor activación de los linfocitos  $T_H1$  y una generación más potente de linfocitos T citotóxicos (CTL), incluso sin la ayuda de 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 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. 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), 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 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.

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 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.

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 composición tal se puede usar una amplia lista de excipientes, como por ejemplo, los tomados de A. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>rd</sup> 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 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 linfocítica crónica (LLC) y otras neoplasias malignas hematológicas.

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

- (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.

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.

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.

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).

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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
- 10 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.
- 15 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
- 20 donantes sanos:
  1. Se identificaron con espectrometría de masas los ligandos HLA del material canceroso.
  2. Se sometieron a un análisis hologenómico 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 mupeptídica.
  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 mupeptídicos 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 antigénicos 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.
- 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
- 50 tumor del paciente y, si es posible, que presenten una potente inmunogenicidad *in vitro* si se prueban con los PBMC del paciente.
- 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
- 55

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<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> comparada con linfocitos B autólogos CD5<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> (n=7) comparada con linfocitos B autólogos CD5<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>. 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- $\gamma$ . 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 epítomos del virus de Epstein-Barr (EBV) que contenía 4 péptidos reconocidos con frecuencia (...) y como control negativo el péptido A\*03 GAG<sub>18-26</sub> 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 epítomos del EBV y como control negativo el péptido A\*03 GAG<sub>18-26</sub> 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 epítomos del EBV y como control negativo el péptido A\*03 GAG<sub>18-26</sub> 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- $\gamma$ . 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- $\gamma$ . 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 FLNA<sub>1669-1683</sub>. (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 FLNA<sub>1669-1683</sub>. (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  $\geq 20\%$  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/m<sup>2</sup> / 90 mg/m<sup>2</sup>). 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 epítomos del EBV se empleó como control positivo, y los péptidos del VIH XX<sub>xx-xx</sub> A\*02 y XX<sub>xx-xx</sub> 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 tetrámeros de LiTAP HLA-A\*03 específicos de linfocitos T de un paciente con LLC. (a) Tinción intracelular del IFN- $\gamma$  y del TNF- $\alpha$  de P<sub>A\*03</sub><sup>3</sup> (DMXL1<sub>1271-1279</sub> 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 GAG<sub>18-26</sub> del VIH. (b) Tinción con tetrámeros de linfocitos T CD8<sup>+</sup> de un paciente con LLC con tetrámeros P<sub>A\*03</sub><sup>3</sup> (DMXL1<sub>1271-1279</sub> SSSGLHPPK (SEQ ID N.º 77)). Como control se muestra la tinción con tetrámeros con el P<sub>A\*02</sub><sup>1</sup> (ABCA6<sub>1270-1278</sub> 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<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> se cuantificó con citometría de flujo, antes y después del tratamiento. Los datos se expresan en forma de media  $\pm$  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 mononucleares de sangre periférica, 2 x ovario, 6 x páncreas, 1 x peritoneo, 3 x hipófisis, 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.

## 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. 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<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>. La expresión de HLA en la superficie se analizó con el ensayo de citometría de flujo cuantitativa QIFIKIT<sup>®</sup> (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 inmutafinidad tal y como se ha descrito 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 sefarsa 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-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 RSLCnano, 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 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](http://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 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  $q \leq 0,05$  (FDR al 5%). Las coincidencias entre péptido y espectro (PSM) con  $q \leq 0,05$  se filtraron siguiendo parámetros 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  $\geq 100$  ligandos únicos de HLA de clase II por muestra. La anotación de HLA se efectuó con SYFPEITHI ([www.syfpeithi.de](http://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**

- 5 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.

- 10 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 cromatogramas 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),  $\beta$ -mercaptoetanol 100 mM (Roth, Karlsruhe, Alemania) y penicilina/estreptomina al 1% (GE). Para la estimulación de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> se descongelaron PBMC y se expusieron a pulsos de 1  $\mu$ g/ml por péptido. Las PBMC expuestas a los péptidos ( $5-6 \times 10^6$  células/ml) se cultivaron a 37°C y con CO<sub>2</sub> 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<sup>+</sup>, el cultivo fue el mismo descrito para los linfocitos T CD8<sup>+</sup> pero con dos modificaciones: la pulsación se llevó a cabo con 10  $\mu$ g/ml de péptido de HLA de clase II y no se añadieron ni IL-4 ni IL-7.

#### **Ensayo ELISPOT con IFN- $\gamma$**

- 35 Los ensayos ELISPOT con IFN- $\gamma$  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- $\gamma$  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.  $5 \times 10^5$  células/pocillo de PBMC preestimuladas se pulsaron con péptido 1  $\mu$ g/ml (HLA de clase I) o 2,5  $\mu$ 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- $\gamma$ y TNF- $\alpha$**

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

- 45 La frecuencia de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> en comparación con linfocitos B CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> 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 ~29.000-100.500 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.

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**

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:

La exclusividad para la LLC 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  $\geq 20\%$  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 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.

#### **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 (FMOD<sub>324-333</sub>, 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**

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- $\gamma$  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- $\gamma$  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 módica en el caso de PA\*03<sup>3</sup> (DMXL1<sub>1271-1279</sub> SSSGLHPPK) mediante la tinción con tetrámeros de linfocitos T CD8<sup>+</sup> y la tinción de citocinas intracelulares del IFN- $\gamma$  y del TNF- $\alpha$  (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- $\gamma$  en ninguno de los pacientes con LLC analizados (0/7 A\*03 (Fig. 3d), 0/10 A\*02<sup>+</sup> 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 requisito 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 epítomos de linfocitos T CD4<sup>+</sup> para el diseño de vacunas sinérgicas**

- Dadas las importantes funciones directas e indirectas que desempeñan los linfocitos T CD4<sup>+</sup> en la respuesta inmunitaria contra el cáncer, el diseño óptimo de la vacuna exige la inclusión de otros epítomos 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- $\gamma$  revelaron una secreción significativa de IFN- $\gamma$  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  $\geq 20\%$  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-DMA<sub>206-214</sub>, 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 epítomos 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 (R<sub>0h</sub>, R<sub>24h</sub>) y en un paciente que estaba recibiendo alemtuzumab (A<sub>0h</sub>, A<sub>72h</sub>, A<sub>7d</sub>, 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 ( $Rt_{0h}=50.500$ ,  $Rt_{24h}=48.000$ ;  $At_{0h}=42.500$ ,  $At_{7d}=61.500$ ) y HLA de clase II ( $Rt_{0h}=36.500$ ,  $Rt_{24h}=27.500$ ;  $At_{0h}=47.000$ ,  $At_{7d}=55.500$ ) 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  $\geq 2$  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. Después 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  $\mu g/ml$  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  $\mu g/ml$  durante 1 h a 37°C, se lavaron de nuevo y se revelaron con solución de TMB que se detuvo con  $NH_4SO_4$ . 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 aidez 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	SENAFYLSL	++++

**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. 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 epítomos de linfocitos T contra los cuales existen linfocitos T precursores CD8+ en humanos.

**Sensibilización *in vitro* de linfocitos T CD8+**

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.

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 / estreptomycin 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).

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.

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-hidroxysuccinimidobiotina 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.).

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.

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 1x10<sup>6</sup> linfocitos T CD8+ con 2x10<sup>5</sup> 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).

**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****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 criogenizadas 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, sefarsa 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 nanoAcquity 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 tándem 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.Comm. **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 linfoide 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

<210> 2

25 <211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

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

<210> 3

30 <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> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 5	
		Arg His Ser Asn Val Asn Leu Thr Ile
		1 5
	<210> 6	
	<211> 9	
	<212> PRT	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 6	
		His Pro Asp Asn Val Lys Leu Phe Leu
		1 5
	<210> 7	
	<211> 9	
	<212> PRT	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 7	
		Ile Ser Asp Thr Gly Glu Leu Lys Leu
		1 5
	<210> 8	
	<211> 10	
	<212> PRT	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 8	
		Lys Val Asn Gly Lys Leu Val Ala Leu Lys
		1 5 10
	<210> 9	
	<211> 9	
	<212> PRT	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 9	
		Asn Arg Leu Ser Ala Gln Ala Ala Leu
		1 5
30		
	<210> 10	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 10	
		Thr Pro Phe Thr Ala Ile Arg Glu Ala
		1 5
	<210> 11	
	<211> 9	
	<212> PRT	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 11	



# ES 2 802 155 T3

		Phe Gly Leu Ala Arg Ala Lys Ser Val
		1 5
5		<210> 12 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 12
		Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg
		1 5
10		<210> 13 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 13
		Ala Ala Ala Asn Ile Ile Arg Thr Leu
		1 5
15		<210> 14 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 14
		Gly Arg Phe Lys Asn Leu Arg Glu Ala Leu
		1 5 10
20		<210> 15 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 15
		Met Ser Pro Phe Ser Lys Ala Thr Leu
		1 5
25		<210> 16 <211> 11 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 16
		Gln Glu Asp Pro Gly Asp Asn Gln Ile Thr Leu
		1 5 10
30		<210> 17 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 17
		Ser Pro Phe Ser Lys Ala Thr Leu
		1 5
35		<210> 18 <211> 8

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 18	
		Asp Ala Leu Leu Lys Arg Thr Met
		1 5
5	<210> 19	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 19	
		Gly Glu Asp Val Arg Ser Ala Leu Leu
		1 5
10	<210> 20	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 20	
		Lys Phe Ala Glu Glu Phe Tyr Ser Phe
		1 5
	<210> 21	
	<211> 9	
	<212> PRT	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 21	
		Tyr Gly Tyr Asp Asn Val Lys Glu Tyr
		1 5
	<210> 22	
	<211> 10	
25	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 22	
		Leu Glu Val Glu Glu Arg Thr Lys Pro Val
		1 5 10
	<210> 23	
	<211> 11	
	<212> PRT	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 23	
		Arg Asp Ser Pro Ile Asn Ala Asn Leu Arg Tyr
		1 5 10
35	<210> 24	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 24	

# ES 2 802 155 T3

		Arg Pro Phe Val Ile Val Thr Ala
		1 5
5	<210> 25 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 25	
		Arg Pro Ile Ile Asn Thr Pro Met Val
		1 5
10	<210> 26 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 26	
		Ser Pro Thr Ser Ser Arg Thr Ser Ser Leu
		1 5 10
15	<210> 27 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 27	
		Ala Thr Ser Ala Pro Leu Val Ser Arg
		1 5
20	<210> 28 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 28	
		Ala Glu Leu Arg Ser Thr Ala Ser Leu Leu
		1 5 10
25	<210> 29 <211> 11 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 29	
		Ala Pro Ala Ser Ser His Glu Arg Ala Ser Met
		1 5 10
30	<210> 30 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 30	
		Ala Ser Arg Gln Ala Pro Pro His Ile
		1 5
35		

<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  
 <212> PRT  
 15 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 33  
                   Gly Glu Phe Thr Ser Ala Arg Ala Val  
                   1                  5  
  
 <210> 34  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 34  
                   Gly Gln Ser Thr Pro Arg Leu Phe Ser Ile  
                   1                  5                  10  
  
 <210> 35  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 25 <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  
  
 <210> 37  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 40 <213> *Homo sapiens*

# ES 2 802 155 T3

	<400> 37		Arg Gln Ala Pro Pro His Ile Glu Leu
		1	5
5	<210> 38 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 38		Ser Glu Ala Ala Glu Leu Arg Ser Thr Ala
		1	5 10
10	<210> 39 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 39		Ala Ala Val Arg Ile Gly Ser Val Leu
		1	5
15	<210> 40 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 40		Glu Arg Ala Gly Val Val Arg Glu Leu
20		1	5
	<210> 41 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 41		Gly Ala Ala Val Arg Ile Gly Ser Val Leu
		1	5 10
30	<210> 42 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 42		Lys Leu Tyr Glu Leu His Val Phe Thr Phe
		1	5 10
35	<210> 43 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 43		Leu Tyr Glu Leu His Val Phe Thr Phe
		1	5
40	<210> 44 <211> 9		

# ES 2 802 155 T3

	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 44		
		Tyr Leu Asn Lys Glu Ile Glu Glu Ala	
		1 5	
5	<210> 45		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 45		
		Asp Glu Leu Pro Lys Phe His Gln Tyr	
10		1 5	
	<210> 46		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 46		
		Asp Val Thr Gly Gln Phe Pro Ser Ser Phe	
		1 5 10	
	<210> 47		
	<211> 9		
	<212> PRT		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 47		
		Glu His Ser Arg Val Leu Gln Gln Leu	
		1 5	
	<210> 48		
	<211> 8		
25	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 48		
		Ile Lys Val Ser Lys Gln Leu Leu	
		1 5	
	<210> 49		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 49		
		Lys Pro Arg Gln Ser Ser Pro Gln Leu	
		1 5	
	<210> 50		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 50		

# ES 2 802 155 T3

		Lys Gln Leu Leu Ala Ala Leu Glu Ile
		1 5
5	<210> 51 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 51	
		Arg Arg Lys Asp Leu Val Leu Lys Tyr
		1 5
10	<210> 52 <211> 11 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 52	
		Arg Thr Arg Asp Tyr Ala Ser Leu Pro Pro Lys
		1 5 10
15	<210> 53 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 53	
		Ala Pro Gly Ser Val Leu Pro Arg Ala Leu
		1 5 10
20	<210> 54 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 54	
		Asp Ile Lys Glu His Pro Leu Leu
		1 5
25	<210> 55 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 55	
		Asp Ser Ala Gly Pro Gln Asp Ala Arg
		1 5
30	<210> 56 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 56	
		Phe Gln Tyr Ala Lys Glu Ser Tyr Ile
		1 5
35	<210> 57	

# ES 2 802 155 T3

	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 57	
5		Lys Val Leu Ser Trp Pro Phe Leu Met 1 5
	<210> 58	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 58	Leu Glu Asn Asp Gln Ser Leu Ser Phe 1 5
	<210> 59	
	<211> 8	
	<212> PRT	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 59	
		Ser Pro Ser Arg Gln Pro Gln Val 1 5
	<210> 60	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 60	
		Ser Arg His Gln Ser Phe Thr Thr Lys 1 5
	<210> 61	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 61	
		Ser Ser His Asn Ala Ser Lys Thr Leu 1 5
	<210> 62	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 62	
		Glu Glu Ile Asp Thr Thr Met Arg Trp 1 5
35		
	<210> 63	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 63	



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

	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 70		
		Val Leu Leu Lys Lys Ala Val Leu	
		1 5	
5	<210> 71		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 71		
		His Leu Lys Ser Ile Pro Val Ser Leu	
10		1 5	
	<210> 72		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 72		
		Lys Val Trp Tyr Asn Val Glu Asn Trp	
		1 5	
	<210> 73		
	<211> 9		
	<212> PRT		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 73		
		Leu Pro Ala Tyr Arg Ala Gln Leu Leu	
		1 5	
	<210> 74		
	<211> 9		
	<212> PRT		
25	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 74		
		Leu Ser Glu Gln Thr Ser Val Pro Leu	
		1 5	
	<210> 75		
	<211> 9		
	<212> PRT		
30	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 75		
		Ser Leu Asn Gln Trp Leu Val Ser Phe	
		1 5	
35	<210> 76		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 76		

# ES 2 802 155 T3

		Ser Met Thr Ser Leu Ala Gln Lys Ile
		1 5
5	<210> 77	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 77	
		Ser Ser Ser Gly Leu His Pro Pro Lys
		1 5
10	<210> 78	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 78	
		Asp Leu Asp Val Lys Lys Met Pro Leu
		1 5
15	<210> 79	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 79	
		Phe Tyr Thr Val Ile Pro His Asn Phe
		1 5
20	<210> 80	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 80	
		His His Ile Asn Thr Asp Asn Pro Ser Leu
		1 5 10
25	<210> 81	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 81	
		Arg Val Gly Glu Val Gly Gln Ser Lys
		1 5
	<210> 82	
	<211> 11	
	<212> PRT	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 82	
		Ala Val Phe Asp Gly Ala Gln Val Thr Ser Lys
		1 5 10
	<210> 83	
	<211> 9	

	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 83		
		Ser Gln Thr Asp Leu Val Ser Arg Leu	
		1 5	
5	<210> 84		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 84		
		Val Pro Val Pro His Thr Thr Ala Leu	
		1 5	
10	<210> 85		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 85		
		Tyr Gln Val Leu Asp Val Gln Arg Tyr	
		1 5	
	<210> 86		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 86		
		Ala Pro Phe Gln Gly Asp Gln Arg Ser Leu	
		1 5 10	
	<210> 87		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 87		
		Asp Val Ala Glu Pro Tyr Lys Val Tyr	
		1 5	
	<210> 88		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 88		
		Ile Val Ser Gly Gln Pro Gly Thr Gln Lys	
		1 5 10	
35	<210> 89		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<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> <i>Homo sapiens</i> <400> 90	
		Val Glu Leu Phe Arg Thr Ala Tyr Phe
		1 5
10	<210> 91 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 91	
		Glu His Ala Asp Asp Asp Pro Ser Leu
		1 5
15	<210> 92 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 92	
		Ser Glu Glu Ser Val Lys Ser Thr Thr Leu
		1 5 10
20	<210> 93 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 93	
		Ser Pro Arg Pro Pro Leu Gly Ser Ser Leu
		1 5 10
25	<210> 94 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 94	
		Ser Pro Trp Trp Arg Ser Ser Leu
		1 5
30	<210> 95 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 95	
		Val Tyr Thr Pro Val Asp Ser Leu Val Phe
		1 5 10

	<210> 96	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 96	
		Ala Pro Leu Gln Arg Ser Gln Ser Leu
		1 5
	<210> 97	
	<211> 8	
	<212> PRT	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 97	
		Asp Glu Val His Gln Asp Thr Tyr
		1 5
	<210> 98	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 98	
		Leu Pro His Ser Ala Thr Val Thr Leu
		1 5
	<210> 99	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 99	
		Ser Glu Ala Pro Glu Ala Pro Leu Leu
		1 5
	<210> 100	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 100	
		Ser Pro Arg Ala Ser Gly Ser Gly Leu
		1 5
30		
	<210> 101	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 101	
		Val Val Gly Pro Ala Ala Glu Ala Lys
		1 5
	<210> 102	
	<211> 9	
	<212> PRT	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	

# ES 2 802 155 T3

	<400> 102		Phe Ser Ile Thr Lys Ser Val Glu Leu
			1 5
5	<210> 103 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 103		Gly Gln Thr Lys Asn Asp Leu Val Val
			1 5
10	<210> 104 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 104		Leu Ser Gln Glu Val Cys Arg Asp
			1 5
15	<210> 105 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 105		Arg Asp Ile Gln Ser Pro Glu Gln Ile
20			1 5
	<210> 106 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 106		Arg Glu Asp Asn Ser Ser Asn Ser Leu
			1 5
30	<210> 107 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 107		Thr Glu His Gln Glu Pro Gly Leu
			1 5
35	<210> 108 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 108		

# ES 2 802 155 T3

		Thr Lys Asn Asp Leu Val Val Ser Leu
		1 5
5	<210> 109	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 109	
		Ala Glu Glu Ala Gly Gly Thr Arg Leu
		1 5
10	<210> 110	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 110	
		Glu Asn Val Asn Lys Lys Asp Tyr
		1 5
15	<210> 111	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 111	
		Gly Leu Asp Pro Asn Lys Pro Pro Glu Leu
		1 5 10
20	<210> 112	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 112	
		Arg Pro Ala Gly Glu Pro Tyr Asn Arg Lys Thr Leu
25		1 5 10
	<210> 113	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 113	
		Ser Ala Ser Val Gln Arg Ala Asp Thr Ser Leu
		1 5 10
	<210> 114	
	<211> 9	
	<212> PRT	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<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  
 <212> PRT  
 15 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 117  
                   Gln Leu Phe Ser Tyr Ala Ile Leu Gly Phe  
                   1                                  5                                  10  
  
 <210> 118  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 118  
                   Asp Glu His Leu Leu Ile Gln His Tyr  
                   1                                  5  
  
 <210> 119  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 25 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 119  
                   Lys Gln Val Ala Ser Ser Thr Gly Phe  
                   1                                  5  
  
 <210> 120  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <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

# ES 2 802 155 T3

		Arg Gln Leu Gly Glu Val Ala Ser Phe
		1 5
5	<210> 122	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 122	
		Thr Glu Ala Glu Thr Thr Ala Asn Val Leu
		1 5 10
10	<210> 123	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 123	
		Gly Tyr Leu Pro Val Gln Thr Val Leu
		1 5
15	<210> 124	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 124	
		Gly Gln Lys Glu Ala Leu Leu Lys Tyr
		1 5
20	<210> 125	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 125	
		Lys Pro Ser Glu Glu Arg Lys Thr Ile
		1 5
25	<210> 126	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 126	
		Lys Gln Thr Pro Lys Val Leu Val Val
		1 5
35	<210> 127	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 127	
		Ser Val Ile Gln His Val Gln Ser Phe
		1 5
	<210> 128	

# ES 2 802 155 T3

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

5 Thr Pro Ile Glu Arg Ile Pro Tyr Leu  
 1 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  
 <213> *Homo sapiens*  
 15 <400> 130

Glu Val Lys Glu Glu Ile Pro Leu Val  
 1 5

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

Lys Pro Thr Ser Ala Arg Ser Gly Leu  
 1 5

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

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

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

Ser Glu Ile Lys Thr Ser Ile Glu Val  
 1 5

35 <210> 134  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

# ES 2 802 155 T3

	<400> 134		Ser Val Lys Pro Thr Ser Ala Thr Lys
		1	5
5	<210> 135 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 135		
		Tyr Pro Asn Lys Gly Val Gly Gln Ala	
		1	5
10	<210> 136 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 136		
		Ile Ser Met Lys Ile Leu Asn Ser Leu	
		1	5
15	<210> 137 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 137		
		Lys Thr Ile Ala Phe Leu Leu Pro Met Phe	
		1	5 10
20	<210> 138 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 138		
		Arg Asp Ser Ile Ile Asn Asp Phe	
		1	5
30	<210> 139 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 139		
		Ser Val Lys Gly Gly Gly Gly Asn Glu Lys	
		1	5 10
35	<210> 140 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 140		
		Gly Ile Ala Lys Thr Gly Ser Gly Lys	
		1	5

ES 2 802 155 T3

[illegible]

# ES 2 802 155 T3

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

# ES 2 802 155 T3

	<p>&lt;210&gt; 154            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p>
5	<p>&lt;400&gt; 154</p> <p style="text-align: center;">Glu Ile Phe Gln Asn Glu Val Ala Arg            1 5</p>
10	<p>&lt;210&gt; 155            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 155</p> <p style="text-align: center;">Lys Asp Val Leu Ile Pro Gly Lys Leu            1 5</p>
15	<p>&lt;210&gt; 156            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 156</p> <p style="text-align: center;">Val Pro Leu Val Arg Glu Ile Thr Phe            1 5</p>
20	<p>&lt;210&gt; 157            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 157</p> <p style="text-align: center;">Asp Pro Asn Pro Asn Phe Glu Lys Phe            1 5</p>
25	<p>&lt;210&gt; 158            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 158</p> <p style="text-align: center;">Ile Gln Ala Pro Leu Ser Trp Glu Leu            1 5</p>
30	<p>&lt;210&gt; 159            &lt;211&gt; 10            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 159</p> <p style="text-align: center;">Val Ile Tyr Asn Glu Gln Met Ala Ser Lys            1 5 10</p>
35	
40	<p>&lt;210&gt; 160            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 160</p>

		Val Leu Arg Pro Gly Gly Ala Phe Tyr
		1 5
5	<210> 161	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 161	
		Glu Asp Pro Asp Gln Asp Ile Leu Ile
		1 5
10	<210> 162	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 162	
		His Gly Asn Leu Arg Glu Leu Ala Leu
		1 5
15	<210> 163	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 163	
		Lys Leu Tyr Pro Thr Leu Val Ile Arg
		1 5
20	<210> 164	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 164	
		Ser Glu Glu Thr Phe Arg Phe Glu Leu
		1 5
25	<210> 165	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 165	
		Glu Leu Asn Lys Leu Leu Glu Glu Ile
		1 5
	<210> 166	
	<211> 9	
	<212> PRT	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 166	
		Ile Pro Phe Ser Asn Pro Arg Val Leu
		1 5
	<210> 167	



# ES 2 802 155 T3

<211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 167  
 5                    Leu Leu Asp Glu Gly Ala Lys Leu Leu Tyr  
                      1                    5                    10  
 <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  
 <213> *Homo sapiens*  
 15                   <400> 169  
                      Ala Glu Leu Glu Arg Gln Ala Val Leu  
                      1                    5  
 <210> 170  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 20                   <400> 170  
                      Gly Arg Val Pro Gly Pro Leu Ser Leu  
                      1                    5  
 <210> 171  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 25                   <400> 171  
                      Ser Asp Leu Ala Arg Leu Ile Leu Leu  
                      1                    5  
 <210> 172  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 30                   <400> 172  
                      Thr Pro Ile Arg Glu Gln His Val Leu  
                      1                    5  
 <210> 173  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 35                   <400> 173  
 40                   <400> 173

# ES 2 802 155 T3

		Ala Pro Arg Lys Gly Asn Thr Leu
		1 5
5	<210> 174 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 174	
		Glu Glu Glu Glu Ala Leu Gln Lys Lys Phe
		1 5 10
10	<210> 175 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 175	
		Lys Glu Asn Leu Val Asp Gly Phe
		1 5
15	<210> 176 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 176	
		Val Tyr Lys Glu Asn Leu Val Asp Gly Phe
		1 5 10
20	<210> 177 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 177	
		Thr Leu Leu Val Val Val Pro Lys Leu
		1 5
25	<210> 178 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 178	
		His Glu Ile Asp Arg Tyr Thr Ala Ile
		1 5
30	<210> 179 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 179	
		Val Phe Thr Leu Lys Pro Leu Glu Phe
		1 5
35	<210> 180	

# ES 2 802 155 T3

	<211> 8		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 180		
5		Tyr Trp Val Pro Arg Asn Ala Leu	
		1 5	
	<210> 181		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 181		
		Ile Gly Val Glu His Val Val Val Tyr	
		1 5	
	<210> 182		
	<211> 8		
	<212> PRT		
15	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 182		
		Arg Asp Lys Pro His Val Asn Val	
		1 5	
	<210> 183		
	<211> 9		
	<212> PRT		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 183		
		Ala Asp Val Leu Lys Val Glu Val Phe	
		1 5	
	<210> 184		
	<211> 8		
	<212> PRT		
25	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 184		
		Ile Pro Val Val His Ala Ser Ile	
		1 5	
	<210> 185		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 185		
		Arg Asp Ser Leu Ile Asp Ser Leu Thr	
		1 5	
35			
	<210> 186		
	<211> 11		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 186		

# ES 2 802 155 T3

	Thr Val Ala Asp Gln Val Leu Val Gly Ser Tyr
	1 5 10
5	<210> 187 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 187
	Ala Ala Asp Thr Glu Arg Leu Ala Leu
	1 5
10	<210> 188 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 188
	Asp Met Lys Ala Lys Val Ala Ser Leu
	1 5
15	<210> 189 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 189
	His Val Leu Glu Glu Val Gln Gln Val
	1 5
20	<210> 190 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 190
	Lys Glu Ala Ala Asp Thr Glu Arg Leu
25	1 5
	<210> 191 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>
30	<400> 191
	Arg Ile Ser Glu Val Leu Gln Lys Leu
	1 5
	<210> 192 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>
35	<400> 192
	Thr Glu Val Arg Glu Leu Val Ser Leu
	1 5
	<210> 193 <211> 10

ES 2 802 155 T3

[illegible]

# 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  
 <211> 10  
 20 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 203  
  
 Gly Pro Arg Pro Ile Thr Gln Ser Glu Leu  
 1 5 10  
  
 <210> 204  
 <211> 9  
 25 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 204  
  
 Lys Pro Glu Pro Val Asp Lys Val Ala  
 1 5  
  
 <210> 205  
 <211> 9  
 30 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 205  
  
 Thr Pro Ser Ser Arg Pro Ala Ser Leu  
 1 5  
  
 <210> 206  
 <211> 9  
 40 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

# ES 2 802 155 T3

<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

<210> 209  
15 <211> 11  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 209

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

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

<400> 210

Ser Ile Lys Glu Lys Ser Ser Leu  
1 5

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

<400> 211

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

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

<400> 212

Gly Arg Leu Asn Ser Val Asn Asn Arg  
1 5

	<p>&lt;210&gt; 213            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p>
5	<p>&lt;400&gt; 213</p> <p>Ser Ile Leu Glu Asp Pro Pro Ser Ile            1 5</p>
10	<p>&lt;210&gt; 214            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 214</p> <p>Thr Pro Arg Thr Asn Asn Ile Glu Leu            1 5</p>
15	<p>&lt;210&gt; 215            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 215</p> <p>Asp Ala Met Lys Arg Val Glu Glu Ile            1 5</p>
20	<p>&lt;210&gt; 216            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 216</p> <p>Asp Ile Lys Glu Val Lys Gln Asn Ile</p> <p>1 5</p>
25	<p>&lt;210&gt; 217            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 217</p> <p>Gly Pro Ile Tyr Pro Gly His Gly Met            1 5</p>
30	<p>&lt;210&gt; 218            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 218</p> <p>Gly Asp Tyr Gly Arg Ala Phe Asn Leu            1 5</p>
35	<p>&lt;210&gt; 219            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT</p>



# 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  
 25  
 <210> 223  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <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> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 226	Ala Ala Ala Lys Pro Val Ala Thr Lys 1 5
	<210> 227 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 227	Ala Thr Tyr His Gly Ser Phe Ser Thr Lys 1 5 10
	<210> 228 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 228	Phe Met Tyr Asp Arg Pro Leu Arg Leu 1 5
	<210> 229 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 229	Phe Arg Val Gly Asn Val Gln Glu Leu 1 5
	<210> 230 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 230	Gly Val Ala Pro Phe Thr Ile Ala Arg 1 5
	<210> 231 <211> 11 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 231	Lys Met Lys Pro Leu Asp Gly Ser Ala Leu Tyr 1 5 10
	<210> 232 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 232	
	<210> 232 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 232	

		Lys Pro Ala Pro Ala Lys Pro Val Ala
		1 5
5	<210> 233	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 233	
		Lys Pro Val Ala Ala Lys Pro Ala Ala
		1 5
10	<210> 234	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 234	
		Lys Gln Phe Gly Val Ala Pro Phe Thr Ile
		1 5 10
15	<210> 235	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 235	
		Gln Glu Glu Leu Val Lys Ile Ser Leu
		1 5
20	<210> 236	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 236	
25		Arg Gln Leu Gly Thr Val Gln Gln Val Ile
		1 5 10
	<210> 237	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 237	
		Arg Gln Leu Ile Asn Ala Leu Gln Ile
		1 5
	<210> 238	
	<211> 12	
	<212> PRT	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<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> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 239	
		Ser Glu Asn Ala Phe Tyr Leu Ser Pro
		1 5
5	<210> 240	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 240	
		Ser Gln Ala Pro Val Leu Asp Ala Ile
		1 5
10	<210> 241	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 241	
		Ser Thr Arg Tyr Pro Pro Pro Ala Val
15		1 5
	<210> 242	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 242	
		Thr Glu Asp Thr Leu Lys Val Tyr Leu
		1 5
	<210> 243	
	<211> 9	
	<212> PRT	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 243	
		Val Ala Ala Lys Pro Val Ala Thr Lys
		1 5
	<210> 244	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 244	
		Val Gln Arg Val Val Glu Ser Leu
		1 5
	<210> 245	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 245	
		Val Arg Asn Pro Ser Val Val Val Lys
		1 5

ES 2 802 155 T3

[illegible]

# ES 2 802 155 T3

	Ala Arg Ile Ser Asn Val Glu Phe Tyr
	1 5
5	<210> 253 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 253
	Ala Val Phe Ile Gly Asn Gln Gln Phe
	1 5
10	<210> 254 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 254
	Asp Ile Glu Leu Gln Ala Glu Asn Ile
	1 5
15	<210> 255 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 255
	Asp Ser Tyr Thr Val Arg Val Ser Val
	1 5
20	<210> 256 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 256
	Asp Val Lys Ile Phe Val Asn Thr Ile
	1 5
25	<210> 257 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 257
30	Glu Ile Ile Pro Lys Tyr Gly Ser Ile 1 5
	<210> 258 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 258
35	Glu Gln Ser Lys Ile Phe Ile His Arg 1 5
	<210> 259

# ES 2 802 155 T3

	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 259	
5		Phe Val Asp Val Gly Leu Tyr Gln Tyr 1 5
	<210> 260	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 260	
		Gly His Thr Ser Thr Ile Ser Thr Leu 1 5
	<210> 261	
	<211> 9	
	<212> PRT	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 261	
		Gly Arg Ile Glu Tyr Val Glu Val Phe 1 5
	<210> 262	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 262	
		Gly Thr Ser Ile Ile Pro Phe Gln Lys 1 5
	<210> 263	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 263	
		His Pro Phe Leu Arg Gly Ile Gly Tyr 1 5
	<210> 264	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 264	
		Ile Pro Val Glu Ile His Thr Ala 1 5
35		
	<210> 265	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<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> <i>Homo sapiens</i>  <400> 266	
		Leu Pro Glu Asp Lys Val Arg Ile Ala Tyr
		1 5 10
10	<210> 267 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 267	
		Leu Pro Phe Ser Glu Gly Leu Thr Val
		1 5
15	<210> 268 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 268	
		Leu Pro Trp Ala Asn Lys Val Thr Ile
		1 5
20	<210> 269 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 269	
		Pro Trp Ala Asn Lys Val Thr Ile
		1 5
25	<210> 270 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 270	
		Gln Ala Tyr Asn Arg Ala Val Thr Ile
		1 5
30	<210> 271 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 271	
		Arg Ser Phe Pro Gln Lys Met Ala Tyr
		1 5
35	<210> 272 <211> 9 <212> PRT	
40		



	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 272	
		Arg Tyr Pro Ile His Trp His Leu Leu
		1 5
5	<210> 273	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 273	
		Ser Pro Gln Asn Leu Arg Leu Met Leu
		1 5
10	<210> 274	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 274	
		Ser Tyr Phe Ser Ser Pro Thr Gln Arg
15		1 5
	<210> 275	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 275	
		Val Gln Ile Lys Ser Ser Leu Ile
		1 5
	<210> 276	
	<211> 9	
	<212> PRT	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 276	
		Val Tyr Ile Gly His Thr Ser Thr Ile
		1 5
	<210> 277	
	<211> 10	
	<212> PRT	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 277	
		Tyr His Val Pro Gly Thr Gly Glu Ser Tyr
		1 5 10
35	<210> 278	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 278	
		Ala Thr Asn Gly Asp Leu Ala Ser Arg
		1 5

	<210> 279	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
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> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 280	
		His Val Ser Ser Thr Ser Ser Ser Phe
		1 5
	<210> 281	
	<211> 9	
	<212> PRT	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 281	
		Leu Gln Ala Asp Leu Gln Asn Gly Leu
		1 5
	<210> 282	
	<211> 9	
	<212> PRT	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 282	
		Ser Glu Leu Pro Val Ser Glu Val Ala
		1 5
	<210> 283	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 283	
		Ser Gln Thr Lys Ser Val Phe Glu Ile
		1 5
30		
	<210> 284	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 284	
		Thr His Ile Phe Thr Ser Asp Gly Leu
		1 5
	<210> 285	
	<211> 9	
	<212> PRT	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	

# ES 2 802 155 T3

	<400> 285		Val Ile Tyr Phe Pro Pro Leu Gln Lys
		1	5
5	<210> 286 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 286		Tyr Pro Phe Ser Ser Glu Gln Lys Trp
		1	5
10	<210> 287 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 287		Gly Gln Tyr Phe Gly Glu Leu Ala Leu
		1	5
15	<210> 288 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 288		Arg Ile Ile Val Lys Asn Asn Ala Lys
		1	5
20	<210> 289 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 289		Arg Arg Ile Ile Val Lys Asn Asn Ala Lys
		1	5 10
30	<210> 290 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 290		Ser Phe Gly Glu Leu Ala Leu Met Tyr
		1	5
35	<210> 291 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<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  
 <212> PRT  
 15 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 294  
 Leu Pro Phe Leu Lys Ser Leu Glu Phe  
 1 5  
 <210> 295  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 295  
 Arg Leu Lys Val Val Asp Val Ile Gly Thr Lys  
 1 5 10  
 <210> 296  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 25 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 296  
 Thr Pro Arg Ala Ala Thr Ile Thr Ala  
 1 5  
 <210> 297  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <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

# ES 2 802 155 T3

		Val Pro Tyr Pro Val Thr Thr Thr Val
		1 5
5	<210> 299	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 299	
		Ala Ser Phe Pro Pro Phe Val Glu Lys
		1 5
10	<210> 300	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 300	
		Ala Phe Ile His Ile Ser Thr Ala Tyr
		1 5
15	<210> 301	
	<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
		1 5
25	<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> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 305	
5		Gly Pro Pro Ala His Lys Pro Arg 1 5
	<210> 306	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 306	
		Arg Val Tyr Asp Val Leu Val Leu Lys 1 5
	<210> 307	
	<211> 9	
	<212> PRT	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 307	
		Leu Pro Arg Pro Gln Gly Ile Thr Val 1 5
	<210> 308	
	<211> 9	
20	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 308	
		Val Leu Tyr Val Gly Ser Lys Thr Lys 1 5
	<210> 309	
	<211> 9	
25	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 309	
		Lys Thr Lys Glu Gln Val Thr Asn Val 1 5
	<210> 310	
	<211> 10	
30	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 310	
		Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr 1 5 10
35		
	<210> 311	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 311	

# ES 2 802 155 T3

		Ala Glu Lys Thr Lys Gln Gly Val Ala
		1 5
5	<210> 312 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 312	
		Asp Ile Ala Asp Phe Phe Thr Thr Arg
		1 5
10	<210> 313 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 313	
		His Ser Tyr Leu Gln Arg Gln Ser Val
		1 5
15	<210> 314 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 314	
		Lys Glu Val Thr Leu Ile Glu Glu Leu
		1 5
20	<210> 315 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 315	
		Arg Glu Asp Gly Pro Gly Val Ala Leu
		1 5
25	<210> 316 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 316	
		Arg Glu Asp Pro Leu Pro Pro Gly Leu
		1 5
30	<210> 317 <211> 11 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <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

<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

<210> 323

<211> 9

<212> PRT

30

<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> <i>Homo sapiens</i>  <400> 325
		Ala Tyr His Asn Trp Arg His Ala Phe
		1 5
10		<210> 326 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 326
		Glu Pro Leu Asn Ile Lys Asp Ala Tyr
		1 5
15		<210> 327 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 327
		Lys Ile Ala Ala Thr Ile Ile Ser Phe
		1 5
20		<210> 328 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 328
		Lys Ile Phe Leu His Ile His Gly Leu
		1 5
25		<210> 329 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 329
30		<210> 330 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 330
		Leu Glu Val Ile Leu Lys Lys Ile
		1 5
35		<210> 331 <211> 9
		Ser Glu His Pro Leu Ala Gln Leu Tyr
		1 5

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 331	
		Val Pro Ser Ala Gln Thr Leu Lys Ile
		1 5
5	<210> 332	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 332	
		Ala Glu Tyr Arg Ser Tyr Val Ala
		1 5
10	<210> 333	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 333	
		Ala Leu Ala Pro Gly Arg Gly Thr Leu Tyr
		1 5 10
	<210> 334	
	<211> 9	
	<212> PRT	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 334	
		Gly Pro Arg Gly Thr Gln Ala Ala Leu
		1 5
	<210> 335	
	<211> 9	
25	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 335	
		Ile Glu Asp Pro Gly Thr Leu His Ile
		1 5
	<210> 336	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 336	
		Ile Glu Asp Pro Gly Thr Leu His Ile Trp
		1 5 10
35	<210> 337	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 337	

# ES 2 802 155 T3

	Arg Pro Ile Pro Ile Ala Val Lys Tyr	
	1 5	
5	<210> 338 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 338	
	Val Glu Lys Leu Leu Thr Asn Trp	
	1 5	
10	<210> 339 <211> 11 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 339	
	Phe Leu Asp Pro Asp Ile Gly Gly Val Ala Val	
	1 5 10	
15	<210> 340 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 340	
	His Thr Ala Pro Pro Glu Asn Lys Thr Trp	
	1 5 10	
20	<210> 341 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 341	
	Leu Leu Asp Thr Pro Val Lys Thr Gln Tyr	
	1 5 10	
25	<210> 342 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 342	
30	Asn Ala Val Lys Asp Phe Thr Ser Phe	
	1 5	
35	<210> 343 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 343	

		Ser Gly Leu Leu Gln Ile Lys Lys Leu
		1 5
5	<210> 344 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 344	
		Tyr His Asp Lys Asn Ile Val Leu Leu
		1 5
10	<210> 345 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 345	
		Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys
		1 5
15	<210> 346 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 346	
		Ala Val Gly Leu Val Leu Pro Ala Lys
		1 5
20	<210> 347 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 347	
		Ala Val Gly Leu Val Leu Pro Ala Lys Leu
		1 5 10
25	<210> 348 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 348	
		Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys
		1 5
30	<210> 349 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 349	
		His Glu Lys Gln Asp Thr Leu Val Ala
		1 5
35	<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

<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

# ES 2 802 155 T3

		Leu Pro Phe Asn Val Lys Val Ser Val
		1 5
5		<210> 357 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 357
		Thr Leu Pro Arg Val Leu Glu Ile
		1 5
10		<210> 358 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 358
		Thr Val Asp Leu Pro Lys Ser Pro Lys
		1 5
15		<210> 359 <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
		1 5
25		<210> 361 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 361
		Asp Gly Gly Phe Val Leu Lys Val
		1 5
30		<210> 362 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 362
		Ile Val Tyr Pro Ser Gly Lys Val Tyr
		1 5
35		<210> 363

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

<400> 363

5

Lys Leu Asp Asn Gln Val Ser Lys Val  
1 5

<210> 364  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 364

10

Ser Glu Asn Val Lys Leu Phe Ser Ala  
1 5

<210> 365  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 365

15

Val Gln Lys Leu Gln Asn Ile Ile  
1 5

<210> 366  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 366

20

Phe Ser Thr Pro His Gly Leu Glu Val  
1 5

<210> 367  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 367

25

Lys Arg Phe His Gln Lys Ser Asp Met  
1 5

<210> 368  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 368

30

Lys Thr Phe Gly His Ala Val Ser Leu  
1 5

<210> 369  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 369

40

# ES 2 802 155 T3

		Ser Ser Asn Leu Ile Thr His Ser Arg
		1 5
5	<210> 370	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 370	
		Gly Val Ile Asp Gly His Ile Tyr Ala Val
		1 5 10
10	<210> 371	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 371	
		Ile Glu Pro Ala Lys Glu Thr Thr Thr Asn Val
		1 5 10
15	<210> 372	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 372	
		Asn Ala Pro Pro Ser Glu Val Leu Leu
		1 5
20	<210> 373	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<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> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 374	
		Ala Gln Ser Gln His Asn Gln Ser Leu
		1 5
35	<210> 375	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 375	
		Ala Gln Ser Arg Thr Asn Pro Gln Val
		1 5
	<210> 376	
	<211> 9	



	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 376								
		Lys	Met	His	Asp	Lys	Val	Phe	Ala Tyr
		1				5			
5	<210> 377								
	<211> 9								
	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 377								
		Thr	Ala	Lys	Ala	Pro	Leu	Ser	Thr Val
10		1				5			
	<210> 378								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
15	<400> 378								
		Ile	Pro	Thr	Arg	Thr	Val	Ala	Ile
		1				5			
	<210> 379								
	<211> 8								
	<212> PRT								
20	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 379								
		Asn	His	Asp	Arg	Lys	His	Ala	Val
		1				5			
	<210> 380								
	<211> 9								
25	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 380								
		Asn	Asn	His	Asp	Arg	Lys	His	Ala Val
		1				5			
	<210> 381								
	<211> 9								
	<212> PRT								
30	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 381								
		Thr	Pro	Gly	Gly	Thr	Arg	Ile	Ile Tyr
		1				5			
35	<210> 382								
	<211> 9								
	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 382								

# ES 2 802 155 T3

		Glu His Trp Pro Ser Pro Glu Thr Phe
		1 5
5	<210> 383	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 383	
		Glu Ile Ile Thr Asn Thr Leu Ser Phe
		1 5
10	<210> 384	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 384	
		Glu Val Arg Gly Ala Leu Met Ser Ala Phe
		1 5 10
15	<210> 385	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 385	
		Ile Pro Arg Pro Ile Leu Val Leu Leu
		1 5
20	<210> 386	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 386	
		Leu Pro Asn Lys Asn Arg Asp Glu Leu
		1 5
25	<210> 387	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 387	
		Gln Arg Ile Pro Ala Gly Ala Val Leu
		1 5
35	<210> 388	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 388	
		Ala Glu Gly Pro Ala Gly Gly Phe Met Val Val
		1 5 10
	<210> 389	

# ES 2 802 155 T3

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 389

5                   Ala Tyr Tyr Arg Asp Ala Glu Ala Tyr  
                   1                   5

<210> 390  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 10               <400> 390

                  Gln Val Asn Arg Pro Leu Thr Met Arg  
                   1                   5

<210> 391  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 15               <400> 391

                  Arg His Ser Pro Val Phe Gln Val Tyr  
                   1                   5

<210> 392  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 20               <400> 392

                  Ser Leu Pro Val Pro Asn Ser Ala Tyr  
                   1                   5

<210> 393  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 25               <400> 393

                  Thr Leu Gly Pro Pro Gly Thr Ala His Leu Tyr  
                   1                   5                   10

<210> 394  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 30               <400> 394

                  Ile Glu Pro Ala Lys Glu Thr Thr Thr Asn Val  
                   1                   5                   10

<210> 395  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 40               <400> 395

# ES 2 802 155 T3

		Asn Ala Pro Pro Ser Glu Val Leu Leu
		1 5
5	<210> 396	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 396	
		Ser Ile Glu Pro Ala Lys Glu Thr Thr Thr Asn Val
		1 5 10
10	<210> 397	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 397	
		Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg
		1 5
15	<210> 398	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 398	
		Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg
		1 5
20	<210> 399	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 399	
		Ala Val Leu Asp Lys Ala Met Lys Ala Lys
		1 5 10
25	<210> 400	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 400	
		Leu Glu Leu Ser Thr Pro Leu Lys Ile
		1 5
	<210> 401	
	<211> 9	
	<212> PRT	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 401	
		Leu Pro Leu Asn Leu Asp Thr Lys Tyr
		1 5
	<210> 402	
	<211> 9	
40	<212> PRT	

# ES 2 802 155 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 402	
		Thr Val Ile Tyr Arg Ile Gln Ala Leu
		1 5
5	<210> 403	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 403	
		Asp Ala His Ile Tyr Leu Asn His Ile
		1 5
10	<210> 404	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 404	
		Asn His Ile Glu Pro Leu Lys Ile Gln Leu
		1 5 10
15	<210> 405	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 405	
		Ala Tyr Arg Pro Ala Val His Pro Arg
		1 5
	<210> 406	
	<211> 9	
	<212> PRT	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 406	
		Leu Arg Ala Pro Leu Glu His Glu Leu
		1 5
	<210> 407	
	<211> 9	
	<212> PRT	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 407	
		Arg Leu Phe Met Val Leu Leu Leu Lys
		1 5
	<210> 408	
	<211> 9	
	<212> PRT	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 408		Arg Ser Pro Asp Val Leu Lys Asp Phe
		1	5
5	<210> 409 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 409		Glu Thr Ala Pro Gly Val His Lys Arg
		1	5
10	<210> 410 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 410		Leu Tyr His Gly Tyr Ile Tyr Thr Tyr
		1	5
15	<210> 411 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 411		Gly Gln His Val Ala Thr Gln His Phe
20		1	5
	<210> 412 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 412		Leu Asn Gly Gln Leu Pro Asn Leu
		1	5
30	<210> 413 <211> 11 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 413		Leu Pro Phe Pro Asp Glu Thr His Glu Arg Tyr
		1	5 10
35	<210> 414 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<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> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 415	
5		Val Val Phe Asp Ser Pro Arg Asn Arg 1 5
	<210> 416	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 416	Tyr Pro Leu Gly Arg Ile Leu Ile 1 5
	<210> 417	
	<211> 9	
	<212> PRT	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 417	
		Lys Glu Phe Ala Glu Phe Val Thr Ser 1 5
	<210> 418	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 418	
		Val Met Leu Asp Val Pro Ile Arg Leu 1 5
	<210> 419	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 419	
		Val Pro Met Thr Pro Leu Arg Thr Val 1 5
	<210> 420	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 420	
		Gln Ile Asp Tyr Lys Thr Leu Val Leu 1 5
35		
	<210> 421	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 421	

# ES 2 802 155 T3

		Val Glu Asp Pro Thr Ile Val Arg Ile
		1 5
5	<210> 422 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 422	
		Ile Pro Tyr Gln Asp Leu Pro His Leu
		1 5
10	<210> 423 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 423	
		Asp Thr Pro Phe Leu Thr Gly His Gly Arg
		1 5 10
15	<210> 424 <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> <400> 426	
		Lys Ala Tyr Glu Arg His Val Leu
		1 5
30	<210> 427 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 427	
		Leu Pro Ser Pro Glu Phe His Asp Tyr
		1 5
35	<210> 428 <211> 9 <212> PRT	
40		



<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 5 10

15 <210> 431  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 431

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

20 <210> 432  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 432

Ser Val Gln Ser Asp Gln Gly Tyr Ile Ser Arg  
 1 5 10

25 <210> 433  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 433

Gly Val Arg Pro Pro Ala Pro Ser Leu  
 1 5

30 <210> 434  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 434

Ile Phe Ser Glu Lys Pro Val Phe Val  
 1 5

35 <210> 435

40

# ES 2 802 155 T3

	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 435	
5		Lys Ala Ser Asn Leu Leu Leu Gly Phe 1 5
	<210> 436	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 436	Lys Arg Tyr Ile Phe Ala Asp Ala Tyr 1 5
	<210> 437	
	<211> 9	
	<212> PRT	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 437	
		Arg Asn Leu Gln Leu Ser Leu Pro Arg 1 5
	<210> 438	
	<211> 9	
20	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 438	
		Glu Ala Ser Glu Pro Val Ala Leu Arg 1 5
	<210> 439	
25	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 439	
		Arg Pro Lys Val Pro Asp Gln Ser Val 1 5
30	<210> 440	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 440	
35		Val Leu Tyr Glu Asn Ala Leu Lys Leu 1 5
	<210> 441	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 441	

		Glu	Val	Leu	Asp	Lys	Ser	Gln	Thr	Asn	Tyr
		1				5					10
	<210>	442									
	<211>	9									
5	<212>	PRT									
	<213>	Homo sapiens									
	<400>	442									
		Met	Pro	Ser	Pro	Ile	Pro	Ala	Lys	Tyr	
		1				5					
	<210>	443									
	<211>	9									
10	<212>	PRT									
	<213>	Homo sapiens									
	<400>	443									
		Tyr	Gly	Ile	Glu	Asn	Phe	Thr	Ser	Val	
		1				5					
	<210>	444									
	<211>	9									
15	<212>	PRT									
	<213>	Homo sapiens									
	<400>	444									
		Ala	Arg	Ala	Ala	Gln	Val	Phe	Phe	Leu	
		1				5					
	<210>	445									
	<211>	9									
20	<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					
	<210>	447									
	<211>	9									
35	<212>	PRT									
	<213>	Homo sapiens									
	<400>	447									
		Asn	His	Phe	Glu	Gly	His	Tyr	Gln	Tyr	
		1				5					
	<210>	448									
	<211>	9									
40	<212>	PRT									
	<213>	Homo sapiens									

	<400> 448		Asp Ala Tyr Pro Lys Asn Pro His Leu
		1	5
5	<210> 449 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 449		Asp Val Asn Ile Lys Ser Thr Glu Arg
		1	5
10	<210> 450 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 450		His Ile Asn Ser Ile Lys Ser Val Phe
		1	5
15	<210> 451 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 451		Tyr Glu Ser Glu Lys Val Gly Val Ala
20		1	5
	<210> 452 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 452		Glu Asn Ala Pro Thr Thr Val Ser Arg
		1	5
30	<210> 453 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 453		Arg Phe Pro His Leu Leu Ala His Thr Tyr
		1	5 10
35	<210> 454 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 454		Thr Leu Asp Gly Ser Leu His Ala Val
		1	5
	<210> 455		

# ES 2 802 155 T3

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 455  
 5                   Arg Thr Val Leu Lys Asn Leu Ser Leu Leu Lys  
                   1                   5                   10  
 <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  
 <213> *Homo sapiens*  
 15                   <400> 457  
                   Phe Phe Glu Ala Lys Val Gln Ala Ile  
                   1                   5  
 <210> 458  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 20                   <400> 458  
                   Lys Glu Leu Gln Ser Thr Phe Lys  
                   1                   5  
 <210> 459  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 25                   <400> 459  
                   Asn Val Ser Ser Arg Phe Glu Glu Glu Ile  
                   1                   5                   10  
 <210> 460  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 30                   <400> 460  
                   Glu Val Trp Asn Asn Leu Gly Thr Thr Lys  
                   1                   5                   10  
 <210> 461  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 40                   <400> 461

# ES 2 802 155 T3

		Met Ile Phe Arg Ser Gly Ser Leu Ile
		1 5
5	<210> 462 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 462	
		Asn His Ala Leu Pro Leu Pro Gly Phe
		1 5
10	<210> 463 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 463	
		Ala Ser Val Phe Gly Thr Met Pro Leu Lys
		1 5 10
15	<210> 464 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 464	
		Arg Glu Phe Pro Asp Arg Leu Val Gly Tyr
		1 5 10
20	<210> 465 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 465	
		Ser Val Phe Gly Thr Met Pro Leu Lys
		1 5
25	<210> 466 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 466	
		Asp Glu Met Arg Phe Val Thr Gln Ile
		1 5
30	<210> 467 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 467	
		Glu Thr Val His Phe Ala Thr Thr Gln Trp
		1 5 10
35	<210> 468 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 468	
40	<210> 468 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	

<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

<210> 470

10 <211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 470

Leu Pro Gly Ile Gly Leu Ser Thr Ser Leu  
1 5 10

<210> 471

15 <211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 471

Met Glu Val Ile Leu Pro Met Leu  
1 5

<210> 472

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<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

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 474

		Lys Val Thr Ser Thr Thr Thr Val Lys
		1 5
5	<210> 475 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 475	
		Tyr Asn Thr Leu Leu Pro Tyr Thr Phe
		1 5
10	<210> 476 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 476	
		Phe Leu Asp Pro Arg Pro Leu Thr Val
		1 5
15	<210> 477 <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>  <400> 479	
		Glu Glu Ile Gly Lys Val Ala Ala Ala
		1 5
30	<210> 480 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 480	
		Phe Leu Lys Asp Leu Val Ala Ser Val
		1 5
35	<210> 481 <211> 9 <212> PRT	
40	<210> 481 <211> 9 <212> PRT	



# ES 2 802 155 T3

<213> *Homo sapiens*  
 <400> 481

Val Ile Ile Ser Arg Ala Leu Glu Leu  
 1 5

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 5 10

10 <210> 483  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 483

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

15 <210> 484  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 484

Ile Pro Lys Asp Lys Ala Ile Leu  
 1 5

20 <210> 485  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 485

Leu Pro Ala Tyr Gly Arg Thr Thr Leu  
 1 5

25 <210> 486  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 486

His Gln Ala Ala Ile Val Ser Lys Ile  
 1 5

30 <210> 487  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 487

Gln Ala Ala Ile Val Ser Lys Ile  
 1 5

35 <210> 488

40 <210> 488

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 488  
 5                   Arg Gln Lys Met Pro Glu Asp Gly Leu  
                   1                                   5  
 <210> 489  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 10   <400> 489  
                   Ser Val Gln Lys Ser Ser Gly Val Lys  
                   1                                   5  
 <210> 490  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 15   <400> 490  
                   Asp Ser Ile Gly Ser Thr Val Ser Ser Glu Arg  
                   1                                   5                                   10  
 <210> 491  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 20   <400> 491  
                   Leu Pro Tyr Asn Asn Lys Asp Arg Asp Ala Leu  
                   1                                   5                                   10  
 <210> 492  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 25   <400> 492  
                   Ile Tyr Asp Glu Ile Gln Gln Glu Met  
                   1                                   5  
 <210> 493  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 30   <400> 493  
                   Ala Gln Ala Lys Gly Leu Ile Gln Val  
                   1                                   5  
 <210> 494  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 40   <400> 494

# ES 2 802 155 T3

		Glu Val Ser Ser Glu Ile Tyr Gln Trp
		1 5
5	<210> 495 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 495	
		Lys Trp Asn Pro Val Pro Leu Ser Tyr
		1 5
10	<210> 496 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 496	
		Asn Arg Leu Leu Ala Gln Gln Ser Leu
		1 5
15	<210> 497 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 497	
		Ala Pro Arg Pro Val Ala Val Ala Val
		1 5
20	<210> 498 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 498	
		Phe Tyr Arg Glu Thr Val Gln Val Gly Arg
		1 5 10
25	<210> 499 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 499	
		Leu Leu Ala Pro Arg Pro Val Ala Val
		1 5
30	<210> 500 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 500	
		Gly Leu Ala Ala Leu Val Ile Leu Lys
		1 5
35	<210> 501 <211> 9	

# ES 2 802 155 T3

	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 501		
		Lys Ile Gln Glu Val Phe Ser Ser Tyr	
		1 5	
5	<210> 502		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 502		
		Ala Ser Leu Asp Lys Phe Leu Ser His	
10		1 5	
	<210> 503		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 503		
		Ala Leu Tyr Ala Thr Lys Thr Leu Arg	
		1 5	
	<210> 504		
	<211> 8		
	<212> PRT		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 504		
		Met Glu Tyr Val Ile Ser Arg Ile	
		1 5	
	<210> 505		
	<211> 9		
25	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 505		
		Val Pro Val Gly Arg Gln Pro Ile Ile	
		1 5	
	<210> 506		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 506		
		Lys Leu Leu Ile Gly Val Ile Ala Ala Val	
		1 5 10	
35	<210> 507		
	<211> 8		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 507		
		Leu Pro Ser Leu Ile Lys Leu Asp	
40		1 5	

	<p>&lt;210&gt; 508            &lt;211&gt; 8            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p>
5	<p>&lt;400&gt; 508</p> <p>Pro Ser Leu Ile Lys Leu Asp Leu            1 5</p>
10	<p>&lt;210&gt; 509            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 509</p> <p>Ala Arg Asn Lys Glu Leu Ile Gly Lys            1 5</p>
15	<p>&lt;210&gt; 510            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 510</p> <p>Ala Val Lys Ser Asn Ala Ala Ala Tyr            1 5</p>
20	<p>&lt;210&gt; 511            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 511</p> <p>Glu Val Ile Ile Pro His Ser Gly Trp            1 5</p>
25	<p>&lt;210&gt; 512            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 512</p> <p>Ser Val Lys Glu Gln Glu Ala Gln Phe            1 5</p>
30	<p>&lt;210&gt; 513            &lt;211&gt; 10            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 513</p> <p>Ala Pro Arg Gly Leu Glu Pro Ile Ala Ile            1 5 10</p>
35	
40	<p>&lt;210&gt; 514            &lt;211&gt; 9            &lt;212&gt; PRT            &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i></p> <p>&lt;400&gt; 514</p>

# ES 2 802 155 T3

		Gly Arg Phe Gly Gly Val Ile Thr Ile
		1 5
5	<210> 515 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 515	
		Pro Val Ala Gly Phe Phe Ile Asn Arg
		1 5
10	<210> 516 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 516	
		Thr Pro Lys Thr Pro Ser Arg Asp Ala
		1 5
15	<210> 517 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 517	
		Val Leu Phe Gly Gly Lys Val Ser Gly Ala
		1 5 10
20	<210> 518 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 518	
		Ala Glu His Ile Glu Ser Arg Thr Leu
		1 5
25	<210> 519 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 519	
		Asp Gln Tyr Pro Tyr Leu Lys Ser Val
		1 5
30	<210> 520 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 520	
		Ile Ala Arg Asn Leu Thr Gln Gln Leu
		1 5
35	<210> 521 <211> 9	

<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

<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

		Asp Glu Lys Gln Gln His Ile Val Tyr
		1 5
5	<210> 528 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 528	
		Asp Glu Val Tyr Gln Val Thr Val Tyr
		1 5
10	<210> 529 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 529	
		Gly Glu Ile Ser Glu Lys Ala Lys Leu
		1 5
15	<210> 530 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 530	
		Tyr Thr Met Lys Glu Val Leu Phe Tyr
		1 5
20	<210> 531 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 531	
		Ser Gln Leu Thr Thr Leu Ser Phe Tyr
25		
		1 5
30	<210> 532 <211> 8 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 532	
		Leu Glu Lys Gln Leu Ile Glu Leu
		1 5
35	<210> 533 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>  <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  
 <211> 8  
 20 <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

# ES 2 802 155 T3

		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															
	<211>	14															
15	<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						
	<210>	544															
	<211>	16															
20	<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															
35	<212>	PRT															
	<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  
10 <211> 16  
<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

<210> 549  
15 <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  
 5                   Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val  
                   1                   5                   10  
 <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  
 <212> PRT  
 20                   <213> *Homo sapiens*  
 <400> 555  
                   Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Lys Glu  
                   1                   5                   10                   15  
 <210> 556  
 25                   <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  
 35                   1                   5                   10                   15  
 <210> 558  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 40                   <400> 558

# ES 2 802 155 T3

```

                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
<211> 14
15 <212> PRT
    <213> Homo sapiens

<400> 561

                Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly
                1             5             10

20 <210> 562
    <211> 15
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

<400> 562

                Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile
25                1             5             10             15

<210> 563
<211> 16
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

30 <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
35 <212> PRT
    <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

```

<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  
           <213> *Homo sapiens*  
           <400> 568  
           Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile  
           1                  5                  10  
 20     <210> 569  
           <211> 15  
           <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  
 25     <210> 570  
           <211> 13  
           <212> PRT  
           <213> *Homo sapiens*  
           <400> 570  
           Glu Gly Val Gln Tyr Ser Tyr Ser Leu Phe His Leu Met  
           1                  5                  10  
 30     <210> 571  
           <211> 14  
           <212> PRT  
           <213> *Homo sapiens*  
           <400> 571  
           Glu Gly Val Gln Tyr Ser Tyr Ser Leu Phe His Leu Met Leu  
           1                  5                  10  
 35     <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

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 575

Ser Ser Ile Arg Thr Ser Thr Asn Ser Gln Val Asp Lys  
1 5 10

<210> 576

<211> 12

<212> PRT

25

<213> *Homo sapiens*

<400> 576

Val Leu Val Gly Tyr Lys Ala Val Tyr Arg Ile Ser  
1 5 10

<210> 577

<211> 14

<212> PRT

30

<213> *Homo sapiens*

<400> 577

Tyr Ser Ser Ile Arg Thr Ser Thr Asn Ser Gln Val Asp Lys  
1 5 10

35

<210> 578

<211> 18

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 578

Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Gly Ser Arg  
 1 5 10 15

Arg Phe  
 <210> 579  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 579

Gly Gly Ser Phe Gly Gly Arg Ser Ser Gly Ser Pro  
 1 5 10

<210> 580  
 <211> 13  
 <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  
 <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

<210> 582  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 582

Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Tyr Gly Ser Arg Arg Phe  
 20

<210> 583  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 583



# ES 2 802 155 T3

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  
<213> *Homo sapiens*  
<400> 584

Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Gly Ser  
1 5 10 15

Arg Arg Phe

<210> 585  
<211> 12  
<212> PRT  
<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  
<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  
<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  
<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  
<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  
 <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  
 <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  
 <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  
 <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  
 <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  
 <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 5 10  
 5  
 <210> 597  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 597  
 Trp Ile Ala Leu His Gly Asn Gln Ile Thr Ser Asp Lys  
 1 5 10  
 10  
 <210> 598  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 598  
 Ala Asp Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr  
 1 5 10 15  
 15  
 <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 5 10 15  
 20  
 <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 5 10 15  
 25  
 Leu  
 30  
 <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 5 10  
 35  
 <210> 602  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 602  
 40

# ES 2 802 155 T3

	Asp Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu
	1 5 10 15
5	<p>&lt;210&gt; 603          &lt;211&gt; 13          &lt;212&gt; PRT          &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i>          &lt;400&gt; 603</p>
	Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr
	1 5 10
10	<p>&lt;210&gt; 604          &lt;211&gt; 14          &lt;212&gt; PRT          &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i>          &lt;400&gt; 604</p>
	Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu
	1 5 10
15	<p>&lt;210&gt; 605          &lt;211&gt; 15          &lt;212&gt; PRT          &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i>          &lt;400&gt; 605</p>
	Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu Ser
	1 5 10 15
20	<p>&lt;210&gt; 606          &lt;211&gt; 16          &lt;212&gt; PRT          &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i>          &lt;400&gt; 606</p>
	Asp Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys
	1 5 10 15
25	<p>&lt;210&gt; 607          &lt;211&gt; 17          &lt;212&gt; PRT          &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i>          &lt;400&gt; 607</p>
	Asp Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys
	1 5 10 15
30	<p>Leu</p>
35	<p>&lt;210&gt; 608          &lt;211&gt; 13          &lt;212&gt; PRT          &lt;213&gt; <i>Homo sapiens</i>          &lt;400&gt; 608</p>
	Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser Lys
	1 5 10

# ES 2 802 155 T3

<210> 609  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 5 <400> 609  
     Glu Asp Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala  
     1                    5                    10                    15  
     Lys  
 <210> 610  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 10 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 610  
     Glu Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser Lys  
     1                    5                    10                    15  
 <210> 611  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 15 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 611  
     Glu Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser Lys Glu  
     1                    5                    10                    15  
     Ser Lys Pro Thr  
                     20  
 <210> 612  
 20 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 612  
     Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys  
     1                    5                    10  
 <210> 613  
 25 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 613  
     Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His  
     1                    5                    10  
 30 <210> 614  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 35 <400> 614  
     Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser  
     1                    5                    10  
 <210> 615

ES 2 802 155 T3

<211> 14  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 615

Asn Asp Thr Ile Thr Ile 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  
<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  
<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  
<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

	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											
5	<210> 621															
	<211> 12															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 621															
		Val	Ser	Phe	Arg	Trp	Glu	Ala	Leu	Gly	Asn	Thr	Leu			
		1				5					10					
10	<210> 622															
	<211> 15															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 622															
		Ala	Pro	Ile	His	Phe	Thr	Ile	Glu	Lys	Leu	Glu	Leu	Asn	Glu	Lys
		1				5					10				15	
15	<210> 623															
	<211> 13															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<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> <i>Homo sapiens</i>															
	<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> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 625															
		Glu	Ser	Tyr	Phe	Ile	Pro	Glu	Val	Arg	Ile	Tyr	Asp	Ser	Gly	Thr
		1				5					10				15	
30	<210> 626															
	<211> 12															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 626															
		Ile	Pro	Glu	Val	Arg	Ile	Tyr	Asp	Ser	Gly	Thr	Tyr			
		1				5					10					
35	<210> 626															
	<211> 12															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 626															
		Ile	Pro	Glu	Val	Arg	Ile	Tyr	Asp	Ser	Gly	Thr	Tyr			
		1				5					10					

<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  
 <212> PRT  
 15 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 629  
     Asn Phe Val Ile Leu Glu Phe Pro Val Glu Glu Gln Asp Arg  
     1                    5                    10  
  
 <210> 630  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 630  
     Ser Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Asp Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys  
     1                    5                    10                    15  
  
 <210> 631  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 25 <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  
 <212> PRT  
 15 <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  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 20 <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  
  
 <210> 638  
 <211> 24  
 <212> PRT  
 25 <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

<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

<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

<210> 642

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 642

Asn	Pro	Ala	Tyr	Arg	Ser	Phe	Ser	Asn	Ser	Leu	Ser	Gln
1				5					10			

<210> 643

<211> 15

<212> PRT

<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

<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

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  
 <211> 19  
 15 <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

<210> 649  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 649

Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser  
 1 5 10

<210> 650  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 25 <213> *Homo sapiens*  
 <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

15 <210> 654  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 654

Ile Glu Glu Ile Val Leu Val Asp Asp Ala Ser Glu Arg Asp Phe  
1 5 10 15

20 <210> 655  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 655

Leu Glu Asn Ile Tyr Pro Asp Ser Gln Ile Pro Arg His  
1 5 10

25 <210> 656  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<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

5  
 <210> 659  
 <211> 16  
 <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

10  
 <210> 660  
 <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

15  
 <210> 661  
 <211> 12  
 <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

30  
 <210> 663  
 <211> 15  
 <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

# ES 2 802 155 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 665

Leu Pro Tyr Leu Phe Gln Met Pro Ala Tyr Ala Ser Ser Ser Lys  
1 5 10 15

<210> 666

<211> 12

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 666

Asn Phe Ile Lys Ala Glu Tyr Lys Gly Arg Val Thr  
1 5 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 5 10

<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 5 10

<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 5 10 15

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 5 10 15

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

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 672

Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn  
1 5 10

<210> 673

<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

<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

<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

<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

<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															
5	<210> 678															
	<211> 15															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 678															
	Glu	Gln	Gln	Arg	Leu	Lys	Ser	Gln	Asp	Leu	Glu	Leu	Ser	Trp	Asn	
	1				5					10					15	
10	<210> 679															
	<211> 14															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 679															
	Ile	Ser	Gln	Glu	Leu	Glu	Glu	Leu	Arg	Ala	Glu	Gln	Gln	Arg		
	1				5					10						
15	<210> 680															
	<211> 16															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<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> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 681															
25	Lys Gly Thr Lys Gln Trp Val His Ala Arg Tyr Ala															
	1				5									10		
30	<210> 682															
	<211> 15															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 682															
	Gln	Ala	Asp	Leu	Ser	Ser	Phe	Lys	Ser	Gln	Glu	Leu	Asn	Glu	Arg	
	1				5					10					15	
35	<210> 683															
	<211> 15															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<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  
 <212> PRT  
 15 <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 Gly Gln Tyr  
                     20  
 <210> 687  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 687  
     Gly Pro Met Lys Gly Gly Asn Phe Gly Gly Arg Ser Ser Gly Pro  
     1                    5                    10                    15  
 <210> 688  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 25 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 688  
     Gly Pro Tyr Gly Gly Gly Gly Gln Tyr Phe Ala Lys Pro  
     1                    5                    10  
 <210> 689  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <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  
 5           Asn Asp Phe Gly Asn Tyr Asn Asn Gln Ser Ser Asn Phe Gly Pro  
             1                      5                      10                      15  
 <210> 691  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 10       <400> 691  
           Ser Gly Pro Tyr Gly Gly Gly Gly Gln Tyr Phe Ala Lys Pro  
           1                      5                      10  
 <210> 692  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 15       <213> *Homo sapiens*  
 <400> 692  
           Asp Ala Gly Ser Tyr Lys Ala Gln Ile Asn Gln Arg Asn Phe Glu  
           1                      5                      10                      15  
 <210> 693  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 20       <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  
 Thr  
 <210> 694  
 25       <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  
 <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

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  
 <211> 15  
 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  
 <212> PRT  
 35 <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

<210> 703  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 703

Ser	Asn	Asp	Met	Tyr	His	Ser	Arg	Ala	Leu	Gln	Val	Val	Arg
1				5					10				

<210> 704  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 704

Val	Gly	Glu	Tyr	Asn	Lys	Ala	Ser	Asn	Asp	Met	Tyr	His
1				5					10			

<210> 705  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 705

Val	Arg	Ala	Arg	Lys	Gln	Ile	Val	Ala	Gly	Val	Asn	Tyr
1				5					10			

<210> 706  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

20 <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*

35 <400> 708

Val	Val	Arg	Ala	Arg	Lys	Gln	Ile	Val	Ala	Gly	Val	Asn	Tyr
1				5					10				

<210> 709  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

40

<400> 709  
           Ala Pro Leu Glu Gly Ala Arg Phe Ala Leu Val Arg Glu Asp  
           1                  5                  10  
  
 <210> 710  
 <211> 16  
 5 <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  
  
 <210> 711  
 <211> 13  
 10 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 711  
                   Glu Leu Ile Leu Ser Asp Glu Thr Leu Pro Ala Pro Glu  
                   1                  5                  10  
  
 <210> 712  
 <211> 14  
 15 <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*  
  
 25 <400> 713  
           Leu Ala Pro Leu Glu Gly Ala Arg Phe Ala Leu Val Arg Glu Asp  
           1                  5                  10                  15  
  
 <210> 714  
 <211> 16  
 30 <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  
  
 <210> 715  
 <211> 16  
 35 <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  
  
 <210> 716  
 <211> 15  
 40 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

# ES 2 802 155 T3

<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  
 10 <211> 15  
 <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  
  
 15 <210> 719  
 <211> 16  
 <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  
 20  
  
 <210> 720  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 25 <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  
 <212> PRT  
 30 <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

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 723

Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu

1

5

10

5

&lt;210&gt; 724

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 724

Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu Val

1

5

10

10

&lt;210&gt; 725

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 725

Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu Val Asn

1

5

10

15

15

&lt;210&gt; 726

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 726

Gly Pro Leu Lys Phe Leu His Gln Asp Ile Asp Ser Gly Gln Gly

1

5

10

15

20

&lt;210&gt; 727

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 727

Gly Pro Leu Lys Phe Leu His Gln Asp Ile Asp Ser Gly Gln Gly Ile

1

5

10

15

25

**Arg**

&lt;210&gt; 728

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 728

Leu Gly Asp Ile Tyr Phe Lys Leu Phe Arg Ala Ser Gly

1

5

10

30

&lt;210&gt; 729

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 729

35

# 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 5 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 5 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 5 10  
 <210> 733  
 <211> 13  
 20 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 733  
 Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Gln Val Leu Asp Val Gln Arg  
 1 5 10  
 <210> 734  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 30 <400> 734  
 Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Gln Val Leu Asp Val Gln Arg Tyr Pro  
 1 5 10 15  
 <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 5 10 15  
 <210> 736  
 <211> 13



# ES 2 802 155 T3

<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*  
        <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  
        <210> 740  
        <211> 14  
        <212> PRT  
 25    <213> *Homo sapiens*  
        <400> 740  
           Ser Pro His Lys Val Ala Ile Ile Ile Pro Phe Arg Asn Arg  
           1                          5                          10  
        <210> 741  
        <211> 16  
        <212> PRT  
 30    <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

# ES 2 802 155 T3

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  
<213> *Homo sapiens*  
<400> 743

Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His Arg  
1 5 10

<210> 744  
<211> 13  
<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  
<213> *Homo sapiens*  
<400> 745

Ala Arg Asn Phe Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala  
1 5 10 15

<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

<210> 747  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*  
<400> 747

Asn Phe Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala  
1 5 10

<210> 748  
<211> 12  
<212> PRT  
<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

5 Val Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His Arg  
1 5 10

<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  
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 751

Val Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala Arg  
1 5 10 15

<210> 752  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 752

Glu Glu Val Ile Thr Leu Ile Arg Ser Asn Gln Gln Leu Glu  
1 5 10

<210> 753  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 753

Glu Glu Val Ile Thr Leu Ile Arg Ser Asn Gln Gln Leu Glu Asn  
1 5 10 15

<210> 754  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

30 <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

<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  
 <213> *Homo sapiens*

10      <400> 757

	Thr	Pro	Ser	Tyr	Val	Ala	Phe	Thr	Asp	Thr	Glu	Arg
	1				5					10		

<210> 758  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

15      <400> 758

	Thr	Pro	Ser	Tyr	Val	Ala	Phe	Thr	Asp	Thr	Glu	Arg	Leu
	1				5					10			

<210> 759  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

20      <400> 759

	Glu	Gly	Leu	Tyr	Ser	Arg	Thr	Leu	Ala	Gly	Ser	Ile	Thr
	1				5					10			

<210> 760  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

25      <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			

<210> 762  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

40      <400> 762

Gly Ala Ile Ala Ala Ile Asn Ser Ile Gln His Asn Thr Arg

1

5

10

<210> 763

<211> 12

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 763

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

<210> 764

<211> 13

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 764

Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile Tyr  
1 5 10

<210> 765

15 <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

25 Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile Tyr Met Asp  
1 5 10 15

<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

<210> 768

<211> 15

35 <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

```

5      <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

10     <210> 770
      <211> 12
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 770
            Tyr Lys Ile Val Asn Phe Asp Pro Lys Leu Leu Glu
            1              5              10

15     <210> 771
      <211> 13
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 771
            Tyr Lys Ile Val Asn Phe Asp Pro Lys Leu Leu Glu Gly
            1              5              10

20     <210> 772
      <211> 15
      <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

      <400> 775
            Val Gly Gln Phe Ile Gln Asp Val Lys Asn Ser Arg Ser Thr Asp
            1              5              10              15

```

ES 2 802 155 T3

```

<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
<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
<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
<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

<210> 781
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

35 <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  
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 785  
 Asn Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly  
 1 5 10 15

<210> 786  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 786  
 Asn Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly Leu  
 1 5 10 15

<210> 787  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

30 <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



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  
10 <211> 14  
<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

<210> 792  
20 <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

Lys

<210> 793  
25 <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  
35 <211> 18  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*  
<400> 794

# ES 2 802 155 T3

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  
<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  
<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  
<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

<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

<210> 799  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 799

Val Pro Val Ile Lys Val Ala Asn Asp Asn Ala Pro Glu  
1 5 10

<210> 800  
<211> 13  
<212> PRT  
<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*  
        <400> 803  
           Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro Leu Val Val  
           1                    5                    10                    15  
 15    <210> 804  
        <211> 14  
        <212> PRT  
        <213> *Homo sapiens*  
        <400> 804  
           Tyr Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro  
           1                    5                    10  
 20    <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  
 25    <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  
 30    <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  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 808

Asp Val Gly Thr Asp Glu Glu Glu Glu Thr Ala Lys Glu Ser Thr Ala  
 1 5 10 15

Glu Lys Asp Glu  
 20

<210> 809  
 <211> 15  
 <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  
 <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  
 <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  
 <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  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 813

Gly Ser Tyr Arg Ile Phe Ser Lys Gly Ala Ser Glu  
 1 5 10

<210> 814

# ES 2 802 155 T3

<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 10  
 5  
 <210> 815  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 815  
 Ser Val Lys Lys Met Met Lys Asp Asn Asn Leu Val Arg His  
 1 5 10  
 10  
 <210> 816  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 816  
 Val Lys Lys Met Met Lys Asp Asn Asn Leu Val Arg His  
 1 5 10  
 15  
 <210> 817  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 817  
 Asn Asn Met Arg Ile Phe Gly Glu Ala Ala Glu Lys Asn  
 1 5 10  
 20  
 <210> 818  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 818  
 Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu  
 1 5 10  
 25  
 <210> 819  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 819  
 Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp  
 1 5 10 15  
 30  
 <210> 820  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 820  
 Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp  
 1 5 10 15  
 35  
 40

<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  
 <212> PRT  
 15 <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  
 30 <210> 826  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 35 <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*

<400> 827  
Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln  
1 5 10

<210> 828  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

5  
<400> 828  
Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln Ile  
1 5 10

<210> 829  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

10  
<400> 829  
Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln  
1 5 10

<210> 830  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

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

30  
<400> 832  
Ile Met Arg Val Asn Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys  
1 5 10 15

<210> 833  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

35  
<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  
 <213> *Homo sapiens*

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

15 <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  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 837

Val	Leu	Glu	Arg	Asp	Gln	Lys	Leu	Ser	Glu	Leu	Asp	Asp	Arg
1				5					10				

<210> 838  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 838

Ala	Thr	Arg	Ser	Ile	Gln	Val	Asp	Gly	Lys	Thr	Ile	Lys	Ala	Gln
1				5					10					15

<210> 839  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 839

Ala	Thr	Arg	Ser	Ile	Gln	Val	Asp	Gly	Lys	Thr	Ile	Lys	Ala	Gln	Ile
1				5					10					15	

<210> 840  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 840

Ala	Thr	Arg	Ser	Ile	Gln	Val	Asp	Gly	Lys	Thr	Ile	Lys	Ala	Gln	Ile
1				5					10					15	

<210> 840  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 840

Ala	Thr	Arg	Ser	Ile	Gln	Val	Asp	Gly	Lys	Thr	Ile	Lys	Ala	Gln	Ile
1				5					10					15	



<400> 840  
 Ile Gly Val Glu Phe Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys  
 1 5 10 15

<210> 841  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 841  
 Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala  
 1 5 10

<210> 842  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 842  
 Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln  
 1 5 10

<210> 843  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 843  
 Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln Ile  
 1 5 10

20 <210> 844  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 844  
 Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln  
 1 5 10

<210> 845  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 845  
 Gly Ile Arg Val Ala Pro Val Pro Leu Tyr Asn Ser  
 1 5 10

<210> 846  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 846  
 Gly Ile Arg Val Ala Pro Val Pro Leu Tyr Asn Ser Phe His  
 1 5 10

<210> 847  
 <211> 17  
 <212> PRT

40

<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

<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

<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

<210> 850

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<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

<213> *Homo sapiens*

<400> 851

His Pro Arg Tyr Tyr Ile Ser Ala Asn Val Thr Gly Phe Lys  
1 5 10

<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

<210> 853

<211> 15

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 853

Ser	His	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ile	Ser	Ala	Asn	Val	Thr	Gly	Phe	Lys
1				5					10					15

5

&lt;210&gt; 854

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 854

Thr	Ser	His	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ile	Ser	Ala	Asn	Val	Thr	Gly
1				5					10				

10

&lt;210&gt; 855

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

15

&lt;400&gt; 855

Thr	Ser	His	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ile	Ser	Ala	Asn	Val	Thr	Gly	Phe	Lys
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1

5

10

15

&lt;210&gt; 856

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

20

&lt;400&gt; 856

Ala	Asp	Ile	Phe	Val	Asp	Pro	Val	Leu	His	Thr	Ala
1				5					10		

&lt;210&gt; 857

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

25

&lt;400&gt; 857

Ala	Asp	Ile	Phe	Val	Asp	Pro	Val	Leu	His	Thr	Ala	Cys	Ala
1				5					10				

&lt;210&gt; 858

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

30

&lt;400&gt; 858

Asp	Pro	Gly	Ala	Asp	Tyr	Arg	Ile	Asp	Arg	Ala	Leu	Asn	Glu	Ala
1				5					10					15

35

&lt;210&gt; 859

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 859

# ES 2 802 155 T3

```

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
15 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 862
Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala
1          5          10

20 <210> 863
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 863
Arg Gln Lys Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser
25 1          5          10

<210> 864
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <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
35 <212> PRT
<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
40 <212> PRT
<213> Homo sapiens

```

&lt;400&gt; 866

Arg Gln Lys Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala  
 1 5 10 15

Lys

&lt;210&gt; 867

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 867

Ser Ala Leu Asp Tyr Arg Leu Asp Pro Gln Leu Gln Leu His  
 1 5 10

&lt;210&gt; 868

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 868

Ser Lys Ala Asp Ile Phe Val Asp Pro Val Leu His Thr Ala  
 1 5 10

&lt;210&gt; 869

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 869

Ser Pro Ser Lys Asn Tyr Ile Leu Ser Val Ile Ser Gly Ser Ile  
 1 5 10 15

&lt;210&gt; 870

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 870

Glu Thr Thr Gln Leu Thr Ala Asp Ser His Pro Ser Tyr His Thr Asp  
 1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 871

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 871

Ser Gly Glu Ser Leu Tyr His Val Leu Gly Leu Asp Lys Asn Ala Thr  
 1 5 10 15

Ser Asp Asp

&lt;210&gt; 872

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; 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  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 873  
 Thr Thr Gln Leu Thr Ala Asp Ser His Pro Ser Tyr His Thr Asp  
 1 5 10 15  
  
 <210> 874  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 874  
 Thr Thr Gln Leu Thr Ala Asp Ser His Pro Ser Tyr His Thr Asp Gly  
 1 5 10 15  
  
 <210> 875  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 875  
 Ser Val Glu Glu Phe Leu Ser Glu Lys Leu Glu Arg Ile  
 1 5 10  
  
 <210> 876  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 876  
 Val Glu Glu Phe Leu Ser Glu Lys Leu Glu Arg Ile  
 1 5 10  
  
 <210> 877  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 877  
 Asp Leu Ser Ser Ser Ile Leu Ala Gln Ser Arg Glu Arg Val Ala  
 1 5 10 15  
  
 <210> 878  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 878  
 Glu Lys Gly Val Arg Thr Leu Thr Ala Ala Ala Val Ser Gly Ala Gln  
 1 5 10 15  
  
 <210> 879  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<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

<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

<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

<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

<210> 883

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<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

<213> *Homo sapiens*

<400> 884

Asp Pro Pro Leu Ile Ala Leu Asp Lys Asp Ala Pro Leu Arg  
1 5 10

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

5 <400> 886  
 Ile Ile Thr Pro Asp Val Pro Phe Thr Val Asp Lys Asp Gly  
 1 5 10

10 <210> 887  
 <211> 13  
 <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

30 <210> 890  
 <211> 13  
 <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



&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 892

Gly	Asp	Lys	Val	Tyr	Val	His	Leu	Lys	Asn	Leu	Ala	Ser	Arg	Pro	Tyr
1				5					10					15	

5 &lt;210&gt; 893

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 893

Gly	Asp	Lys	Val	Tyr	Val	His	Leu	Lys	Asn	Leu	Ala	Ser	Arg	Pro	Tyr
1				5					10					15	

10 Thr

&lt;210&gt; 894

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

15 &lt;400&gt; 894

Val	His	Leu	Lys	Asn	Leu	Ala	Ser	Arg	Pro	Tyr	Thr
1				5					10		

&lt;210&gt; 895

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

20 <213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 895

Val	Tyr	Val	His	Leu	Lys	Asn	Leu	Ala	Ser	Arg	Pro	Tyr
1				5					10			

&lt;210&gt; 896

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

25 <213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 896

Val	Tyr	Val	His	Leu	Lys	Asn	Leu	Ala	Ser	Arg	Pro	Tyr	Thr
1				5					10				

&lt;210&gt; 897

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

30 <213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 897

Val	Tyr	Val	His	Leu	Lys	Asn	Leu	Ala	Ser	Arg	Pro	Tyr	Thr	Phe	His
1				5					10					15	

35 &lt;210&gt; 898

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 898

# ES 2 802 155 T3

```

Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr
1           5           10

<210> 899
<211> 13
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens

<400> 899
Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr Thr
1           5           10

<210> 900
<211> 15
10 <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

<210> 901
15 <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

<210> 902
20 <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

<210> 904
35 <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

```

ES 2 802 155 T3

```

<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 905
      Gln Ser Val Tyr Ala Phe Ser Ala Arg Pro Leu Ala Gly
      1             5             10
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             5             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
<212> PRT
20 <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
<211> 14
<212> PRT
25 <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             5             10

35 <210> 911
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <400> 911

```

ES 2 802 155 T3

		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> <i>Homo sapiens</i>														
		<400> 912														
		Gly	Pro	Ile	Thr	Ile	Thr	Ile	Val	Asn	Arg	Asp	Gly	Thr	Arg	
		1				5					10					
		<210> 913														
		<211> 14														
10		<212> PRT														
		<213> <i>Homo sapiens</i>														
		<400> 913														
		Asn	Gly	Arg	Tyr	Ser	Ile	Ser	Arg	Thr	Glu	Ala	Ala	Asp	Leu	
		1				5					10					
		<210> 914														
		<211> 14														
15		<212> PRT														
		<213> <i>Homo sapiens</i>														
		<400> 914														
		Arg	Lys	Ser	Arg	Gln	Gly	Ser	Leu	Ala	Met	Glu	Glu	Leu	Lys	
		1				5					10					
		<210> 915														
		<211> 15														
20		<212> PRT														
		<213> <i>Homo sapiens</i>														
		<400> 915														
		Arg	Arg	Lys	Ser	Arg	Gln	Gly	Ser	Leu	Ala	Met	Glu	Glu	Leu	Lys
25		1				5					10					15
		<210> 916														
		<211> 15														
		<212> PRT														
		<213> <i>Homo sapiens</i>														
30		<400> 916														
		Glu	Glu	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Ser	Ile	Lys	Ile	Gln	Asn	Asp	Lys
		1				5					10					15
		<210> 917														
		<211> 13														
35		<212> PRT														
		<213> <i>Homo sapiens</i>														
		<400> 917														
		Ile	Asn	Arg	Arg	Met	Ala	Asp	Asp	Asn	Lys	Leu	Phe	Arg		
		1				5					10					
		<210> 918														
		<211> 15														
40		<212> PRT														
		<213> <i>Homo sapiens</i>														

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

5 <400> 919  
 Glu Leu Phe Tyr Lys Gly Ile Arg Pro Ala Ile Asn Val Gly  
 1 5 10

10 <210> 920  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 920  
 Gly Gln Lys Arg Ser Thr Val Ala Gln Leu Val Lys Arg  
 1 5 10

15 <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

20 <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

30 <210> 923  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 923  
 Gly Asp Ala Pro Ala Ile Leu Phe Asp Lys Glu Phe  
 1 5 10

35 <210> 924  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 924  
 Val Thr His Glu Ile Asp Arg Tyr Thr Ala Ile Ala Tyr  
 1 5 10

40 <210> 925  
 <211> 16  
 <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

5 <210> 926  
 <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

<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  
 <212> PRT  
 30 <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  
 <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  
 <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  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 934  
 Gly Leu Gly Arg Ala Tyr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Arg  
 1 5 10  
 <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  
 <210> 936  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <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  
 <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  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 938  
Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu Lys  
1 5 10

<210> 939  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 939  
Lys Phe Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu  
1 5 10

<210> 940  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 940  
Ser Asp Gly Ser Phe His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Val Lys  
1 5 10

<210> 941  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 941  
Glu Glu Arg Asn Leu Leu Ser Val Ala Tyr Lys Asn Val Val Gly Ala  
1 5 10 15

20 Arg  
<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  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 943  
Ile Ala Glu Leu Asp Thr Leu Ser Glu Glu Ser Tyr Lys Asp  
1 5 10

<210> 944  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 944



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  
 <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  
 <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  
 <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  
 <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  
 <210> 949  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 949  
 Ser Pro Pro Gln Phe Arg Val Asn Gly Ala Ile Ser Asn  
 1 5 10  
 <210> 950  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <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  
 <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	

<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

<210> 956

<211> 18

<212> PRT

30 <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

<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  
  
 5           Gly  
  
 <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  
 <212> PRT  
 20 <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  
  
 <210> 962  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 30 <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*

&lt;400&gt; 963

Gly	Asn	Thr	Val	Ile	His	Leu	Asp	Gln	Ala	Leu	Ala	Arg	Met	Arg
1				5					10					15

&lt;210&gt; 964

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 964

Asn	Thr	Val	Ile	His	Leu	Asp	Gln	Ala	Leu	Ala	Arg	Met	Arg
1				5					10				

&lt;210&gt; 965

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 965

Asn	Thr	Val	Ile	His	Leu	Asp	Gln	Ala	Leu	Ala	Arg	Met	Arg	Glu
1				5					10					15

&lt;210&gt; 966

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 966

Glu	Asn	Asn	Glu	Ile	Ile	Ser	Asn	Ile	Arg	Asp	Ser	Val	Ile	Asn
1				5					10					15

&lt;210&gt; 967

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 967

Asn	Asn	Glu	Ile	Ile	Ser	Asn	Ile	Arg	Asp	Ser	Val	Ile	Asn
1				5					10				

&lt;210&gt; 968

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 968

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

&lt;210&gt; 969

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 969

Ser	Ser	Pro	Thr	Val	Gln	Val	Phe	Ser	Ala	Ser	Gly	Lys	Pro	Val	Glu
1				5					10					15	

&lt;210&gt; 970

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 970

Ala	Glu	Pro	Asn	Tyr	His	Ser	Leu	Pro	Ser	Ala	Arg	Thr	Asp	Glu	Gln
1				5					10					15	

5

&lt;210&gt; 971

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 971

Ser	Ser	Ile	Leu	Ala	Lys	Thr	Ala	Ser	Asn	Ile	Ile	Asp	Val	Ser
1				5					10					15

10

&lt;210&gt; 972

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

15

&lt;400&gt; 972

Leu	Glu	Ala	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Pro	Ala	Pro	Ser	Ala	Pro	Asn
1				5					10					15

&lt;210&gt; 973

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

20

&lt;400&gt; 973

Ala	Asp	Asp	Leu	Glu	Gly	Glu	Ala	Phe	Leu	Pro	Leu
1				5					10		

&lt;210&gt; 974

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

25

&lt;400&gt; 974

Ala	Asp	Asp	Leu	Glu	Gly	Glu	Ala	Phe	Leu	Pro	Leu	Arg
1				5					10			

&lt;210&gt; 975

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

30

&lt;400&gt; 975

Ala	Asp	Asp	Leu	Glu	Gly	Glu	Ala	Phe	Leu	Pro	Leu	Arg	Glu
1				5					10				

&lt;210&gt; 976

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

35

&lt;400&gt; 976

Gly	Ala	Asp	Asp	Leu	Glu	Gly	Glu	Ala	Phe	Leu	Pro	Leu	Arg
1				5					10				

40

&lt;210&gt; 977

# ES 2 802 155 T3

<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*  
 <400> 978  
 Ala Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu Gln  
 1 5 10 15  
 Thr  
 <210> 979  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 979  
 Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu  
 1 5 10  
 <210> 980  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 980  
 Lys Pro Gly Ile Val Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly  
 1 5 10 15  
 <210> 981  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <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  
 <210> 982  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <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  
 <213> *Homo sapiens*  
 <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  
<211> 15  
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

<210> 987  
<211> 14  
20 <212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 987  
Thr Arg Pro Tyr His Ser Leu Pro Ser Glu Ala Val Phe Ala  
1 5 10

<210> 988  
<211> 15  
25 <212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<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  
35 <212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 989

# ES 2 802 155 T3

		Val	Ala	Val	Phe	Thr	Phe	His	Asn	His	Gly	Arg	Thr					
		1				5					10							
	<210>	990																
	<211>	13																
	<212>	PRT																
5	<213>	<i>Homo sapiens</i>																
	<400>	990																
		Val	Ala	Val	Phe	Thr	Phe	His	Asn	His	Gly	Arg	Thr	Ala				
		1				5					10							
	<210>	991																
	<211>	15																
	<212>	PRT																
10	<213>	<i>Homo sapiens</i>																
	<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>	<i>Homo sapiens</i>																
	<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>	<i>Homo sapiens</i>																
	<400>	993																
		Glu	Leu	Glu	Arg	Ile	Gln	Ile	Gln	Glu	Ala	Ala	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	
		1				5					10					15		
25	<210>	994																
	<211>	13																
	<212>	PRT																
	<213>	<i>Homo sapiens</i>																
	<400>	994																
30		Glu	Arg	Ile	Gln	Ile	Gln	Glu	Ala	Ala	Lys	Lys	Lys	Pro				
		1				5					10							
	<210>	995																
	<211>	14																
	<212>	PRT																
35	<213>	<i>Homo sapiens</i>																
	<400>	995																
		Glu	Arg	Ile	Gln	Ile	Gln	Glu	Ala	Ala	Lys	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  
 <212> PRT  
 15 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 998  
     Leu Ser Ser Ile Ser Gln Tyr Ser Gly Lys Ile Lys  
       1                  5                  10  
  
 <210> 999  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 999  
     Ser Pro Ala Lys Asp Ser Leu Ser Phe Glu Asp Phe  
       1                  5                  10  
  
 <210> 1000  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 25 <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  
 <212> PRT  
 40 <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> <i>Homo sapiens</i> <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> <i>Homo sapiens</i> <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> <i>Homo sapiens</i> <400> 1005													
	Gly	Pro	Pro	Glu	Ile	Tyr	Ser	Asp	Thr	Gln	Phe	Pro	Ser	Leu
	1				5					10				15
20	<210> 1006 <211> 16 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 1006													
	Thr	Pro	Gln	Gly	Pro	Pro	Glu	Ile	Tyr	Ser	Asp	Thr	Gln	Phe
25	1				5					10				15
	<210> 1007 <211> 18 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 1007													
30	Thr	Pro	Gln	Gly	Pro	Pro	Glu	Ile	Tyr	Ser	Asp	Thr	Gln	Phe
	1				5					10				15
	Leu Gln													
35	<210> 1008 <211> 20 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 1008													

# 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  
<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  
<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  
<213> *Homo sapiens*

<400> 1011

Thr Pro Ser Gly Ile Thr Tyr Asp Arg Lys Asp Ile Glu Glu His  
1 5 10 15

<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  
1 5 10

<210> 1013  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<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  
<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

<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  
 <212> PRT  
 15 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 1016  
                           Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val  
                           1                          5                          10  
  
 <210> 1018  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 20 <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 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 linfóide crónica (LLC), la leucemia mieloide aguda (LMA), el adenocarcinoma y el cáncer de ovario.
- 40

Figura 1

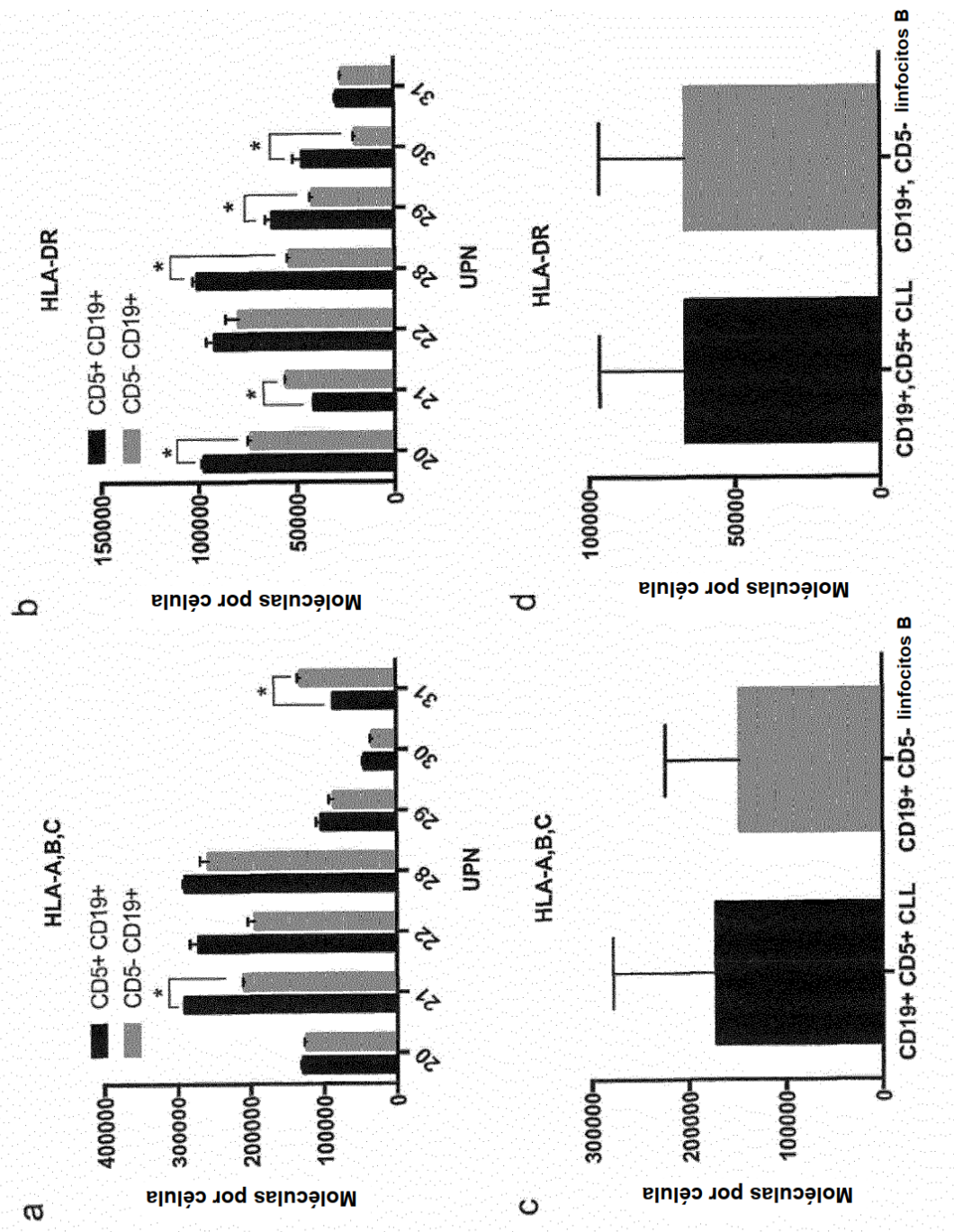
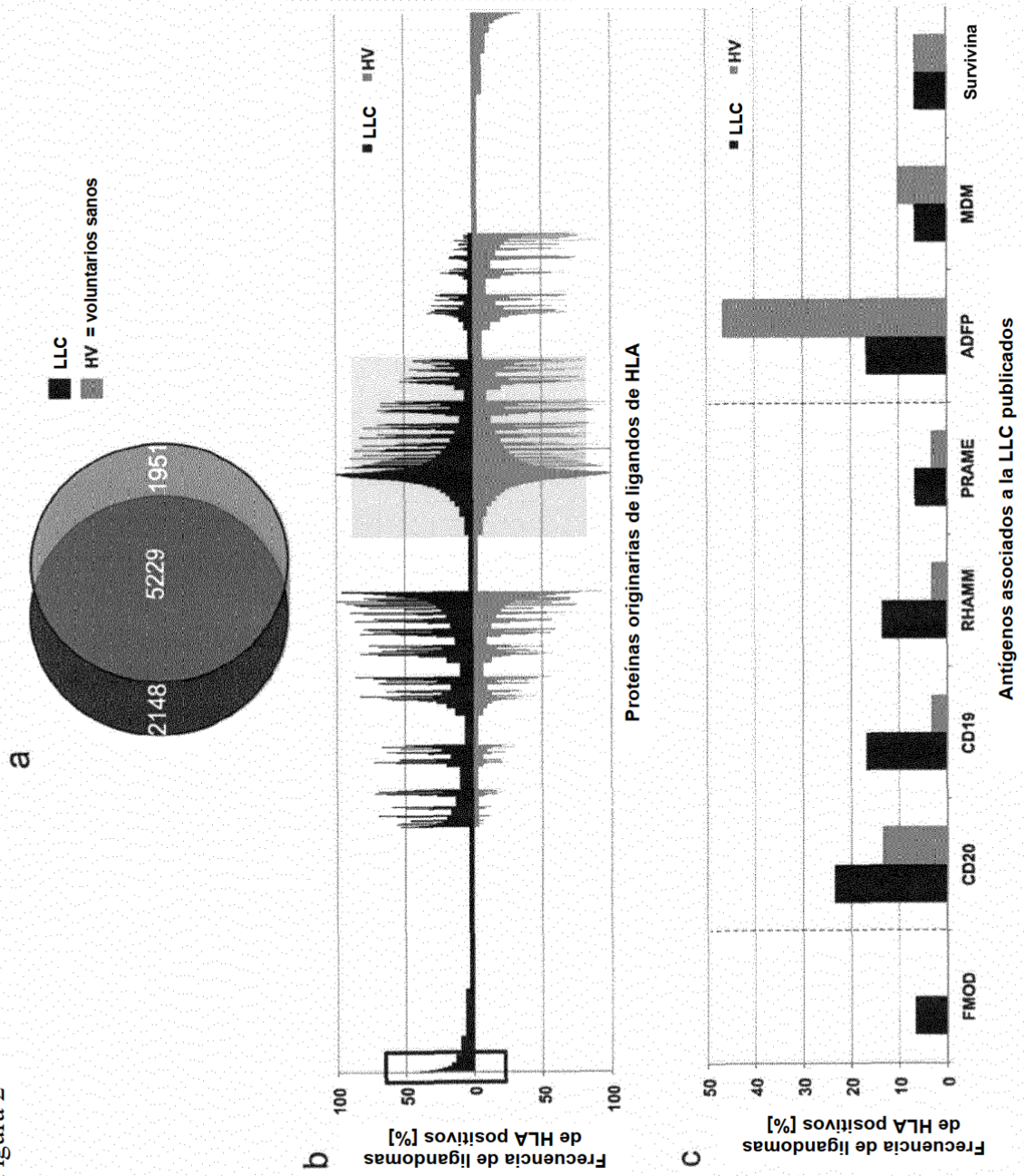


Figura 2





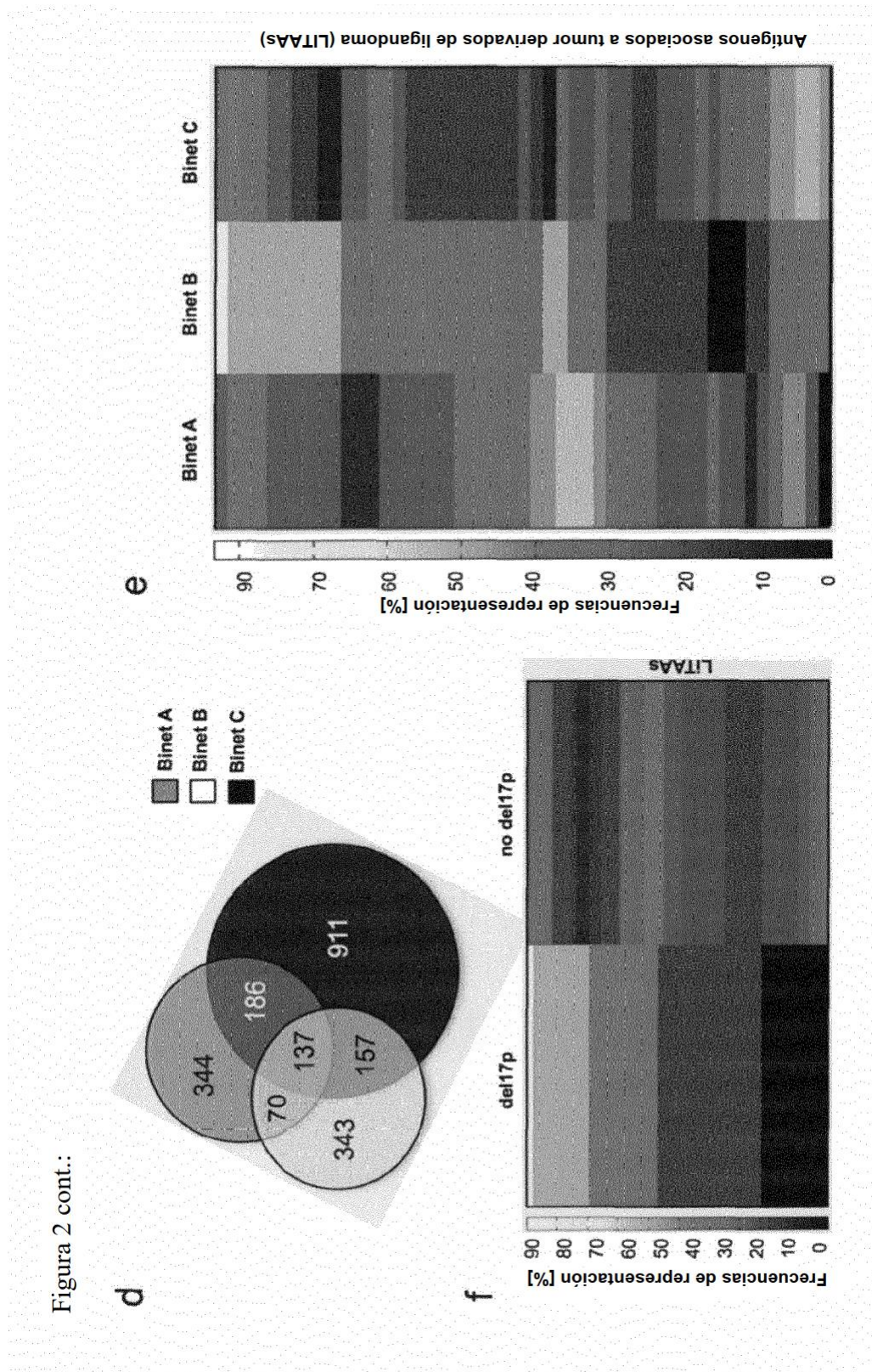




Figura 3

**a**

Péptido	Secuencia	Proteína originaria	Respuesta de linf.T CD8+ en la LLC
P <sub>A*03</sub> <sup>1</sup>	YGVDNVKEY	CDCA7L	2/13 (15,3%)
P <sub>A*03</sub> <sup>2</sup>	AVFDGAQVTSK	TP53I11	3/13 (23,0%)
P <sub>A*03</sub> <sup>3</sup>	SSSGLHPPK	DMXL1	4/13 (30,8%)
P <sub>A*02</sub> <sup>1</sup>	ILDEKPVII	ABCA6	2/11 (18,2%)
P <sub>A*02</sub> <sup>2</sup>	YLNKEIEEA	CTDP1	3/11 (27,3%)
P <sub>A*02</sub> <sup>3</sup>	SILEDPPSI	ASUN	3/11 (27,3%)
P <sub>A*02</sub> <sup>4</sup>	DLDVKKMPL	PARP3	2/11 (18,2%)
P <sub>A*02</sub> <sup>5</sup>	QLLDQVEQI	TMED4	3/11 (27,3%)
P <sub>A*02</sub> <sup>6</sup>	AAANIIRTL	RASGRF1	1/11 (9,1%)
P <sub>B*07</sub> <sup>1</sup>	SPRPPLGSSL	KDM2B	4/6 (66,7%)
P <sub>B*07</sub> <sup>2</sup>	APLQRSQSL	TBC1D22A	4/7 (57,1%)
P <sub>B*07</sub> <sup>3</sup>	SPTSSRTSSL	CELSR1	3/6 (50%)
P <sub>B*07</sub> <sup>4</sup>	KPRQSSPQL	DNMBP	3/6 (50%)
P <sub>B*07</sub> <sup>5</sup>	SASVQRADTSL	ZFAND5	4/14 (28,6%)

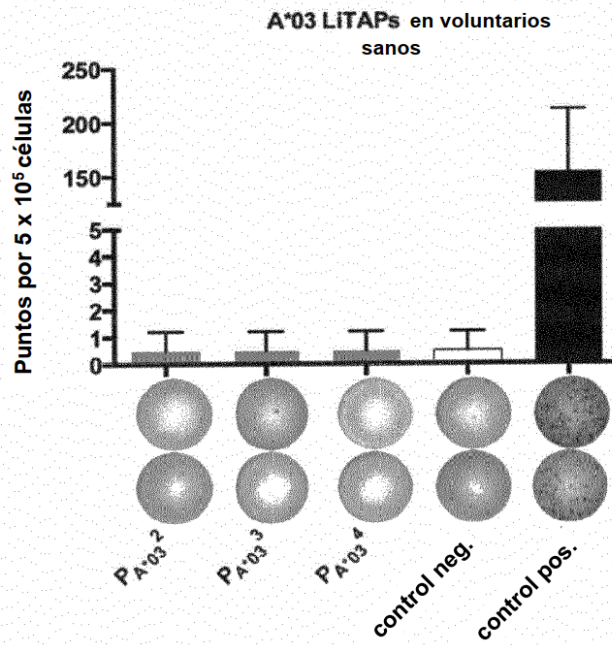
**b**

Figura 3 cont.:

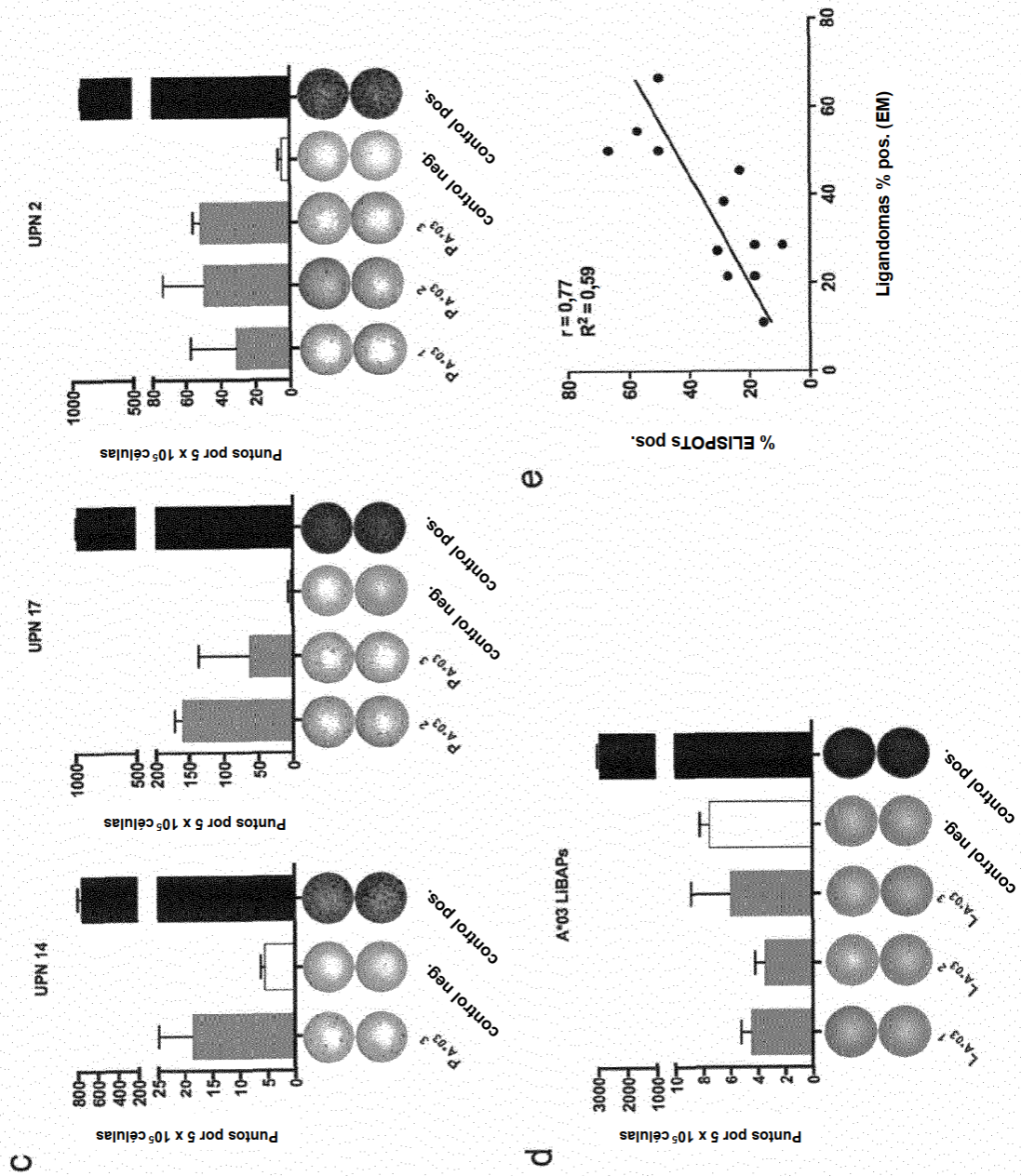


Figura 4

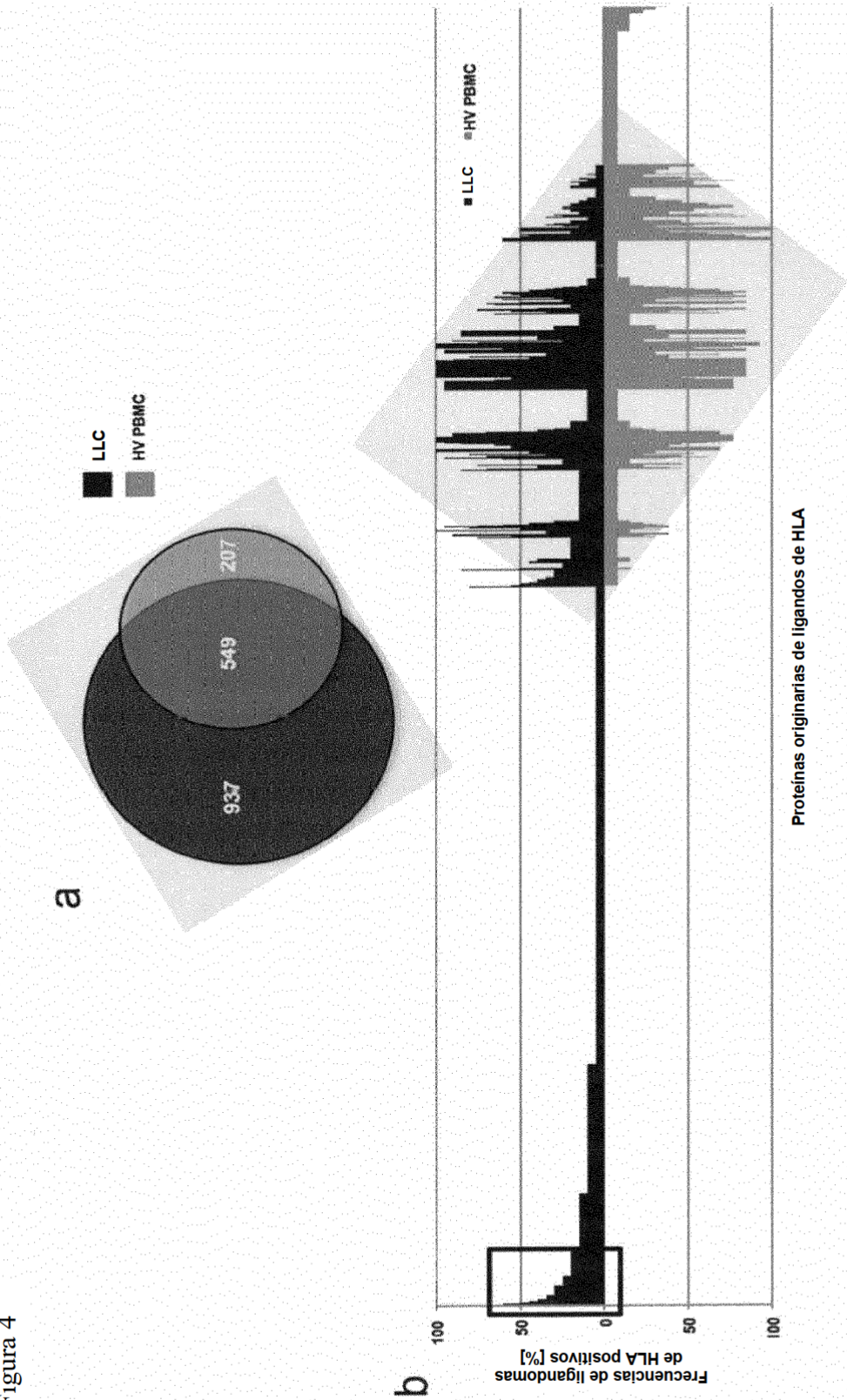


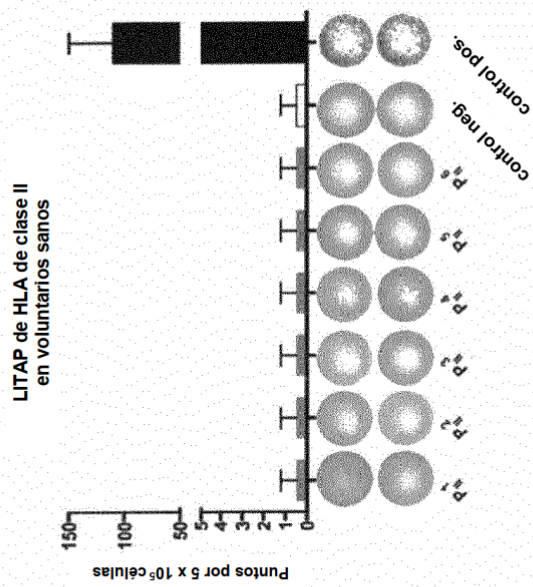


Figura 4 cont.:

**c**

Péptido	Secuencia	Proteína originaria	Respuesta de linf. T CD4+ en la LLC
P <sub>II</sub> <sup>1</sup>	LPSQAFEVILYNKG	CTSH	2/15 (13,3%)
P <sub>II</sub> <sup>2</sup>	RVEYHFLSPVYSPK	TFRC	1/15 (6,7%)
P <sub>II</sub> <sup>3</sup>	NSVIIVDKNGRLV	TFRC	2/15 (13,3%)
P <sub>II</sub> <sup>4</sup>	DIMRVVVDKVLERDQKL	VAMP2	2/15 (13,3%)
P <sub>II</sub> <sup>5</sup>	YKAFSSLLASSAVSPE	IL4R	3/15 (20,0%)
P <sub>II</sub> <sup>6</sup>	VDKVLERDQKLSELDOR	VAMP2	2/15 (13,3%)

**d**



**e**

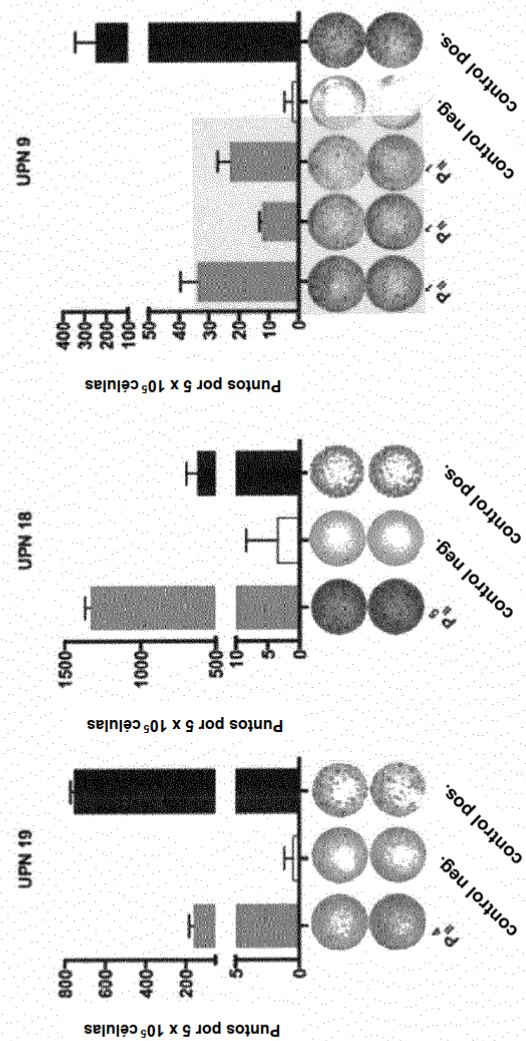
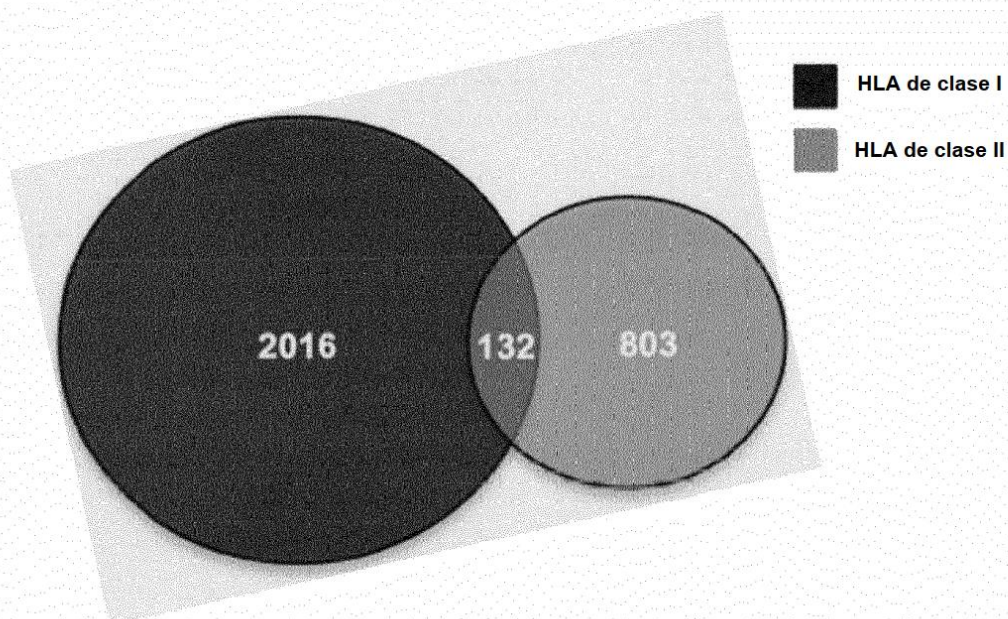


Figura 4 cont.:

f



g

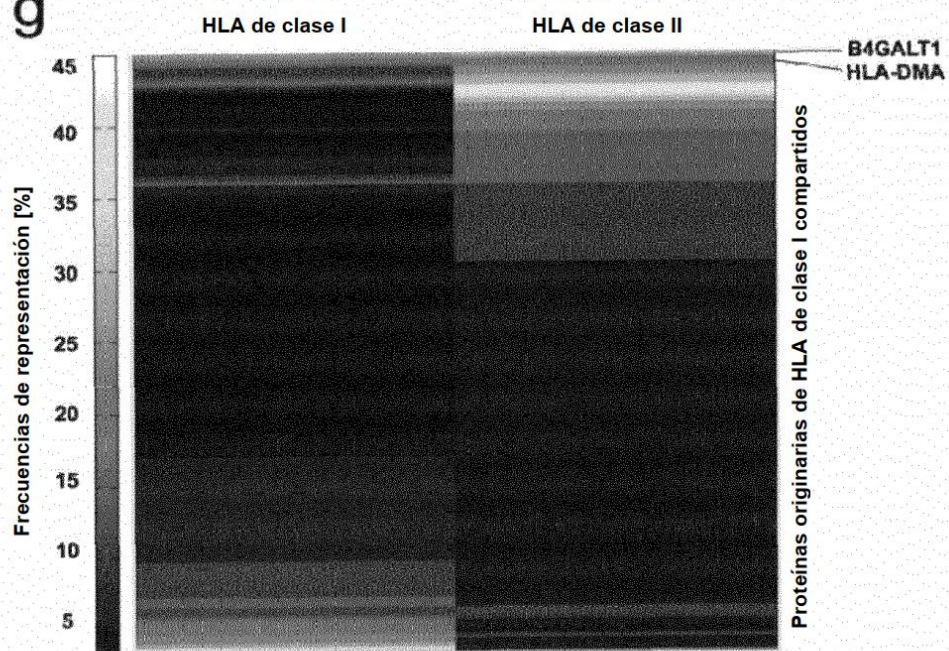
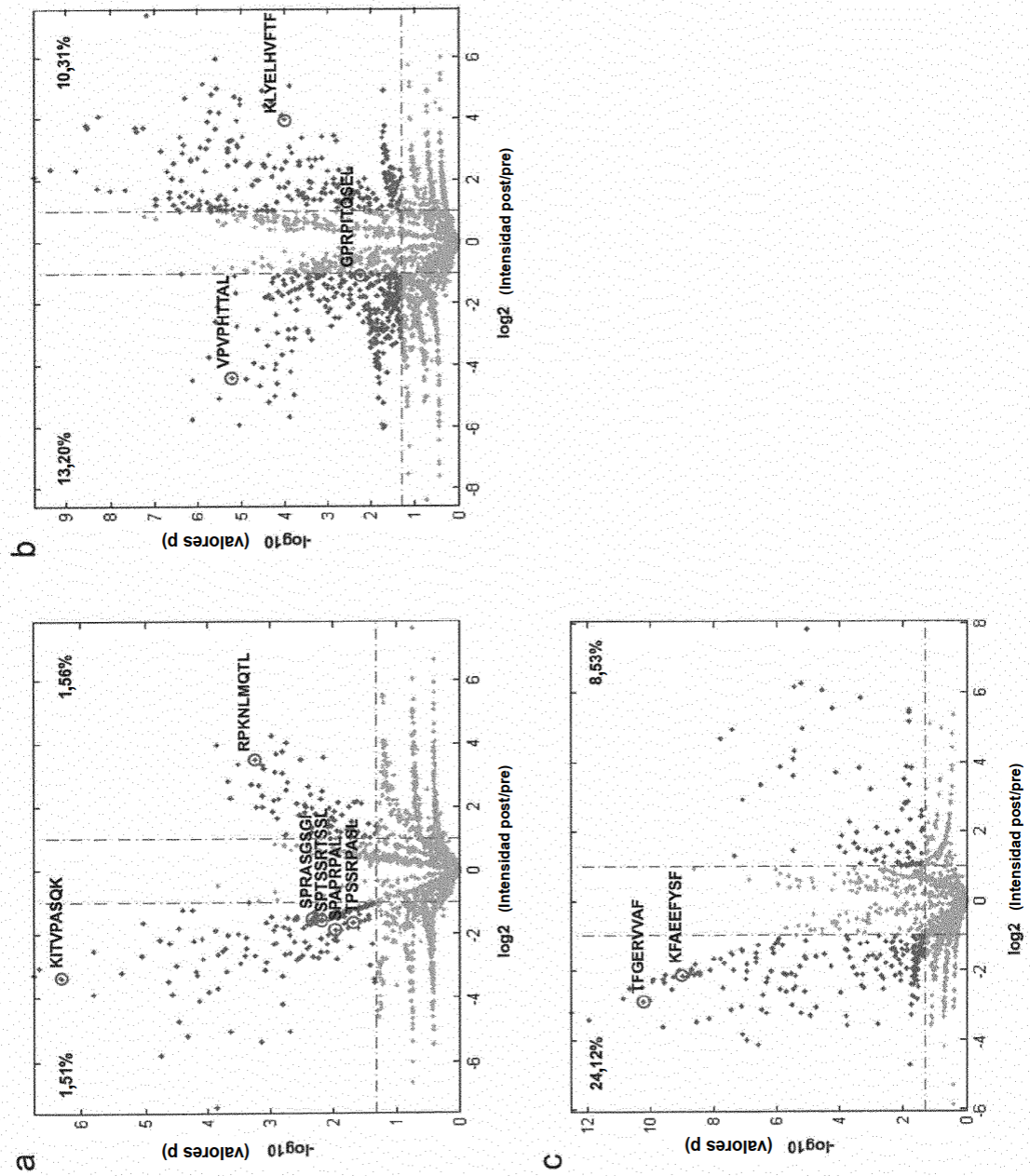




Figura 5



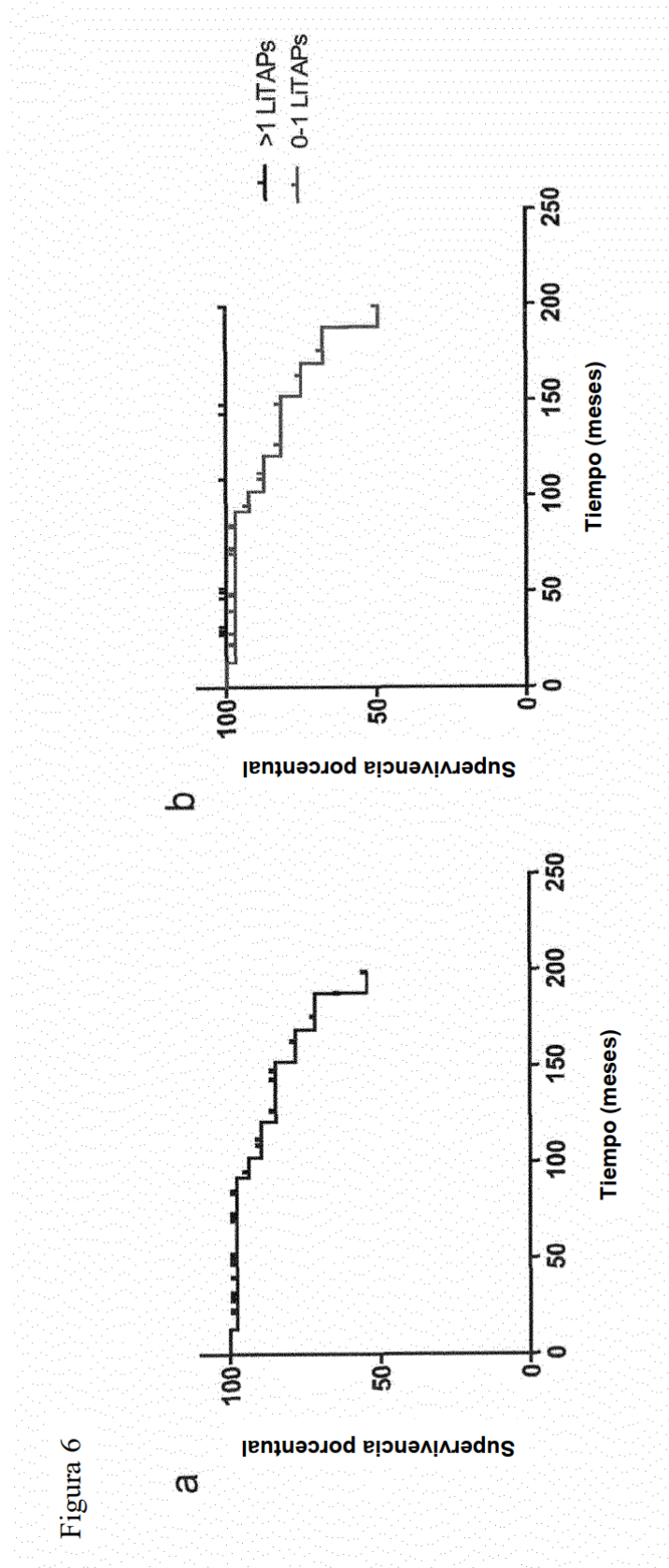


Figura 7

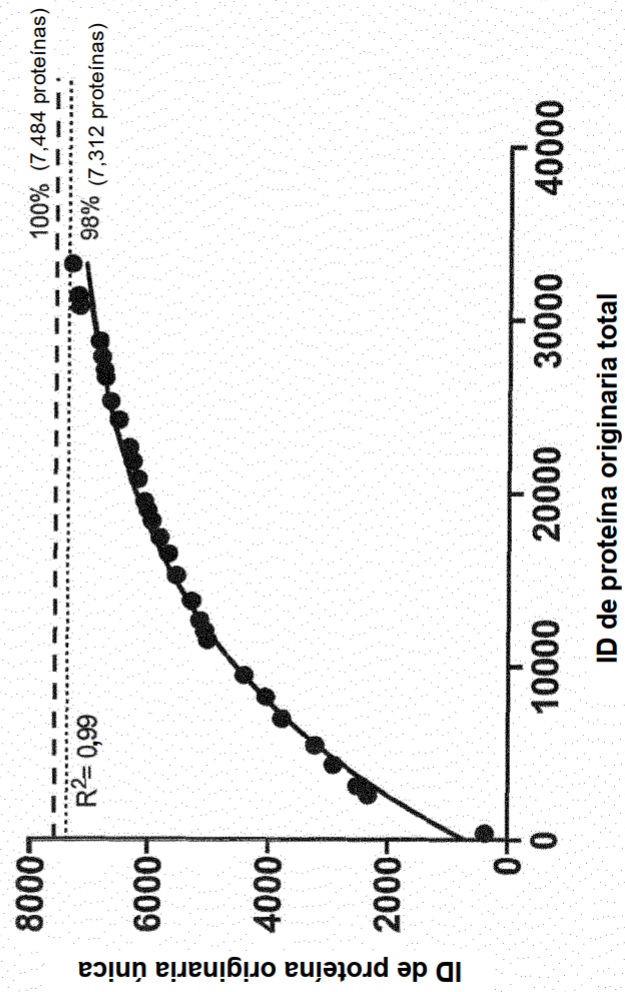




Figura 8

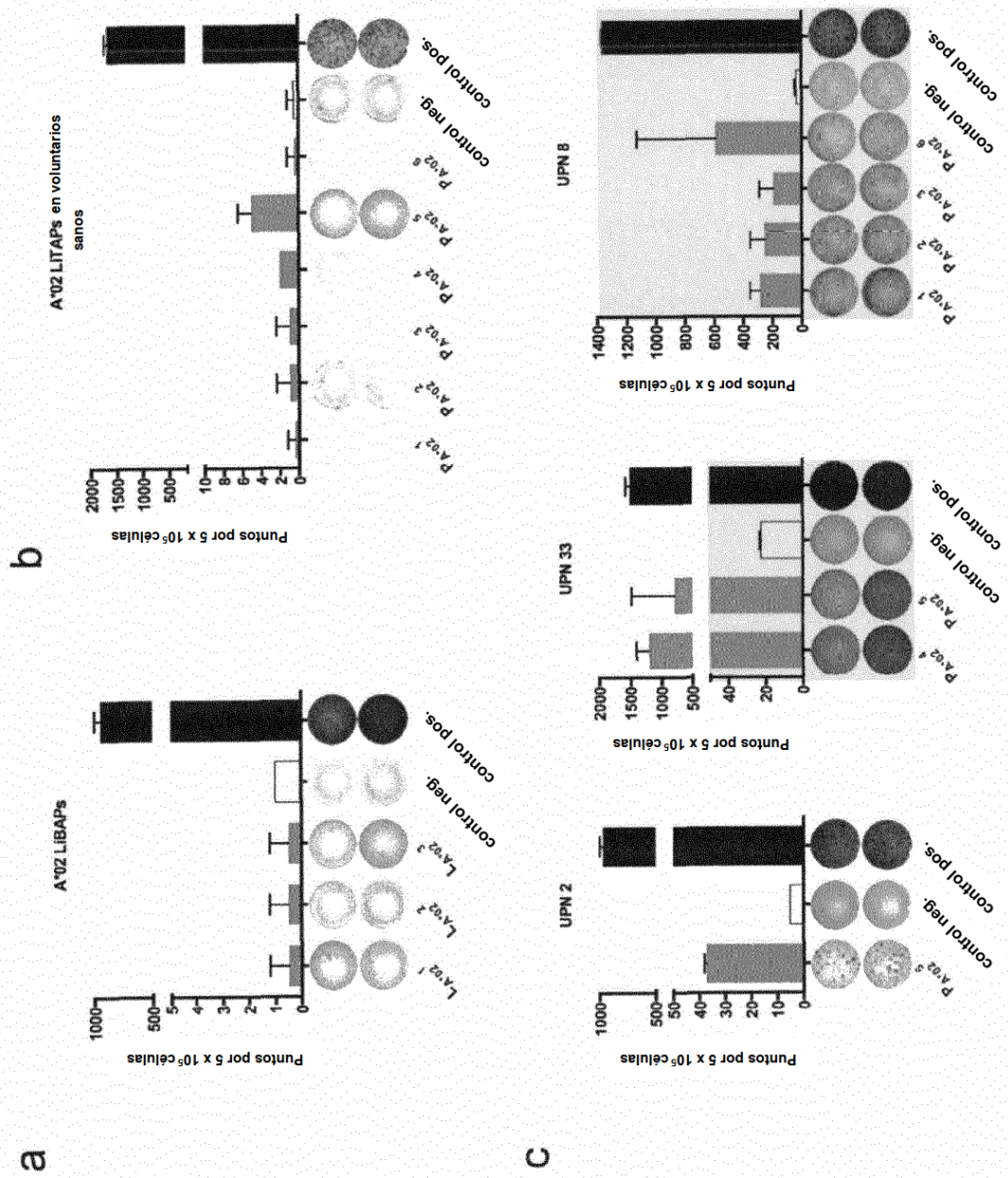


Figura 8 cont.:

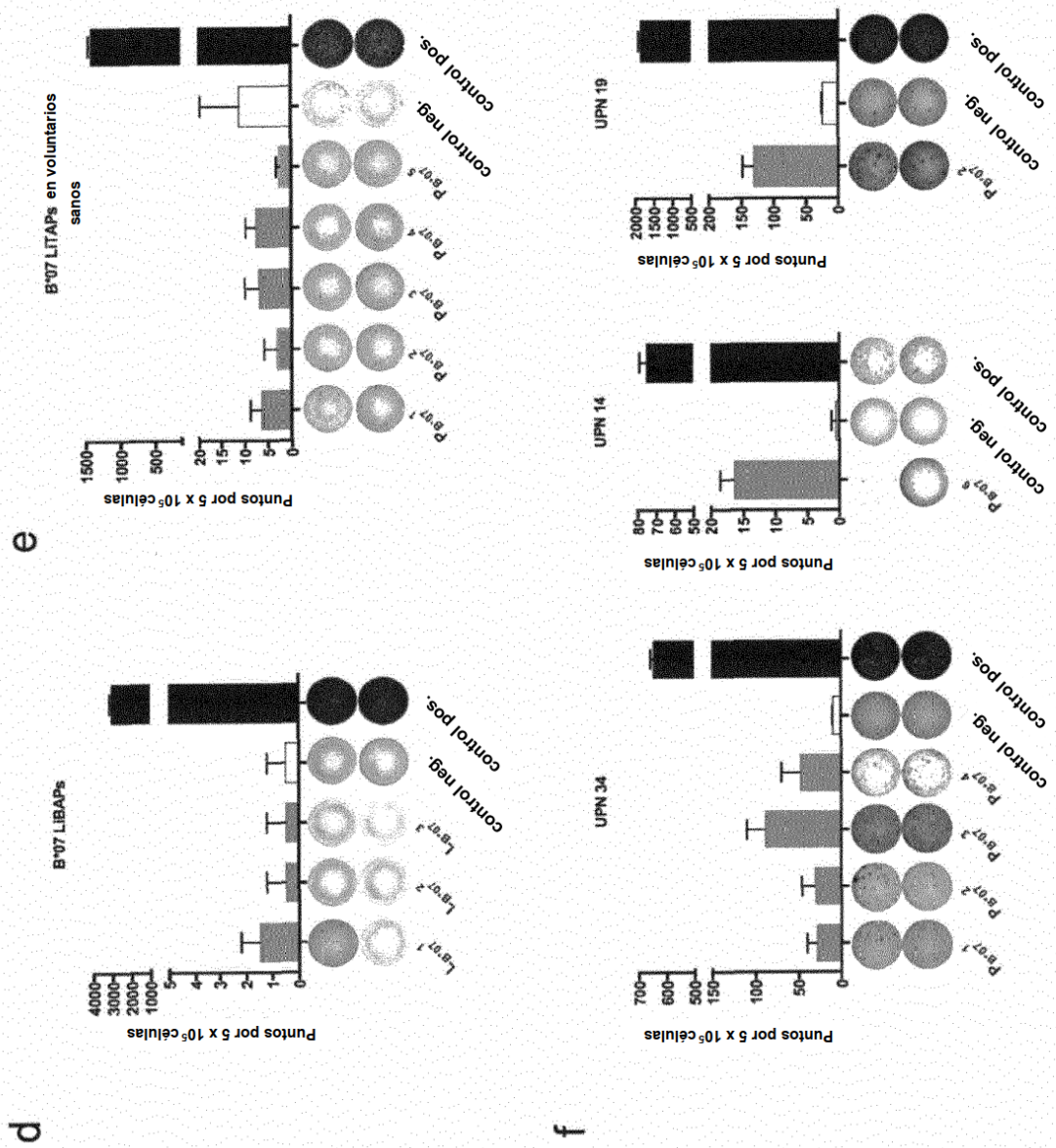
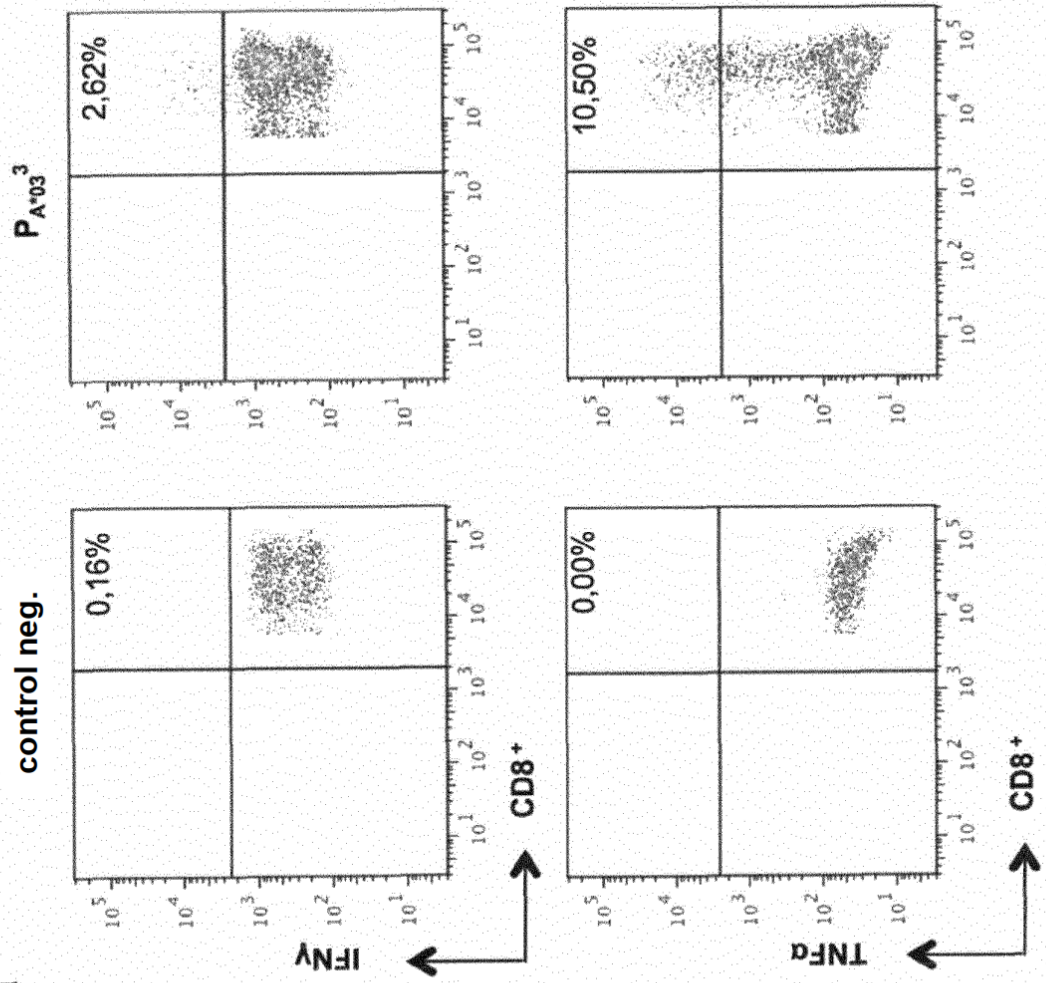


Figura 9

**a**



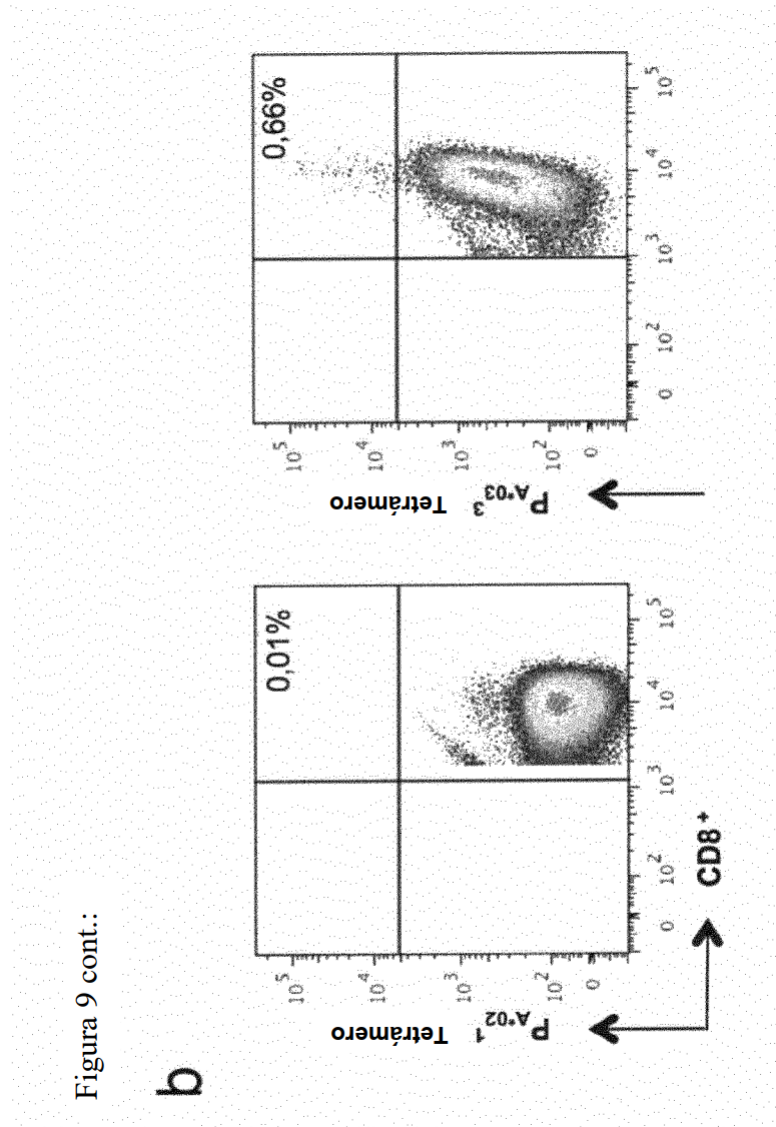




Figura 10

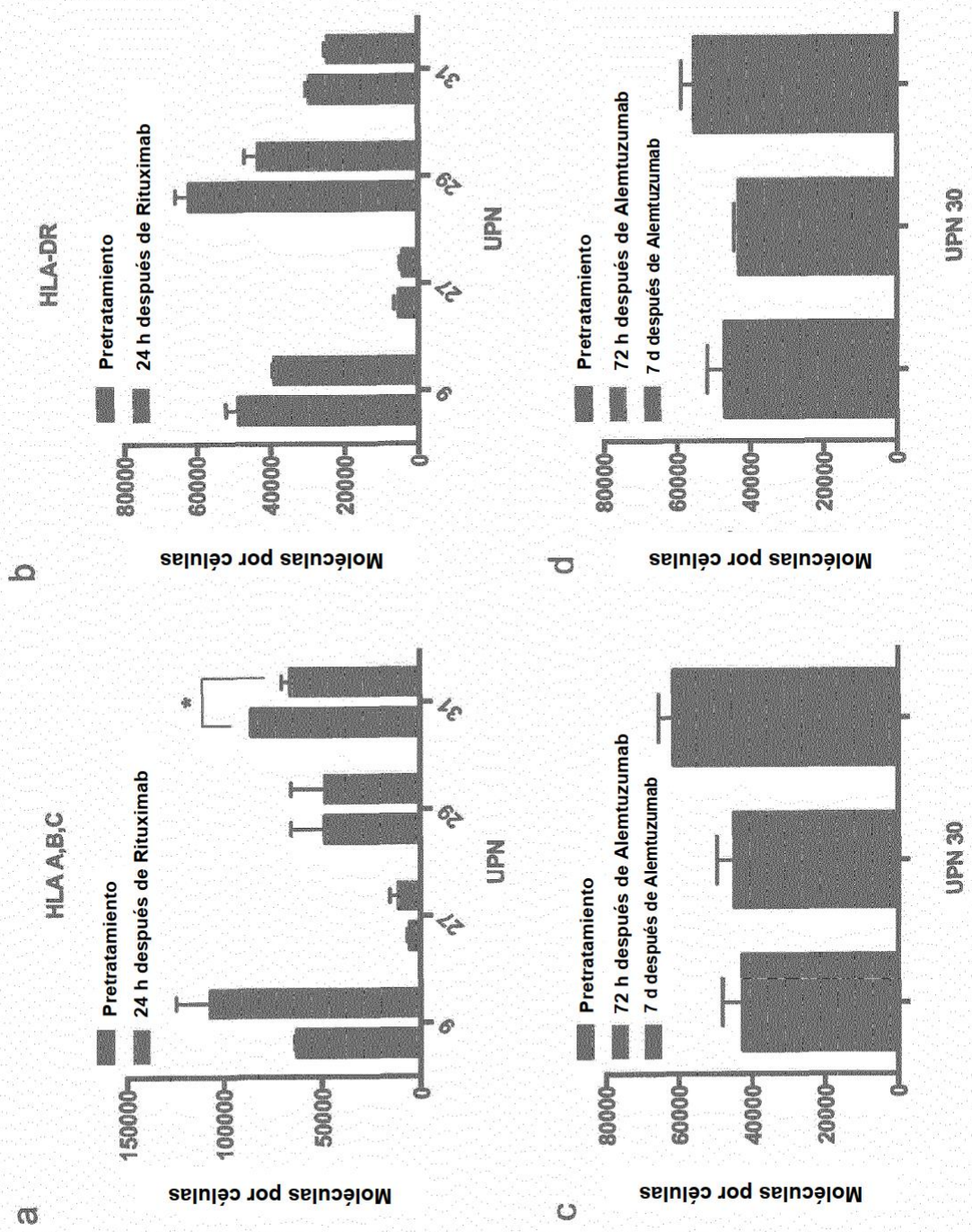


Figura 11

