



No. 13-101095-00000-0000

Fecha: 2013-04-19 15:24:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 334 164



No. 09-102283-00012-0000

Fecha: 2013-04-19 15:24:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 334 164

Industria y (

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 09-102.283B

54. TITULO: VACUNAS PEPTÍDICAS PARA CÁNCERES QUE
EXPRESAN ANTÍGENOS ASOCIADOS CON TUMORES

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL: C12K 14/00

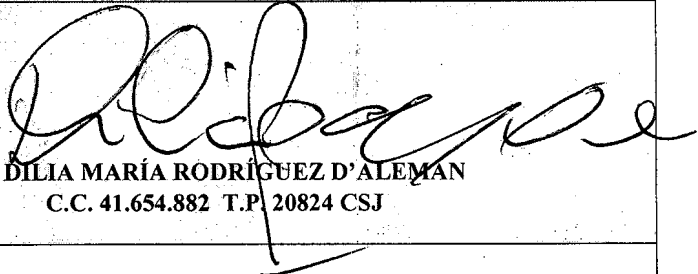
71. SOLICITANTE: ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.

DOMICILIO: Kanagawa, Japón.

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 09-102283- -00012-0000 Fecha: 2013-04-19 15:24:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 851 DIVISIONAL Folios: 334 164 283B	
DIRECCIÓN SOLICITUI		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5 No. 13-101095- -00000-0000 Fecha: 2013-04-19 15:24:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 334 164	
1	TIPO DE SOLICITUD	☒	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT		
Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/000290 Fecha 21 de Febrero de 2008			
Publicación Internacional No. WO 2008/102557 A1 Fecha 28 de Agosto de 2008			
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
VACUNAS PEPTÍDICAS PARA CÁNCERES QUE EXPRESAN ANTÍGENOS ASOCIADOS CON TUMORES			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C12K 14/00		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Kanagawa 2130012, CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Japón LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Japón			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.TSUNODA,		Takuya	Japonés
2.OHSAWA,		Ryuji	Japonés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. c/o ONCOTHERAPY SCIENCE, INC., 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi,		Kanagawa 2130012,	Japón
2. c/o ONCOTHERAPY SCIENCE, INC., 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi,		Kanagawa 2130012,	Japón
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co	
PAÍS Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Estados Unidos de América		US	60/902.949
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2007/02/21

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-023055 13-036875	Fecha 07/03/2013 19/04/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☒ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

✓

VACUNAS PEPTÍDICAS PARA CÁNCERES QUE EXPRESAN ANTÍGENOS
ASOCIADOS CON TUMORES

RESUMEN

En la presente invención se proveen péptidos que tienen una secuencia de aminoácidos como la detallada en SEQ ID N° SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288, y también péptidos que tienen las secuencias de aminoácidos mencionadas con anterioridad, donde se han sustituido, suprimido o agregado 1, 2 o varios (por ejemplo, hasta 5) aminoácidos, siempre que los péptidos posean capacidad de inducción de células T citotóxicas. En la presente invención también se proveen drogas para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, que contienen uno o más de estos péptidos como ingrediente activo. Los péptidos de la presente invención pueden usarse adicionalmente como vacunas.

000172

5

VACUNAS PEPTÍDICAS PARA CÁNCERES QUE EXPRESAN ANTÍGENOS ASOCIADOS CON TUMORES

CAMPO TÉCNICO

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisoria de los EEUU N° 60/902949, presentada el 21 de Febrero de 2007, cuya descripción completa se incorpora en la presente documentación a modo de referencia para todo propósito.

La presente invención se relaciona con el campo de la ciencia biológica, más específicamente con el campo de la terapia contra el cáncer. En particular, la presente invención se relaciona con nuevos péptidos inmunogénicos que son extremadamente efectivos como vacunas contra el cáncer, y con drogas para tratar y prevenir tumores que contienen dichos péptidos.

ANTECEDENTES TÉCNICOS

Se ha demostrado que los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ (CTL) reconocen epitopes peptídicos derivados de antígenos asociados a tumores (TAA) presentados sobre las moléculas MHC clase I, y luego lisan las células tumorales. Desde el descubrimiento de la familia MAGE como primer ejemplo de TAA, se han descubierto muchos otros TAA usando abordajes inmunológicos (Boon T. (1993) *Int J Cancer* 54: 177-80; Boon T. *et al.*, (1996) *J Exp Med* 183: 725-9; van der Bruggen P *et al.*, (1991) *Science* 254: 1643-7; Brichard V *et al.*, (1993) *J Exp Med* 178: 489-95; Kawakami Y *et al.*, (1994) *J Exp Med* 180: 347-52). En la actualidad, algunos de ellos se hallan en desarrollo clínico como blancos de inmunoterapia. Los TAA descubiertos hasta la fecha incluyen MAGE (van der Bruggen P *et al.*, (1991) *Science* 254: 1643-7), gp100 (Kawakami Y *et al.*, (1994) *J Exp Med* 180: 347-52), SART (Shichijo S *et al.*, (1998) *J Exp Med*

000173

187:277-88), y NY-ESO-1 (Chen Y.T. *et al.*, (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 1914-8). Por otro lado, determinados se ha demostrado que determinados productos genéticos que se sobreexpresan de forma probada y algo específica en las células tumorales son reconocidos como blancos para inducir respuestas inmunes celulares. Estos productos genéticos incluyen p53 (Umano Y *et al.*, (2001) *Br J Cancer*, 84:1052-7), HER2/neu (Tanaka H *et al.*, (2001) *Br J Cancer*, 84: 94-9), CEA (Nukaya I *et al.*, (1999) *Int. J. Cancer* 80, 92-7) y semejantes.

A pesar del progreso significativo en la investigación clínica relacionada con los TAA (Rosenberg SA *et al.*, (1998) *Nature Med*, 4: 321-7; Mukherji B. *et al.*, (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 8078-82.; Hu X *et al.*, (1996) *Cancer Res*, 56: 2479-83), en la actualidad solamente hay una cantidad muy limitada de TAA candidatos apropiados para el tratamiento de cánceres. Los TAA que se expresan de forma abundante en las células cancerosas, y cuya expresión está restringida a las células cancerosas, serían candidatos prometedores como blancos inmunoterapéuticos.

Tanto HLA-A24 como HLA-A0201 son alelos de HLA comunes en las poblaciones japonesa y caucásica (Date Y *et al.*, (1996) *Tissue Antigens* 47: 93-101; Kondo A *et al.*, (1995) *J Immunol* 155: 4307-12; Kubo RT *et al.*, (1994) *J Immunol* 152: 3913-24; Imanishi *et al.*, *Proceeding of the eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference*, Oxford University Press, Oxford, 1065 (1992); Williams F *et al.*, (1997) *Tissue Antigen* 49: 129-33). Por consiguiente, los péptidos antigénicos de los cánceres presentados por estos alelos de HLA pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de cánceres entre pacientes japoneses y caucásicos. Además, se sabe que la inducción de los CTL de baja afinidad *in vitro* comúnmente es el resultado de la exposición a

000174

concentraciones elevadas de péptidos, lo que genera un nivel elevado de complejos de péptidos/MHC específicos sobre células presentadoras de antígenos (APC) y que activará efectivamente estos CTL (Alexander-Miller *et al.*, (1996) Proc Natl Acad Sci USA 93: 4102-7).

Recientemente fue posible determinar la secuencia del péptido que se une a HLA clase I usando algoritmos (Journal of Immunological Methods, (1995), Vol. 185, pp. 181-190, J. Immunol., (1994), Vol.152, pp.163-175, protein science, (2000), Vol.9, pp.1838-1846). Sin embargo, es difícil decir que sea posible cortar el epitope esperado del péptido hasta obtener el tamaño deseado, que sea posible expresarlo en la superficie de la célula blanco con la molécula HLA, o que pueda ser reconocido por los CTL. Más aún, el algoritmo, por ejemplo, BIMAS (http://bimas.dcrt.nih.gov/cgi-bin/molbio/ken_parker_comboform) (Parker KC, *et al.*, (1994) J Immunol; 152(1):163-75; Kuzushima K, *et al.*, (2001) Blood; 98(6):1872-81), puede sugerir el péptido que se une a la molécula HLA, pero el péptido sugerido no es riguroso (Bachinsky MM, *et al.*, Cancer Immun. 22 de Marzo de 2005; 5:6). Por ende, el análisis de TAA aún presenta una cantidad de desafíos y dificultades.

Los desarrollos recientes en las tecnologías de microseries de ADNc han permitido la construcción de perfiles exhaustivos de expresión genética en células malignas, en comparación con las células normales (Okabe, H. *et al.*, (2001) Cancer Res., 61, 2129-37; Lin YM. *et al.*, (2002) Oncogene, 21; 4120-8; Hasegawa S. *et al.*, (2002) Cancer Res 62:7012-7). Este abordaje permite una comprensión más profunda de la naturaleza compleja de las células cancerosas y los mecanismos de la carcinogénesis, y facilita la identificación de genes cuya expresión está desregulada en los tumores (Bienz M. *et al.*, (2000) Cell 103,

000175

311-20). Entre los transcriptos identificados como regulados positivamente en los cánceres, se ha descubierto recientemente *CDH3* (Nº de Acceso GenBank NM_001793; SEQ ID Nº 1, 2), *EPHA4* (Nº de Acceso GenBank L36645; SEQ ID Nº 3, 4), *ECT2* (Nº de Acceso GenBank AY376439; SEQ ID Nº 5, 6), *HIG2* (Nº de Acceso GenBank NM_013332; SEQ ID Nº 7, 8), *INHBB* (Nº de Acceso GenBank NM_002193; SEQ ID Nº 9, 10), *KIF20A* (Nº de Acceso GenBank NM_005733; SEQ ID Nº 11, 12), *KNTC2* (Nº de Acceso GenBank AF017790; SEQ ID Nº 13, 14), *TTK* (Nº de Acceso GenBank NM_003318; SEQ ID Nº 15, 16) y *URLC10* (Nº de Acceso GenBank NM_017527; SEQ ID Nº 17, 18). Los contenidos completos de las referencias se incorporan a modo de referencia en la presente documentación. Estos genes son de interés particular para los presentes inventores, ya que están regulados de forma positiva específicamente en las células tumorales de diversos tejidos cancerosos de los casos analizados (véase más adelante). Por lo tanto, los péptidos inmunogénicos derivados de *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* y *URLC10* pueden ser útiles en la eliminación selectiva de las células tumorales que expresan estos antígenos. La presente invención se relaciona con estas y otras necesidades.

Como las drogas citotóxicas, tales como M-VAC, comúnmente provocan reacciones adversas severas, está claro que la selección a conciencia de nuevas moléculas blanco, sobre la base de mecanismos de acción bien caracterizados, debería ser muy útil en el desarrollo de drogas anti-cancerosas efectivas con un riesgo mínimo de efectos colaterales. Con este fin, previamente se relazaron análisis de los perfiles de expresión de diversos cánceres y tejidos humanos normales. Estos estudios resultaron en el descubrimiento de múltiples

000176

genes que se sobreexpresan específicamente en el cáncer (Lin YM, *et al.*, *Oncogene*. 13 de Junio de 2002; 21:4120-8; Kitahara O, *et al.*, *Cancer Res.* 1º de Mayo de 2001; 61:3544-9; Suzuki C, *et al.*, *Cancer Res.* 1º de Noviembre de 2003 1; 63:7038-41; Ashida S, *Cancer Res.* 1º de Septiembre de 2004; 64:5963-72; Ochi K, *et al.*, *Int J Oncol.* Marzo de 2004; 24(3):647-55; Kaneta Y, *et al.*, *Int J Oncol.* Septiembre de 2003; 23:681-91; Obama K, *Hepatology.* Junio de 2005; 41:1339-48; Kato T, *et al.*, *Cancer Res.* 1º de Julio de 2005; 65:5638-46; Kitahara O, *et al.*, *Neoplasia.* Julio-Agosto de 2002; 4:295-303; Saito-Hisaminato A *et al.*, *DNA Res* 2002, 9: 35-45). Los ejemplos de estos genes identificados como sobreexpresados en diversos cánceres incluyen, sin limitaciones, CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10. CDH3 ha sido identificado con anterioridad como sobreexpresado en cáncer de vejiga, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de células pulmonares no pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, tumores de tejidos blandos y tumores testiculares. EPHA4 ha sido identificado en cáncer de vejiga, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, endometriosis, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y tumores de tejidos blandos. ECT2 ha sido identificado en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, leucemia mieloide crónica (CML), cáncer colorrectal, cáncer de esófago, NSCLC, linfoma, cáncer de próstata, carcinoma renal y cáncer de células pulmonares pequeñas (SCLC). HIG2 ha sido identificado en carcinoma renal y SCLC. INHBB ha sido identificado en carcinoma colangiocelular, cáncer de esófago, NSCLC, carcinoma renal, SCLC y tumores de tejidos blandos. KIF20A ha sido

000177

identificado en cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma colangiocelular, cáncer de esófago, NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal y SCLC. KNTC2 ha sido identificado en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC y tumores de tejidos blandos. TTK ha sido identificado en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de próstata, SCLC y tumores de tejidos blandos. URLC10 ha sido identificado en cáncer de vejiga, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, cáncer de esófago, cáncer gástrico, NSCLC, osteosarcoma, cáncer de páncreas y SCLC.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de blancos aplicables de inmunoterapia. Como los TAA comúnmente no presentan inmunogenicidad, el descubrimiento de blancos apropiados es de extrema importancia. Como se mencionó con anterioridad, CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10 han sido identificados como regulados positivamente en diversos cánceres. Más particularmente, estos genes fueron identificados usando un perfilamiento de la expresión genética con una microserie de ADNc que abarco el genoma completo. Como se describió con anterioridad, se demostró que la expresión de *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* y *URLC10* está regulada en forma positiva específicamente en diversas células tumorales, desde células de cáncer de páncreas hasta carcinomas de células renales. Como se describe en la Tabla 1,

000178

la expresión de CDH3 se halla fehacientemente elevada en 26 de los 34 cánceres de vejiga, 17 de los 19 cánceres cervicales, la totalidad de los 19 carcinomas colangiocelulares, 30 de los 34 cánceres colorrectales, 20 de las 21 endometriosis, 13 de los 20 cánceres gástricos, 7 de los 8 cánceres gástricos de tipo difuso, 36 de los 37 NSCLC, la totalidad de los 16 cánceres de páncreas, la totalidad de los 21 tumores de tejidos blandos, y la totalidad de los 10 tumores testiculares.

En la Tabla 1 se demuestra esto con mayor detalle:

La expresión de EPHA4 se halla fehacientemente elevada en 14 de los 34 cánceres de vejiga, 8 de los 14 cánceres cervicales, 10 de los 25 carcinomas colangiocelulares, 5 de las 15 endometriosis, 5 de los 8 cánceres gástricos de tipo difuso, la totalidad de los 5 cánceres de ovario, la totalidad de los 14 cánceres de páncreas, 20 de los 51 cánceres de próstata y 14 de los 23 tumores de tejidos blandos.

La expresión de ECT2 se halla fehacientemente elevada en 17 de los 19 cánceres de vejiga, 5 de los 12 cánceres de mama, la totalidad de los 14 cánceres cervicales, la totalidad de los 13 carcinomas colangiocelulares, la totalidad de los 5 CML, 7 de los 8 cánceres colorrectales, 12 de los 16 cánceres de esófago, 6 de los 16 NSCLC, 8 de los 10 linfomas, 1 de 1 cáncer de páncreas, 10 de los 13 cánceres de próstata, 3 de los 6 carcinomas renales y 12 de los 13 cánceres SCLC.

La expresión de HIG2 se halla fehacientemente elevada en 19 de los 20 cánceres renales y 7 de los 9 tumores de tejidos blandos.

La expresión de INHBB se halla fehacientemente elevada en 10 de los 21 carcinomas colangiocelulares, la totalidad de los 12 cánceres de esófago, 10

000179

de los 13 NSCLC, 22 de los 24 carcinomas renales, 8 de los 14 cánceres SCLC y 45 de los 49 tumores de tejidos blandos.

La expresión de KIF20A se halla fehacientemente elevada en la totalidad de los 31 cánceres de vejiga, 38 de los 61 cánceres de mama, 10 de los 11 carcinomas colangiocelulares, 7 de los 19 cánceres de esófago, 21 de los 22 NSCLC, la totalidad de los 6 cánceres de ovario, 17 de los 36 cánceres de próstata, 6 de los 11 carcinomas renales y la totalidad de los 15 SCLC.

La expresión de KNTC2 se halla fehacientemente elevada en 30 de los 32 cánceres de vejiga, 47 de los 56 cánceres de mama, la totalidad de los 10 cánceres cervicales, 16 de los 22 carcinomas colangiocelulares, 17 de los 37 CML, 3 de los 10 cánceres colorrectales, 11 de los 46 cánceres de esófago, 15 de los 19 NSCLC, 7 de los 8 linfomas, 20 de los 24 osteosarcomas, 3 de los 5 cánceres de ovario, la totalidad de los 2 cánceres de páncreas, 15 de los 37 cánceres de próstata, 14 de los 19 carcinomas renales, la totalidad de los 15 SCLC y 40 de los 59 tumores de tejidos blandos.

La expresión de TTK se halla fehacientemente elevada en la totalidad de los 27 cánceres de vejiga, 25 de los 30 cánceres de mama, 15 de los 16 cánceres cervicales, la totalidad de los 10 carcinomas colangiocelulares, 5 de los 7 CML, 6 de los 10 cánceres colorrectales, 24 de los 44 cánceres de esófago, 8 de los 15 cánceres de hígado, la totalidad de los 12 NSCLC, la totalidad de los 6 linfomas, 13 de los 16 osteoblastomas, 12 de los 17 cánceres de próstata, la totalidad de los 15 SCLC y 16 de los 33 tumores de tejidos blandos.

La expresión URLC10 de se halla fehacientemente elevada en la totalidad de los 29 cánceres de vejiga, 15 de los 16 cánceres cervicales, la totalidad de los 7 carcinomas colangiocelulares, 7 de los 19 cánceres de

000180

esófago, la totalidad de los 3 cánceres gástricos, 24 de los 27 NSCLC, 15 de los 19 osteosarcomas, 4 de los 5 cánceres de páncreas, 33 de los 43 tumores de tejidos blandos.

La presente invención se basa al menos en parte en la identificación de epitopes peptídicos específicos de los productos génicos de estos genes (*CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* y *URLC10*) que poseen la capacidad de inducir linfocitos T citotóxicos específicos (CTL) específicos para las moléculas correspondientes. Como se describirá con mayor detalle más adelante, se estimularon células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de un donante saludable usando los péptidos de unión candidatos HLA-A*2402 o HLA-A*0201 derivados de *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* o *URLC10*. Después se establecieron clones y/o líneas de CTL con citotoxicidad específica por las células blanco positivas HLA-A24 o HLA-A2, cada una tratada con pulsos de los péptidos candidatos. Estos resultados demuestran que estos péptidos son epitopes peptídicos HLA-A24 o HLA-A2 restringidos, que pueden inducir respuestas inmunes potentes y específicas contra células que expresan *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* o *URLC10*.

Por consiguiente, en la presente invención se proveen métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la sobreexpresión de *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* o *URLC10*, por ejemplo, cáncer. Estos métodos comprenden el paso de administrarle a un sujeto que los necesita los polipéptidos *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* y/o *URLC10* de la invención. La administración de estos péptidos resulta en la inducción de inmunidad anti-tumoral, tal como la producida por la

000181

10
2

administración de estos polipéptidos. Por ende, en la presente invención se proveen métodos para inducir inmunidad anti-tumoral en un sujeto, donde los métodos comprenden el paso de administrar al sujeto los polipéptidos CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10, y también composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, el cáncer, que incluyen los polipéptidos CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10. Los ejemplos de estos cánceres incluyen, sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular.

Además, en la presente invención se proveen métodos para prevenir la recurrencia post-quirúrgica de la enfermedad mencionada con anterioridad. Con relación a los fines y los objetivos específicos mencionados con anterioridad, aquellos entrenados en la técnica han de comprender que uno o más aspectos de esta invención pueden cumplir determinados objetivos, mientras que uno o más aspectos diferentes pueden cumplir otros objetivos. Cada objetivo puede no aplicarse de forma igual, en todos sus aspectos, a cada aspecto de esta invención. Por lo tanto, los objetos en la presente documentación pueden contemplarse de forma alternativa con relación a cualquier aspecto individual de esta invención.

Otros objetos y características de la invención serán completamente

000182

evidentes cuando la siguiente descripción detallada se lea en combinación con las figuras y los ejemplos adjuntos. Sin embargo, ha de comprenderse que el resumen de la invención precedente y la descripción detallada a continuación comprenden realizaciones preferidas, y no restringen la invención o excluyen otras realizaciones alternativas de la invención. En particular, si bien la invención se describe en la presente documentación con referencia a una cantidad de realizaciones específicas, ha de apreciarse que la descripción ilustra la invención y no ha de interpretarse como un límite para la invención. Aquellos entrenados en la técnica pueden concebir diversas modificaciones y aplicaciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención, tal como se los describe en las reivindicaciones adjuntas. Del mismo modo, otros objetos, características, beneficios y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de este resumen y determinadas realizaciones que se describirán más adelante, y serán evidentes para aquellos entrenados en la técnica. Estos objetos, características, beneficios y ventajas serán evidentes a partir de lo anterior, en combinación con los ejemplos, los datos y las figuras adjuntas, y todas las inferencias razonables que se realicen a partir de ellas, solas o en consideración de las referencias incorporadas en la presente documentación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Varios aspectos y aplicaciones de la presente invención serán evidentes para aquellos entrenados en la técnica al considerar la descripción breve de las figuras y la descripción detallada de la presente invención y sus realizaciones preferidas, que se presentan a continuación:

[Fig. 1-1]

En la **Figura 1** se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos,

000183

con los que también se demuestra que CDH3-A24-10-332 (SEQ ID N° 34), CDH3-A24-10-470 (SEQ ID N° 358), CDH3-A24-9-513 (SEQ ID N° 19), CDH3-A24-9-406 (SEQ ID N° 22), CDH3-A24-10-807 (SEQ ID N° 30) y CDH3-A24-10-655 (SEQ ID N° 344) presentan una producción potente de IFN-gamma. En "a" se ilustra el ejemplo de péptidos negativos en los que no pudo detectarse una capacidad de inducción de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA-A*2402. En "b" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de CDH3-A24-10-332 (SEQ ID N° 34). CDH3-A24-10-332 (SEQ ID N° 34) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo ELISPOT con IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #4 se indica en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. En "c" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de CDH3-A24-10-470 (SEQ ID N° 358). CDH3-A24-10-470 (SEQ ID N° 358) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #4 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. En "d" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de CDH3-A24-9-513 (SEQ ID N° 19). CDH3-A24-9-513 (SEQ ID N° 19) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma. La cavidad #6 se ilustra en cavidades recuadradas en el **panel izquierdo**, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. Más aún, la línea CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #5 se ilustra en

000184

cavidades recuadradas en el **panel medio**, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítopo peptídico. En "e" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de CDH3-A24-9-406 (SEQ ID N° 22). CDH3-A24-9-406 (SEQ ID N° 22) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #2 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítopo peptídico.

[Fig. 1-2]

En la Figura 1 se ilustran los resultados del análisis de los epítopos peptídicos, con los que también se demuestra que CDH3-A24-10-332 (SEQ ID NO: 34), CDH3-A24-10-470 (SEQ ID NO: 358), CDH3-A24-9-513 (SEQ ID NO: 19), CDH3-A24-9-406 (SEQ ID NO: 22), CDH3-A24-10-807 (SEQ ID NO: 30) y CDH3-A24-10-655 (SEQ ID NO: 344) resultan en una producción potente de IFN-gamma. En "f" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de CDH3-A24-10-807 (SEQ ID N° 30). CDH3-A24-10-807 (SEQ ID N° 30) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #5 se ilustran en cavidades recuadradas. El clon de CTL establecido contra el péptido presentó actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con el gen CDH3 completo y la molécula HLA-A24 (**gráfico derecho inferior**). Por otro lado, se prepararon COS7 transfectadas con CDH3 completo, pero sin HLA-A24, y COS7 transfectadas con HLA-A24, pero sin CDH3 completo, como control negativo. El clon de CTL presentó una actividad de CTL específicos elevados contra COS7

000185

que habían sido transfectadas con CDH3 y HLA-A24. En "g" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de CDH3-A24-10-655 (SEQ ID N° 344). CDH3-A24-10-655 (SEQ ID N° 344) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #1 se ilustran en cavidades recuadradas. El clon de CTL establecido contra el péptido presentó actividad de CTL específica alta contra COS7 que habían sido transfectadas con el gen CDH3 completo y la molécula HLA-A24 (**gráfico derecho inferior**). Por otro lado, se prepararon COS7 transfectadas con CDH3 completo, pero sin HLA-A24, y COS7 transfectadas con HLA-A24, pero sin CDH3 completo, como control negativo. El clon de CTL presentó una actividad de CTL específica alta contra COS7 que habían sido transfectadas con CDH3 y HLA-A24.

[Fig. 2]

En la **Figura 2** se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos, con los que también se demuestra que Epha4-A24-9-453 (SEQ ID N° 41), Epha4-A24-9-5 (SEQ ID N° 44), Epha4-A24-9-420 (SEQ ID N° 48), Epha4-A24-9-869 (SEQ ID N° 46), Epha4-A24-10-24 (SEQ ID N° 78) Epha4-A02-9-501 (SEQ ID N° 376) y Epha4-A02-9-165 (SEQ ID N° 379) presentan una producción potente de IFN-gamma. En "a" se ilustra el ejemplo de péptidos negativos en los que no pudo detectarse una capacidad de inducción de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA. En "b" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de Epha4-A24-9-453 (SEQ ID N° 41). Epha4-A24-9-453 (SEQ ID N° 41) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de

000186

IFN-gamma, y la línea CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #3 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. En "c" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de Epha4-A24-9-5 (SEQ ID N° 44). Epha4-A24-9-5 (SEQ ID N° 44) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #2 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. En "d" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de Epha4-A24-9-420 (SEQ ID N° 48). Epha4-A24-9-420 (SEQ ID N° 48) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma. La cavidad #6 se ilustra en cavidades recuadradas en el **panel superior**, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. Más aún, la línea CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #6 se ilustra en cavidades recuadradas en el **panel medio**, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. En "e" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de Epha4-A24-9-869 (SEQ ID N° 46). Epha4-A24-9-869 (SEQ ID N° 46) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #5 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. En "f" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de Epha4-A24-10-24 (SEQ ID N° 78).

000187

Epha4-A24-10-24 (SEQ ID N° 78) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #4 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítopo peptídico. En "g" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de Epha4-A02-9-501 (SEQ ID N° 376). Epha4-A02-9-501 (SEQ ID N° 376) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #8 se ilustran en cavidades recuadradas. La actividad citotóxica de la línea de CTL establecida contra las células blanco tratadas con pulsos del péptido se midió con un ensayo de liberación de Cr (CRA) (**gráfico inferior**), y la línea CTL presentó una actividad citotóxica específica muy potente contra las células blanco tratadas con pulsos de péptidos. En "h" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de Epha4-A02-9-165 (SEQ ID N° 379). Epha4-A02-9-165 (SEQ ID N° 379) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que fue establecida a partir de la cavidad positiva #3 se ilustra en cavidades recuadradas. La actividad citotóxica de la línea de CTL establecida contra células blanco tratadas con pulsos de péptido se midió con un ensayo de liberación de Cr (CRA) (**gráfico derecho**), y la línea CTL presentó una actividad citotóxica específica muy potente contra las células blanco tratadas con pulsos de péptidos.

[Fig. 3]

En la Figura 3 se ilustran los resultados del análisis de los epítopos peptídicos,

000188

con los que también se demuestra que ECT2-A24-9-515 (SEQ ID N° 80), ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100) y ECT2-A24-10-101 (SEQ ID N° 101) presentan una producción potente de IFN-gamma. En "a" se ilustra el ejemplo de péptidos negativos en los que no pudo detectarse una capacidad de inducción de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA. En "b" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de ECT2-A24-9-515 (SEQ ID N° 80). ECT2-A24-9-515 (SEQ ID N° 80) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma. Las cavidades #5 y #7 se ilustran en cavidades recuadradas en el **panel izquierdo**, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítopo peptídico. Más aún, la línea CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #7 se ilustra en cavidades recuadradas en el **segundo panel**, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítopo peptídico. La actividad citotóxica de la línea de CTL contra la línea de células cancerosas TE6, que expresa ECT2 y HLA-A24 en forma endógena, se midió con un ensayo de liberación de Cr (CRA), y el clon de CTL presentó una actividad citotóxica muy potente contra TE6. Por otro lado, las células efectoras no presentaron la actividad citotóxica de la línea CTL contra la línea de células cancerosas TE5, que expresan solamente ECT2 y no pudieron detectarse. En "c" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100). ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #2 se ilustran en cavidades recuadradas. El clon de CTL establecido contra el péptido presentó

000189

una actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con la totalidad del gen ECT2 y la molécula HLA-A24. Por otro lado, se prepararon COS7 transfectadas con la totalidad del gen ECT2, pero sin HLA-A24, COS7 transfectadas con HLA-A24 y el gen URLC10 como reemplazo de ECT2 completo, y COS7 transfectadas con HLA-A24 y tratadas con pulsos de ECT2-10-101 como control negativo. El clon de CTL presentó una actividad de CTL específica alta contra COS7 que habían sido transfectadas con ECT2 y HLA-A24. En "d" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de ECT2-A24-10-101 (SEQ ID N° 101). ECT2-A24-10-101 (SEQ ID N° 101) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #1 se ilustra en cavidades recuadradas. La línea de CTL establecida desarrollada contra el péptido presentó actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con la totalidad del gen ECT2 y la molécula HLA-A24. Se prepararon COS7 transfectadas con la totalidad del gen ECT2, pero sin HLA-A24, las COS7 transfectadas con HLA-A24 y el gen URLC10 como reemplazo de ECT2 completo, y las COS7 transfectadas con HLA-A24 y tratadas con pulsos de ECT2-10-40 como control negativo. El clon de CTL presentó una actividad de CTL específica alta contra COS7 que habían sido transfectadas con ECT2 y HLA-A24.

[Fig. 4-1]

En la **Figura 4** se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos, con los que también se demuestra que HIG2-A24-9-19 (SEQ ID N° 110), HIG2-A24-9-22 (SEQ ID N° 111), HIG2-A24-9-8 (SEQ ID N° 387), HIG2-A24-10-7 (SEQ ID N° 112), HIG2-A24-10-18 (SEQ ID N° 394),

000190

HIG2-A02-9-15 (SEQ ID N° 116), HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117) y HIG2-A02-10-8 (SEQ ID N° 121) presentan una producción potente de IFN-gamma. En "a" se ilustra el ejemplo de péptidos negativos en los que no pudo detectarse una capacidad de inducción de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA. En "b" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de HIG2-A24-9-19 (SEQ ID N° 110). HIG2-A24-9-19 (SEQ ID N° 110) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #6 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítopo peptídico. En "c" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de HIG2-A24-9-22 (SEQ ID N° 111). HIG2-A24-9-22 (SEQ ID N° 111) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de CTL que fueron establecidos a partir de la cavidad positiva #7 se ilustran en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítopo peptídico. En "d" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de HIG2-A24-9-8 (SEQ ID N° 387). HIG2-A24-9-8 (SEQ ID N° 387) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de CTL que fueron establecidos a partir de la cavidad positiva #5 se ilustran en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítopo peptídico. En "e" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de HIG2-A02-9-8 (SEQ ID N° 114). HIG2-A02-9-8 (SEQ ID N° 114) presentó una producción potente de IFN-gamma,

000191

en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que fue establecida a partir de la cavidad positiva #10 se ilustra en cavidades recuadradas. La línea de CTL establecida desarrollada contra el péptido presenta actividad de CTL específica contra 293T transfectadas con la totalidad del gen HIG2 y la molécula HLA-A02. Se prepararon 293T transfectadas con la totalidad de HIG2, pero sin HLA-A02, 293T transfectadas con HLA-A02 y el gen FoxP3 como reemplazo de la totalidad de HIG2, y 293T transfectadas con HLA-A02 y tratadas con pulsos de HIG2-9-15 como control negativo. La línea de CTL presentó una actividad de CTL específica alta contra 293T que habían sido transfectadas con HIG2 y HLA-A02.

[Fig. 4-2]

En la figura 4 se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos, con los que también se demuestra que HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110), HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111), HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387), HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112) , HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116), HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117) y HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121) resultan en una producción potente de IFN-gamma. En "f" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de HIG2-A24-10-7 (SEQ ID N° 112). HIG2-A24-10-7 (SEQ ID N° 112) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y las líneas o el clon de CTL que se establecieron a partir de las cavidades positivas #1 y #7 se ilustran en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítopo peptídico. En "g" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de HIG2-A24-10-18 (SEQ ID N° 394). HIG2-A24-10-18

000192

(SEQ ID N° 394) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de CTL que fueron establecidos a partir de la cavidad positiva #7 se ilustran en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítopo peptídico. En "h" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de HIG2-A02-9-15 (SEQ ID N° 116). HIG2-A02-9-15 (SEQ ID N° 116) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que fue establecida a partir de la cavidad positiva #10 se ilustra en cavidades recuadradas. La línea de CTL establecida desarrollada contra el péptido presentó actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con la totalidad del gen HIG2 y la molécula HLA-A02. Se prepararon COS7 transfectadas con la totalidad del gen HIG2, pero sin HLA-A02 y COS7 transfectadas con HLA-A02 y tratadas con pulsos del péptido HIG2-9-8 como control negativo. La línea de CTL presentó una actividad de CTL específica alta contra COS7 que habían sido transfectadas con HIG2 y HLA-A02. [Fig. 4-3]

En la figura 4 se ilustran los resultados del análisis de los epítopes peptídicos, con los que también se demuestra que HIG2-A24-9-19 (SEQ ID NO: 110), HIG2-A24-9-22 (SEQ ID NO: 111), HIG2-A24-9-8 (SEQ ID NO: 387), HIG2-A24-10-7 (SEQ ID NO: 112) , HIG2-A24-10-18 (SEQ ID NO: 394), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID NO: 116), HIG2-A02-9-4 (SEQ ID NO: 117) y HIG2-A02-10-8 (SEQ ID NO: 121) resultan en una producción potente de IFN-gamma. En "i" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117). HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117) presentó una producción

000193

potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #10 se ilustran en cavidades recuadradas. La línea de CTL establecida desarrollada contra el péptido presentó actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con la totalidad del gen HIG2 y la molécula HLA-A02 (**gráfico medio**). También se prepararon COS7 transfectadas con la totalidad del gen HIG2, pero sin HLA-A02, COS7 transfectadas con HLA-A02 y el gen TTK como reemplazo de la totalidad de HIG2, y COS7 transfectadas con HLA-A02 y tratadas con pulsos de HIG2-9-8 como control negativo. La actividad citotóxica del clon de CTL contra 293T transfectadas con la totalidad del gen HIG2 y la molécula HLA-A02, y contra la línea de células cancerosas Caki-1, que expresan de forma endógena HIG2 y HLA-A02, se midió con un ensayo de liberación de Cr (CRA) (**gráficos inferiores**), y el clon de CTL presentó una actividad citotóxica muy potente contra las transfectantes con el gen HIG2 y HLA-A02, y Caki-1. Por otro lado, las células efectoras no presentaron la actividad citotóxica de la línea CTL contra 293T transfectadas solamente con HIG2 o solamente con HLA-A02, y no fue posible detectar la línea de células cancerosas A498, que solamente expresó HIG2. En "j" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de HIG2-A02-10-8 (SEQ ID N° 121). HIG2-A02-10-8 (SEQ ID N° 121) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #9 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epitope peptídico.

000194

[Fig. 5-1]

En la **Figura 5** se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos, con los que también se demuestra que INHBB-A24-9-180 (SEQ ID N° 395), INHBB-A24-10-180 (SEQ ID N° 133), INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135), INHBB-A24-10-7 (SEQ ID N° 137) e INHBB-A24-10-212 (SEQ ID N° 426) presentan una producción potente de IFN-gamma. En "a" se ilustra el ejemplo de péptidos negativos en los que no pudo detectarse una capacidad de inducción de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA. En "b" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de INHBB-A24-9-180 (SEQ ID N° 395). INHBB-A24-9-180 (SEQ ID N° 395) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #7 se ilustran en cavidades recuadradas. La actividad citotóxica de el clon de CTL establecido contra células tumorales Miapaca2, que expresan INHBB y HLA-A02, se midió con un ensayo de liberación de Cr (CRA), y las células efectoras presentaron una actividad citotóxica específica alta contra Miapaca2. Por otro lado, no presentaron una actividad citotóxica específica significativa contra Caki-1, que expresan INHBB, pero sin HLA-A02. En "c" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de INHBB-A24-10-180 (SEQ ID N° 133). INHBB-A24-10-180 (SEQ ID N° 133) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que fue establecida a partir de la cavidad positiva #3 se ilustra en cavidades recuadradas. La línea de CTL establecida desarrollada contra el péptido presentó actividad de CTL específica alta contra 293T, transfectadas con la totalidad del gen INHBB y la molécula HLA-A24.

000195

También se prepararon 293T transfectadas con la totalidad de INHBB, pero sin HLA-A24, y 293T transfectadas con HLA-A24 y tratadas con pulsos del péptido INHBB-10-305, como control negativo.

[Fig. 5-2]

En la figura 5 se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos, con los que también se demuestra que INHBB-A24-9-180 (SEQ ID NO: 395), INHBB-A24-10-180 (SEQ ID NO: 133), INHBB-A24-10-305 (SEQ ID NO: 135), INHBB-A24-10-7 (SEQ ID NO: 137) y INHBB-A24-10-212 (SEQ ID NO: 426) resultan en una producción potente de IFN-gamma. En "d" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135). INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #2 se ilustran en cavidades recuadradas. El clon de CTL establecido contra el péptido presentó actividad de CTL específica alta contra 293T, transfectadas con la totalidad del gen INHBB y la molécula HLA-A24. También se prepararon 293T transfectadas con la totalidad de INHBB, pero sin HLA-A24, y 293T transfectadas con HLA-A24 y tratadas con pulsos del péptido INHBB-10-180, como control negativo. En "e" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de INHBB-A24-10-7 (SEQ ID N° 137)). INHBB-A24-10-7 (SEQ ID N° 137) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y las líneas de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #8 se ilustran en cavidades recuadradas en el panel superior, y aquellas que se prepararon a partir de la cavidad positiva #2 se ilustran en cavidades recuadradas en el panel inferior. La

000196

línea de CTL de la cavidad #8 presentó actividad de CTL específica contra 293T, transfectadas con la totalidad del gen INHBB y la molécula HLA-A24. También se prepararon 293T transfectadas con la totalidad de INHBB, pero sin HLA-A24, y 293T transfectadas con HLA-A24 y tratadas con pulsos del péptido INHBB-10-40, como control negativo. En "f" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de INHBB-A24-10-212 (SEQ ID N° 426). INHBB-A24-10-212 (SEQ ID N° 426) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #1 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítope peptídico.

[Fig. 6-1]

En la **Figura 6** se ilustran los resultados del análisis de los epítopes peptídicos, con los que también se demuestra que KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186), KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID N° 178), KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194) y KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID N° 174) presentan una producción potente de IFN-gamma. En "a" se ilustra el ejemplo de péptidos negativos en los que no pudo detectarse una capacidad de inducción de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA. En "b" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186). KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma. La cavidad #5 se ilustra en cavidades recuadradas en el **panel inferior derecho**, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítope peptídico. Más aún, La línea y el clon de CTL que se establecieron a partir de la

000197

cavidad positiva #5 se ilustran en cavidades recuadradas en el panel superior izquierdo, donde también se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. El clon de CTL establecido contra el péptido presentó actividad de CTL específica contra 24-LCL, transfectadas con la totalidad del gen KIF20A. También se preparó un vector transfectado señuelo A24-LCL como control negativo. La actividad citotóxica del clon de CTL contra células tumorales **PK45P**, que expresan KIF20A y HLA-A24, se midió con un ensayo de liberación de Cr (CRA), y el clon de CTL presentó una actividad citotóxica específica muy potente contra **PK45P** (gráfico derecho inferior). Por otro lado, no presentó una actividad citotóxica específica significativa contra PK59, que expresan KIF20A, pero sin HLA-A24. En "c" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID N° 178). KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID N° 178) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma. Las cavidades #3 y 4 se ilustran en cavidades recuadradas en el panel derecho, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. Más aún, La línea de CTL que fue establecida a partir de la cavidad positiva #3 se ilustra en cavidades recuadradas en el panel izquierdo, donde también se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. La línea de CTL establecida presentó actividad de CTL específica alta contra COS7 transfectadas con la totalidad del gen KIF20A y la molécula HLA-A24. También se prepararon COS7 transfectadas con la totalidad del gen KIF20A, pero sin HLA-A24, y COS7 transfectadas con HLA-A24 y tratadas con pulsos del péptido KIF20A-9-621, como control negativo.

000198

[Fig. 6-2]

En la Figura 6 se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos, con los que también se demuestra que KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID NO: 186), KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID NO: 178), KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID NO: 194) y KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID NO: 174) resultan en una producción potente de IFN-gamma. En "d" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194). KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y las líneas de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #6 se ilustran en cavidades recuadradas en el **panel superior izquierdo**, y aquellas que se establecieron a partir de la cavidad positiva #3 se ilustra en cavidades recuadradas en el **panel inferior medio**, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epitope peptídico. Más aún, el clon de CTL seleccionado a partir de la línea de CTL de la cavidad #6 mediante la limitación de la dilución presentó actividad de CTL específica contra las células blanco. El clon de CTL establecido presentó actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con la totalidad del gen KIF20A y la molécula HLA-A24. También se prepararon COS7 transfectadas con la totalidad del gen KIF20A, pero sin HLA-A24, COS7 transfectadas con HLA-A24 y el gen URLC10 como reemplazo de la totalidad de KIF20A, y COS7 transfectadas HLA-A24 y tratadas con pulsos del péptido KIF20A-10-308, como control negativo. En "e" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID N° 174). KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID N° 174) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y las

000'99

líneas de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #2 se ilustran en cavidades recuadradas en el **panel superior izquierdo**, y aquellas que se establecieron a partir de la cavidad positiva #6 se ilustran en cavidades recuadradas en el **panel inferior medio**, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epitope peptídico. Más aún, el clon de CTL seleccionado a partir de la línea de CTL de la cavidad #2 mediante la limitación de la dilución presentó actividad de CTL específica contra las células blanco. La actividad citotóxica del clon de CTL contra células tumorales Mlapaca2, que expresan KIF20A y HLA-A24, se midió con un ensayo de liberación de Cr (CRA), y el clon de CTL presentó una actividad citotóxica muy potente contra Mlapaca2. Por otro lado, no presentó actividad citotóxica específica significativa contra PK59, que expresan KIF20A, pero sin HLA-A24.

[Fig. 7-1]

En la **Figura 7** se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos, con los que también se demuestra que KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID N° 196), KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID N° 202), KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID N° 210), KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID N° 213), KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214), KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID N° 217) y KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID N° 223) presentan una producción potente de IFN-gamma. En "a" se ilustra el ejemplo de péptidos negativos en los que no pudo detectarse una capacidad de inducción de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA. En "b" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID N° 196). KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID N° 196) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva

000200

#8 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítope peptídico. En "c" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID N° 202). KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID N° 202) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #5 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítope peptídico. En "d" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID N° 210). KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID N° 210) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y el clon de CTL que fueron establecidos a partir de la cavidad positiva #5 se ilustran en cavidades recuadradas donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítope peptídico. En "e" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID N° 213). KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID N° 213) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #7 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítope peptídico.

[Fig. 7-2]

En la Figura 7 se ilustran los resultados del análisis de los epítopes peptídicos, con los que también se demuestra que KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID NO: 196), KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID NO: 202), KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID NO: 210)

000201

11

KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID NO: 213), KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID NO: 214), KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID NO: 217) y KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID NO: 223) resultan en una producción potente de IFN-gamma. En "f" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214). KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y las líneas y el clon de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #4 se ilustran en cavidades recuadradas en el **panel superior izquierdo**, y aquellas que se establecieron a partir de la cavidad positiva #5 se ilustran en cavidades recuadradas en el **panel medio**, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. Más aún, el clon de CTL seleccionado a partir de la línea de CTL de la cavidad #5 mediante la limitación de la dilución presentó actividad de CTL específica contra las células blanco. La línea de CTL establecida a partir de la cavidad #4 presentó actividad de CTL específica contra HEK293 transfectadas con la totalidad del gen KNTC2 y la molécula HLA-A24. También se prepararon HEK293 transfectadas con la totalidad de KNTC2, pero sin HLA-A24, HEK293 transfectadas con HLA-A24, pero sin la totalidad de KNTC2, y HEK293 transfectadas con HLA-A24 y tratadas con pulsos del péptido KNTC-9-309, como control negativo. En "g" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID N° 217). KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID N° 217) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #1 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos

000202

del epitope peptídico. En "h" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID N° 223). KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID N° 223) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #8 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epitope peptídico.

[Fig. 8-1]

En la **Figura 8** se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos, con los que también se demuestra que TTK-A02-9-462 (SEQ ID N° 227), TTK-A02-9-719 (SEQ ID N° 233), TTK-A02-9-547 (SEQ ID N° 228) y TTK-A02-10-462 (SEQ ID N° 254) presentan una producción potente de IFN-gamma. En "a" se ilustra el ejemplo de péptidos negativos en los que no pudo detectarse una capacidad de inducción de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA. En "b" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de TTK-A02-9-462 (SEQ ID N° 227). TTK-A02-9-462 (SEQ ID N° 227) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y los dos clones de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #4 se ilustran en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epitope peptídico. El clon de CTL establecido presentó una actividad de CTL específica alta contra COS7 transfectadas con la totalidad del gen TTK y la molécula HLA-A02. También se prepararon COS7 transfectadas con la totalidad del gen TTK, pero sin HLA-A02, COS7 transfectadas con HLA-A02, pero sin la totalidad de TTK, y COS7 transfectadas

000203

con HLA-A02 y tratadas con pulsos del péptido TTK-9-547, como control negativo. En "c" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de TTK-A02-9-719 (SEQ ID N° 233). TTK-A02-9-719 (SEQ ID N° 233) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y los clones de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #1 se ilustran en cavidades recuadradas. La línea de CTL establecida presentó una actividad de CTL específica alta contra COS7 transfectadas con la totalidad del gen TTK y la molécula HLA-A02. También se prepararon COS7 transfectadas con la totalidad del gen TTK, pero sin HLA-A02, y COS7 transfectadas con HLA-A02 y el gen HIG2 como reemplazo de la totalidad de TTK, como control negativo.

[Fig. 8-2]

En la Figura 8 se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos, con los que también se demuestra que TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO: 227), TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO: 233), TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228) y TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO: 254) resultan en una producción potente de IFN-gamma. En "d" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de TTK-A02-9-547 (SEQ ID N° 228). TTK-A02-9-547 (SEQ ID N° 228) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y los clones de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #2 se ilustran en cavidades recuadradas. La línea de CTL establecida presentó actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con la totalidad del gen TTK y la molécula HLA-A02. También se prepararon COS7 transfectadas con la totalidad del gen TTK, pero sin HLA-A02, COS7 transfectadas con HLA-A02, pero sin la totalidad de TTK, y

. 000204

COS7 transfectadas con HLA-A02 y tratadas con pulsos de TTK-10-462, como control negativo.

[Fig. 8-3]

En la Figura 8 se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos, con los que también se demuestra que TTK-A02-9-462 (SEQ ID NO: 227), TTK-A02-9-719 (SEQ ID NO: 233), TTK-A02-9-547 (SEQ ID NO: 228) y TTK-A02-10-462 (SEQ ID NO: 254) resultan en una producción potente de IFN-gamma. En "e" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de TTK-A02-10-462 (SEQ ID N° 254). TTK-A02-10-462 (SEQ ID N° 254) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y los tres clones de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #8 se ilustran en cavidades recuadradas. El clon de CTL establecido presentó actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con la totalidad del gen TTK y la molécula HLA-A02. También se prepararon COS7 transfectadas con la totalidad del gen TTK, pero sin HLA-A02, COS7 transfectadas con HLA-A02, pero sin la totalidad de TTK, y COS7 transfectadas con HLA-A02 y tratadas con pulsos del péptido TTK-9-547, como control negativo.

[Fig. 9-1]

En la Figura 9 se ilustran los resultados del análisis de los epitopes peptídicos, con los que también se demuestra que URLC10-A02-9-206 (SEQ ID N° 271), URLC10-A02-9-212 (SEQ ID N° 272) y URLC10-A02-10-211 (SEQ ID N° 288) presentan una producción potente de IFN-gamma. En "a" se ilustra el ejemplo de péptidos negativos en los que no pudo detectarse una capacidad de inducción de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA. En "b" se

000205

ilustra la capacidad de inducción de CTL de URLC10-A02-9-206 (SEQ ID N° 271). URLC10-A02-9-206 (SEQ ID N° 271) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #7 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. En "c" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de URLC10-A02-9-212 (SEQ ID N° 272). URLC10-A02-9-212 (SEQ ID N° 272) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea de CTL que se estableció a partir de la cavidad positiva #3 se ilustra en cavidades recuadradas, donde se demostró la respuesta específica contra las células blanco tratadas con pulsos del epítipo peptídico. En "d" se ilustra la capacidad de inducción de CTL de URLC10-A02-10-211 (SEQ ID N° 288). URLC10-A02-10-211 (SEQ ID N° 288) presentó una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y la línea y los clones de CTL que se establecieron a partir de la cavidad positiva #5 se ilustran en cavidades recuadradas.

[Fig. 9-2]

En la Figura 9 se ilustran los resultados del análisis de los epítopes peptídicos, con los que también se demuestra que URLC10-A02-9-206 (SEQ ID NO: 271), URLC10-A02-9-212 (SEQ ID NO: 272) y URLC10-A02-10-211 (SEQ ID NO: 288) resultan en una producción potente de IFN-gamma. "Continuación de d" El clon de CTL establecido presentó una actividad de CTL específica alta contra COS7, Hek293 y 293T, que fueron transfectadas con la totalidad del gen el gen

000206

URLC10 y la molécula HLA-A02. También se prepararon COS7, Hek293 o 293T que fueron transfectadas con la totalidad de URLC10, pero sin HLA-A02, y COS7, Hek293 o 293T que fueron transfectadas con HLA-A02 y tratadas con pulsos de URLC10-10-64, como control negativo.

En estos dibujos, "+" hace referencia a un blanco tratado con pulsos del péptido, "-" hace referencia a un blanco no tratado con pulsos del péptido, "R" hace referencia a la presencia de respuesta, "S" representa estimulador, "E" representa efector, y "T" representa blanco.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las palabras "un", "uno/una", y "el/la", como se las usa en la presente documentación, denotan "al menos uno/una", a menos que se indique específicamente lo contrario.

A menos que se los defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente documentación tienen el mismo significado que comúnmente le dan aquellos entrenados en la técnica a los que concierne esta invención.

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de blancos aplicables de inmunoterapia. La identificación de nuevos TAA, particularmente aquellos que inducen respuestas inmunes antitumorales potentes y específicas, garantiza la continuación del desarrollo de la aplicación clínica de la estrategia de vacunación con péptidos en diversos tipos de cáncer (Boon T *et al.*, (1996) *J Exp Med* 183: 725-9; van der Bruggen P *et al.*, (1991) *Science* 254: 1643-7; Brichard V *et al.*, (1993) *J Exp Med* 178: 489-95; Kawakami Y *et al.*, (1994) *J Exp Med* 180: 347-52; Shichijo S *et al.*, (1998) *J Exp Med* 187:277-88; Chen YT *et al.*, (1997) *Proc.Natl.Acd. Sci.USA*, 94: 1914-8; Harris CC, (1996) *J Natl*

000207

Cancer Inst 88:1442-55; Butterfield LH *et al.*, (1999) *Cancer Res* 59:3134-42; Vissers JL *et al.*, (1999) *Cancer Res* 59: 5554-9; van der Burg SH *et al.*, (1996) *J. Immunol* 156:3308-14; Tanaka F *et al.*, (1997) *Cancer Res* 57:4465-8; Fujie T *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 80:169-72; Kikuchi M *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 81 : 459-66; Oiso M *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 81:387-94). Como los TAA comúnmente no son inmunogénicos, el descubrimiento de blancos apropiados es un asunto extremadamente importante.

Como se mencionó con anterioridad,

CDH3 (Nº de Acceso GenBank NM_001793; SEQ ID Nº 1, 2),

EPHA4 (Nº de Acceso GenBank L36645; SEQ ID Nº 3, 4),

ECT2 (Nº de Acceso GenBank AY376439; SEQ ID Nº 5, 6),

HIG2 (Nº de Acceso GenBank NM_013332; SEQ ID Nº 7, 8)

INHBB (Nº de Acceso GenBank NM_002193; SEQ ID Nº 9, 10),

KIF20A (Nº de Acceso GenBank NM_005733; SEQ ID Nº 11, 12),

KNTC2 (Nº de Acceso GenBank AF017790; SEQ ID Nº 13, 14),

TTK (Nº de Acceso GenBank NM_003318; SEQ ID Nº 15, 16) y

URLC10 (Nº de Acceso GenBank NM_017527; SEQ ID Nº 17, 18)

fueron identificados con anterioridad como sobreexpresados en diversos cánceres usando tecnologías de microseries de ADNc.

En la presente invención se demuestra que los péptidos derivados de *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* o *URLC10* son epitopes de TAA restringidos por HLA-A24 y HLA-A2, un alelo de HLA hallado comúnmente en las poblaciones japonesa y caucásica. Específicamente, usando sus afinidades de unión por HLA-A24 o HLA-A2 se identificaron péptidos que se unen a HLA-A24 o HLA-A2 derivados de *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*,

000208

HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10. Después de la estimulación *in vitro* de las células T por células dendríticas (DC) cargadas con estos péptidos, los CTL fueron establecidos exitosamente usando los siguientes péptidos:

CDH3-A24-9-513 (SEQ ID N° 19),
CDH3-A24-9-406 (SEQ ID N° 22),
CDH3-A24-10-807 (SEQ ID N° 30),
CDH3-A24-10-332 (SEQ ID N° 34),
CDH3-A24-10-655 (SEQ ID N° 344),
CDH3-A24-10-470 (SEQ ID N° 358),
EphA4-A24-9-453 (SEQ ID N° 41),
EphA4-A24-9-5 (SEQ ID N° 44),
EphA4-A24-9-869 (SEQ ID N° 46),
EphA4-A24-9-420 (SEQ ID N° 48),
EphA4-A24-10-24 (SEQ ID N° 78),
EphA4-A02-9-501 (SEQ ID N° 376),
EphA4-A02-9-165 (SEQ ID N° 379),
ECT2-A24-9-515 (SEQ ID N° 80),
ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100),
ECT2-A24-10-101 (SEQ ID N° 101),
HIG2-A24-9-19 (SEQ ID N° 110),
HIG2-A24-9-22 (SEQ ID N° 111),
HIG2-A24-9-8 (SEQ ID N° 387),
HIG2-A24-10-7 (SEQ ID N° 112),
HIG2-A24-10-18 (SEQ ID N° 394),
HIG2-A02-9-8 (SEQ ID N° 114),

000209

HIG2-A02-9-15 (SEQ ID N° 116),
HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117),
HIG2-A02-10-8 (SEQ ID N° 121),
INHBB-A24-9-180 (SEQ ID N° 395),
INHBB-A24-10-180 (SEQ ID N° 133),
INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135),
INHBB-A24-10-7 (SEQ ID N° 137),
INHBB-A24-10-212 (SEQ ID N° 426),
KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID N° 174),
KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID N° 178),
KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186),
KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194),
KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID N° 196),
KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID N° 202),
KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID N° 210),
KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID N° 213),
KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214),
KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID N° 217),
KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID N° 223),
TTK-A02-9-462 (SEQ ID N° 227),
TTK-A02-9-547 (SEQ ID N° 228),
TTK-A02-9-719 (SEQ ID N° 233),
TTK-A02-10-462 (SEQ ID N° 254),
URLC-A02-9-206 (SEQ ID N° 271),
URLC-A02-9-212 (SEQ ID N° 272) y

000210

URLC-A02-10-211 (SEQ ID N° 288).

Estos péptidos son epitopes peptídicos de cada TAA restringidos por HLA-A24 o HLA-A2. Como estos antígenos se sobreexpresan en la mayoría de los cánceres y están asociados con la proliferación de células tumorales, son útiles como blancos inmunoterapéuticos contra cánceres. Los ejemplos de cánceres incluyen, sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular.

Por consiguiente, en la presente invención se proveen además métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, en un sujeto, donde estos métodos incluyen los pasos de administrarle al sujeto un péptido inmunogénico de menos de aproximadamente 40 aminoácidos, comúnmente menos de aproximadamente 20 aminoácidos, usualmente menos de aproximadamente 15 aminoácidos, y que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288.

Como alternativa, el péptido inmunogénico puede tener la secuencia de aminoácidos detallada en SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133,

000211

135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288, donde 1, 2 o varios (por ejemplo, hasta 5) aminoácidos han sido sustituidos, suprimidos o agregados, con la condición de que el péptido variante retenga la actividad inmunogénica (es decir, la capacidad de inducir CTL específicos para células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres).

La cantidad de residuos a sustituir, suprimir o agregar generalmente es de 5 aminoácidos o menos, preferiblemente 4 aminoácidos o menos, más preferiblemente 3 aminoácidos o menos, aún más preferiblemente uno o dos aminoácidos. Los cánceres contemplados incluyen, sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular. Además, en la presente invención se proveen métodos para prevenir la recurrencia post-quirúrgica de estas enfermedades mencionadas con anterioridad.

Se sabe que los péptidos variantes (es decir, los péptidos que tienen una secuencia de aminoácidos modificada mediante la sustitución, la supresión o la adición de uno, dos o varios residuos de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos original) retienen la actividad biológica original (Mark DF *et al.*, (1984) Proc Natl Acad Sci USA 81: 5662-6; Zoller MJ y Smith M, (1982) Nucleic Acids Res 10:6487-500; Dalbadie-McFarland G *et al.*, (1982) Proc Natl Acad Sci USA 79: 6409-13). En el contexto de la presente invención, es preferible que la

000212

modificación de los aminoácidos resulte en la conservación de las propiedades de la cadena lateral del aminoácido original (un proceso conocido como sustitución de aminoácidos conservativa). Los ejemplos de propiedades de cadenas laterales de aminoácidos incluyen aminoácidos hidrofóbicos (A, I, L, M, F, P, W, Y, V), aminoácidos hidrofílicos (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S, T), y cadenas laterales que tienen los siguientes grupos funcionales o características en común: una cadena lateral alifática (G, A, V, L, I, P); una cadena lateral que contiene un grupo hidroxilo (S, T, Y); una cadena lateral que contiene un átomo de azufre (C, M); una cadena lateral que contiene un ácido carboxílico y una amida (D, N, E, Q); una cadena lateral que contiene una base (R, K, H); y una cadena lateral que contiene una porción aromática (H, F, Y, W). Vale destacar que las letras entre paréntesis hacen referencia a los códigos de aminoácidos de una sola letra.

En realizaciones preferidas, el péptido inmunogénico es un nonapéptido (9-mero) o un decapeptido (10-mero).

Adicionalmente, en la presente invención se provee un método para inducir inmunidad anti-tumoral para una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, en un sujeto, donde dicho método incluye los pasos de administrarle al sujeto que lo necesita un péptido inmunogénico de la presente invención, a saber, uno que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288, o una variante de éste (es decir, que incluye 1, 2 o varias (por ejemplo, hasta 5)

- 000213

sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos). Los cánceres contemplados incluyen, sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular.

En el contexto de la presente invención, el sujeto preferiblemente es un mamífero. Los ejemplos de mamíferos incluyen, sin limitaciones, por ejemplo, un ser humano, un primate no humano, un ratón, una rata, un perro, un gato, un caballo o una vaca.

En la presente invención, el péptido puede administrársele a un sujeto a través de un protocolo *in vivo* o *ex vivo*. Además, en la presente invención también se provee el uso de un nonapéptido o un decapeptido seleccionado entre péptidos que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288 (y variantes de éstos) para fabricar una composición inmunogénica para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres. Los cánceres contemplados incluyen, sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario,

000214

cáncer de páncreas, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular.

Los análisis de homología de los siguientes péptidos demuestra que no presentan una homología significativa con los péptidos derivados de cualquier producto génico humano conocido:

- CDH3-A24-9-513 (SEQ ID N° 19),
- CDH3-A24-9-406 (SEQ ID N° 22),
- CDH3-A24-10-807 (SEQ ID N° 30),
- CDH3-A24-10-332 (SEQ ID N° 34),
- CDH3-A24-10-655 (SEQ ID N° 344),
- CDH3-A24-10-470 (SEQ ID N° 358),
- EphA4-A24-9-453 (SEQ ID N° 41),
- EphA4-A24-9-5 (SEQ ID N° 44),
- EphA4-A24-9-869 (SEQ ID N° 46),
- EphA4-A24-9-420 (SEQ ID N° 48),
- EphA4-A24-10-24 (SEQ ID N° 78),
- EphA4-A02-9-501 (SEQ ID N° 376),
- EphA4-A02-9-165 (SEQ ID N° 379),
- ECT2-A24-9-515 (SEQ ID N° 80),
- ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100),
- ECT2-A24-10-101 (SEQ ID N° 101),
- HIG2-A24-9-19 (SEQ ID N° 110),
- HIG2-A24-9-22 (SEQ ID N° 111),
- HIG2-A24-9-8 (SEQ ID N° 387),
- HIG2-A24-10-7 (SEQ ID N° 112),

HIG2-A24-10-18 (SEQ ID N° 394),
HIG2-A02-9-8 (SEQ ID N° 114),
HIG2-A02-9-15 (SEQ ID N° 116),
HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117),
HIG2-A02-10-8 (SEQ ID N° 121),
INHBB-A24-9-180 (SEQ ID N° 395),
INHBB-A24-10-180 (SEQ ID N° 133),
INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135),
INHBB-A24-10-7 (SEQ ID N° 137),
INHBB-A24-10-212 (SEQ ID N° 426),
KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID N° 174),
KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID N° 178),
KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186),
KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194),
KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID N° 196),
KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID N° 202),
KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID N° 210),
KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID N° 213),
KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214),
KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID N° 217),
KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID N° 223),
TTK-A02-9-462 (SEQ ID N° 227),
TTK-A02-9-547 (SEQ ID N° 228),
TTK-A02-9-719 (SEQ ID N° 233),
TTK-A02-10-462 (SEQ ID N° 254),

000216

URLC-A02-9-206 (SEQ ID N° 271),
URLC-A02-9-212 (SEQ ID N° 272) y
URLC-A02-10-211 (SEQ ID N° 288).

Por consiguiente, la posibilidad de obtener respuestas inmunes desconocidas o indeseables con una inmunoterapia contra estas moléculas se reduce significativamente.

Con relación a los antígenos HLA, los datos presentados en la presente documentación demuestran que los usos de los antígenos tipo A-24 o tipo A-2 (de los que se dice que se expresan en gran medida entre los japoneses) son favorables para obtener resultados efectivos. Los usos de subtipos tales como A-2402 y A-0201 son aún más preferibles. Típicamente, en el ámbito clínico, el tipo de antígeno HLA del paciente que requiere el tratamiento se investiga con antelación, lo que a su vez permite seleccionar péptidos apropiados que tienen niveles elevados de afinidad de unión por el antígeno del paciente, o donde la presentación del antígeno puede inducir las células T citotóxicas (CTL). Además, con el fin de obtener péptidos que tienen una afinidad de unión elevada y pueden inducir los CTL, puede realizarse una sustitución, una supresión o una adición de 1, 2 o varios (por ejemplo, hasta 5) aminoácidos, sobre la base de la secuencia de aminoácidos del péptido parcial CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10 de ocurrencia natural. En la presente documentación, el término "varios" hace referencia a 5 o menos, más preferiblemente 3 o menos. También, además de los péptidos que se hallan en la naturaleza, como la regularidad de las secuencias de péptidos obtenida mediante la unión a antígenos HLA ya es conocida (Kubo RT, *et al.*, (1994) J. Immunol., 152, 3913-24; Rammensee HG, *et al.*, (1995) Immunogenetics.

000217

41:178-228; Kondo A, *et al.*, (1995) *J. Immunol.* 155:4307-12), es posible realizar modificaciones sobre esta regularidad en los péptidos inmunogénicos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse péptidos que poseen una afinidad de unión por HLA-24, cuyo segundo aminoácido desde el extremo N puede reemplazarse por fenilalanina, tirosina, metionina o triptofano. Del mismo modo, también pueden usarse aquellos péptidos cuyo aminoácido C-terminal ha sido reemplazado por fenilalanina, leucina, isoleucina, triptofano o metionina. Por otro lado, pueden usarse favorablemente péptidos que poseen una afinidad de unión elevada por HLA-A2 cuyo segundo aminoácido desde el extremo N ha sido reemplazado por leucina o metionina, y péptidos cuyo aminoácido C-terminal ha sido reemplazado por valina o leucina. La sustitución no solamente se realiza en los aminoácidos terminales, sino también en la posición del reconocimiento TCR potencial de péptidos. En diversos estudios se ha demostrado que las sustituciones en un péptido pueden arrojar resultados iguales o mejores que los del original, por ejemplo, CAP1, p53₍₂₆₄₋₂₇₂₎, Her-2/neu₍₃₆₉₋₃₇₇₎ o gp100₍₂₀₉₋₂₁₇₎ (Zaremba *et al.* *Cancer Res.* 57, 4570-4577, 1997, T. K. Hoffmann *et al.* *J Immunol.* (2002) Feb 1; 168(3):1338-47, S. O. Dionne *et al.* *Cancer Immunol immunother.* (2003) 52: 199-206 y S. O. Dionne *et al.* *Cancer Immunology, Immunotherapy* (2004) 53, 307-314). Además, es posible agregar 1 ó 2 aminoácidos en el extremo N y/o el extremo C del péptido.

Sin embargo, cuando la secuencia del péptido es idéntica a una porción de la secuencia de aminoácidos de una proteína endógena o exógena que tiene una función diferente, pueden inducirse efectos colaterales, tales como trastornos autoinmunes o síntomas alérgicos contra sustancias específicas. Entonces, es preferible evitar la situación donde la secuencia inmunogénica

000218

coincide con la secuencia de aminoácidos de una proteína conocida. Esta situación puede evitarse realizando una búsqueda de homología en bases de datos disponibles. Si las búsquedas de homología confirman que los péptidos donde hay 1, 2 o varios aminoácidos diferentes no existen en la naturaleza, luego puede evitarse el peligro de que las modificaciones de la secuencia de aminoácidos mencionadas con anterioridad, por ejemplo, incrementen la afinidad de unión por los antígenos HLA y/o incrementen la capacidad de inducción de CTL.

Aunque se espera los péptidos que tienen una afinidad de unión elevada por los antígenos HLA descriptos con anterioridad sean efectivos como vacunas contra el cáncer, es necesario examinar la presencia efectiva de capacidad de inducción de CTL de los péptidos candidatos, que se seleccionan de acuerdo con la presencia de una afinidad de unión elevada como indicador. La capacidad de inducción de CTL puede confirmarse de forma rutinaria induciendo células presentadoras de antígenos que contienen antígenos MHC humanos (por ejemplo, linfocitos B, macrófagos y células dendríticas), o más específicamente, células dendríticas derivadas de leucocitos mononucleares de sangre periférica humana, y después de estimularlas con el péptido de interés, mezclándolas con células CD8-positivas y midiendo la actividad citotóxica contra las células blanco. Como sistema de reacción pueden usarse animales transgénicos producidos para que expresen un antígeno HLA humano (por ejemplo, aquellos descriptos en BenMohamed L, *et al.*, (2000) Hum. Immunol; 61(8):764-79 Related Articles, Books, Linkout). Por ejemplo, las células blanco pueden radiomarcarse con ^{51}Cr y semejantes, y la actividad citotóxica puede calcularse a partir de la radiactividad liberada por las células blanco. Como

000219

alternativa, es posible examinarlas midiendo el IFN-gamma producido y liberado por los CTL, en presencia de células presentadoras de antígenos que contienen proteínas inmovilizadas, y visualizando la zona de inhibición en el medio con anticuerpos monoclonales anti-IFN-gamma.

Como resultado del examen de la capacidad de inducción de CTL de los péptidos como se describió con anterioridad, se descubrió que aquellos péptidos que tienen una afinidad de unión alta por un antígeno HLA no presentan necesariamente una capacidad de inducción alta. Sin embargo, los nonapéptidos o decapeptidos seleccionados del grupo de péptidos que tienen las secuencias de aminoácidos indicadas por los siguientes péptidos presentaron una capacidad de inducción de CTL particularmente alta:

CDH3-A24-9-513 (SEQ ID N° 19),
CDH3-A24-9-406 (SEQ ID N° 22),
CDH3-A24-10-807 (SEQ ID N° 30),
CDH3-A24-10-332 (SEQ ID N° 34),
CDH3-A24-10-655 (SEQ ID N° 344),
CDH3-A24-10-470 (SEQ ID N° 358),
EphA4-A24-9-453 (SEQ ID N° 41),
EphA4-A24-9-5 (SEQ ID N° 44),
EphA4-A24-9-869 (SEQ ID N° 46),
EphA4-A24-9-420 (SEQ ID N° 48),
EphA4-A24-10-24 (SEQ ID N° 78),
EphA4-A02-9-501 (SEQ ID N° 376),
EphA4-A02-9-165 (SEQ ID N° 379),
ECT2-A24-9-515 (SEQ ID N° 80),

000220

ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100),
ECT2-A24-10-101 (SEQ ID N° 101),
HIG2-A24-9-19 (SEQ ID N° 110),
HIG2-A24-9-22 (SEQ ID N° 111),
HIG2-A24-9-8 (SEQ ID N° 387),
HIG2-A24-10-7 (SEQ ID N° 112),
HIG2-A24-10-18 (SEQ ID N° 394),
HIG2-A02-9-8 (SEQ ID N° 114),
HIG2-A02-9-15 (SEQ ID N° 116),
HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117),
HIG2-A02-10-8 (SEQ ID N° 121),
INHBB-A24-9-180 (SEQ ID N° 395),
INHBB-A24-10-180 (SEQ ID N° 133),
INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135),
INHBB-A24-10-7 (SEQ ID N° 137),
INHBB-A24-10-212 (SEQ ID N° 426),
KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID N° 174),
KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID N° 178),
KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186),
KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194),
KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID N° 196),
KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID N° 202),
KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID N° 210),
KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID N° 213),
KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214),

000221

KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID N° 217),
KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID N° 223),
TTK-A02-9-462 (SEQ ID N° 227),
TTK-A02-9-547 (SEQ ID N° 228),
TTK-A02-9-719 (SEQ ID N° 233),
TTK-A02-10-462 (SEQ ID N° 254),
URLC-A02-9-206 (SEQ ID N° 271),
URLC-A02-9-212 (SEQ ID N° 272) y
URLC-A02-10-211 (SEQ ID N° 288)

Como se indicó con anterioridad, en la presente invención se proveen péptidos que presentan la capacidad de inducir células T citotóxicas, a saber, aquellos que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288, o una variante de éstos (es decir, aquellos donde se reemplazan, se eliminan o se agregan 1, 2 o varios aminoácidos).

Es preferible que las secuencias de aminoácidos compuestas por 9 ó 10 aminoácidos indicadas en SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288, o una variante de éstas, no coincidan con una secuencia de aminoácidos asociada con otra proteína endógena.

En particular, la sustitución de un aminoácido por leucina o metionina en el segundo aminoácido desde el extremo N, la sustitución de un aminoácido por

000222

valina o leucina en el extremo C, y la adición de un aminoácido en los 1 ó 2 aminoácidos en el extremo N y/o el extremo C son ejemplos de variantes preferidas.

Aquellos entrenados en la técnica han de reconocer que, además de las sustituciones y adiciones de aminoácidos, también pueden usarse fragmentos con actividad inmunológica de los péptidos en los métodos de la invención. Los métodos para determinar los fragmentos activos son bien conocidos en la técnica. Los clones de CTL obtenidos mediante la estimulación con estos péptidos modificados pueden reconocer los péptidos originales y provocar daño en las células que expresan los péptidos originales.

Los péptidos de la presente invención pueden prepararse usando técnicas bien conocidas. Por ejemplo, los péptidos pueden prepararse por medios sintéticos, usando tecnología de ADN recombinante o síntesis química. Los péptidos de la presente invención pueden sintetizarse individualmente o como polipéptidos más largos, compuestos por dos o más péptidos. Los péptidos de la presente invención preferiblemente están aislados, es decir, están sustancialmente libres de otras proteínas de ocurrencia natural en la célula huésped, y fragmentos de éstas.

Los péptidos de la presente invención pueden contener modificaciones, tales como glicosilación, oxidación de cadenas laterales o fosforilación; siempre que las modificaciones no destruyan la actividad de los péptidos descritos en la presente documentación, a saber, la capacidad de unirse a un antígeno HLA e inducir los CTL. Otras modificaciones incluyen la incorporación de D-aminoácidos u otros miméticos de aminoácidos, que pueden usarse, por ejemplo, para incrementar la vida media en suero de los péptidos.

. 000223

Más aún, esta invención puede contener un método para analizar un péptido en el que se han reemplazado 1, 2 o varios aminoácidos, donde dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID N° SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 ó 223, donde dicho método comprende los pasos de:

(a) conformar una homología de secuencia no significativa con la secuencia completa con 1, 2 o varios aminoácidos sustituidos;

(b) medir la capacidad de inducción de CTL del péptido sustituido candidato; y

(c) seleccionar el péptido cuya capacidad de inducción de CTL es igual o mayor que la del péptido original.

Por ejemplo, en realizaciones preferidas, en la presente invención se provee un método para identificar un péptido que tiene la capacidad de inducir CTL contra células que expresan al menos un antígeno asociado con un tumor, donde el antígeno asociado con un tumor es un antígeno seleccionado del grupo que consiste en CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10, donde dicho método comprende los pasos de:

(i) proporcionar o generar al menos una secuencia candidata que consiste en una secuencia de aminoácidos modificada mediante la sustitución, la supresión o la adición de uno, dos o varios residuos de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos original, donde la secuencia de aminoácidos original se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID N° SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135,

000224

137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 ó 223;

(ii) seleccionar la secuencia candidata que no tiene una homología significativa sustancial con los péptidos derivados de cualquier producto génico humano conocido distinto de dichos antígenos asociados a tumores;

(iii) poner en contacto un péptido que consiste en la secuencia candidata seleccionada en el paso (ii) con células presentadoras de antígenos;

(iv) poner en contacto las células presentadoras de antígenos del paso (iii) con células T para evaluar la capacidad del péptido de estimular las células T; y

(v) identificar el péptido cuya capacidad de inducción de CTL es igual o superior a la de un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos original.

Preferiblemente, e aminoácido se reemplaza por un aminoácido diferente que tiene una cadena lateral con propiedades conservadas (un proceso conocido como sustitución de aminoácidos conservativa). Los ejemplos de propiedades de cadenas laterales de aminoácidos incluyen aminoácidos hidrofóbicos (A, I, L, M, F, P, W, Y, V), aminoácidos hidrofílicos (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S, T), y cadenas laterales que tienen los siguientes grupos funcionales o características en común: una cadena lateral alifática (G, A, V, L, I, P); una cadena lateral que contiene un grupo hidroxilo (S, T, Y); una cadena lateral que contiene un átomo de azufre (C, M); una cadena lateral que contiene un ácido carboxílico y una amida (D, N, E, Q); una cadena lateral que contiene una base (R, K, H); y una cadena lateral que contiene una porción aromática (H, F, Y, W). Vale destacar que las letras entre paréntesis hacen referencia a los códigos de aminoácidos de una sola letra. En la presente invención, la homología

000225

significativa sustancial es, por ejemplo, más de 90%, preferiblemente 95%, más preferiblemente 99% o 100% de identidad con el producto génico humano usado para la comparación.

Los péptidos de esta invención pueden prepararse como una combinación que incluye dos o más de los péptidos de la invención, para usarla como una vacuna para una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, tal como una vacuna que induce CTL *in vivo*. Los cánceres contemplados incluyen, sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular. Los péptidos pueden hallarse en un cóctel, o pueden conjugarse unos con otros usando técnicas convencionales. Por ejemplo, los péptidos pueden expresarse como una sola secuencia de polipéptido. Los péptidos en la combinación pueden ser iguales o diferentes.

Cuando se administran los péptidos de esta invención, los péptidos están presentes en una densidad elevada en los antígenos HLA de las células presentadoras de antígenos, que a su vez, inducen CTL que reaccionan específicamente con el complejo formado entre el péptido presentado y el antígeno HLA. Como alternativa, las células presentadoras de antígenos que tienen inmovilizados los péptidos de esta invención en su superficie, obtenidas extrayendo células dendríticas de los sujetos, pueden estimularse con los péptidos de esta invención. La re-administración de estas células a los sujetos

000226

respectivos induce los CTL, y como resultado, es posible incrementar la agresividad contra las células blanco.

Más específicamente, en la presente invención se proveen drogas para tratar y/o prevenir la proliferación, las metástasis y una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, que incluyen uno o más péptidos de la presente invención, o un polinucleótido que codifica los péptidos. Los péptidos o los polinucleótidos de la presente invención pueden usarse en particular en el tratamiento de una enfermedad asociada con CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres. Los cánceres contemplados incluyen, sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular.

Los péptidos de esta invención pueden administrarse a un sujeto directamente, como una composición farmacéutica que ha sido formulada de acuerdo con métodos de formulación convencionales. En estos casos, además de los péptidos de esta invención, pueden incluirse vehículos, excipientes y semejantes, que sean de uso común para drogas, según sea apropiado, sin limitaciones particulares. Las composiciones inmunogénicas de esta invención pueden usarse para el tratamiento y la prevención de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres. Los cánceres contemplados incluyen,

000227

sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular.

Las composiciones inmunogénicas para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, que incluye como ingrediente activo uno o más péptidos de la presente invención, puede incluir además un coadyuvante, con el fin de establecer efectivamente la inmunidad celular. Como alternativa, pueden administrarse con otros ingredientes activos, tales como agentes anti-cáncer.

Los cánceres contemplados incluyen, sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular. Las formulaciones apropiadas incluyen gránulos. Los coadyuvantes apropiados se describen en la literatura (Johnson AG. (1994) Clin. Microbio1. Rev., 7:277-89).

Los ejemplos de coadyuvantes incluyen, sin limitaciones, fosfato de aluminio, hidróxido de aluminio y alúmina. Además, convenientemente pueden usarse formulaciones de liposomas, formulaciones granulares donde la droga está unida a esferas con un diámetro de unos pocos μm , y formulaciones donde hay un lípido unido al péptido. El método de administración puede ser oral,

000228

intradérmico, subcutáneo, por inyección intravenosa o similar, y puede incluir la administración sistémica o la administración local en las cercanías del tumor blanco.

La dosis de uno o más péptidos de esta invención puede ajustarse apropiadamente de acuerdo con la enfermedad a tratar, la edad del paciente, el peso, el método de administración, y semejantes. Aunque la dosificación comúnmente es de entre 0,001 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 0,01 mg y 100 mg, más preferiblemente entre 0,1 mg y 10 mg, y preferiblemente se administra una vez cada unos pocos días o unos pocos meses. Aquellos entrenados en la técnica podrán seleccionar fácilmente la dosis y el método de administración apropiado, ya que la selección y la optimización de estos parámetros está dentro del conocimiento de la técnica.

Además, en la presente invención se proveen vesículas intracelulares denominadas exosomas, que presentan complejos formados entre los péptidos de esta invención y los antígenos HLA en su superficie. Los exosomas pueden prepararse, por ejemplo, usando los métodos descritos en detalle en la Traducción Japonesa Publicada de las Publicaciones Internacionales N° 11-510507 y 2000-512161, y preferiblemente se preparan usando células presentadoras de antígenos obtenidas de sujetos que son los blancos del tratamiento y/o la prevención. Los exosomas de esta invención pueden inocularse como vacunas contra el cáncer, de forma similar a los péptidos de esta invención.

El tipo de antígenos HLA usados debe coincidir con los del sujeto que requiere el tratamiento y/o la prevención. Por ejemplo, en la población japonesa comúnmente es apropiado HLA-A24 o HLA-A2, particularmente HLA-A2402 o

000229

HLA-A0201.

En algunas realizaciones, las composiciones de vacunas de la presente invención incluyen un componente que ceba los linfocitos T citotóxicos. Los lípidos han sido identificados como agentes capaces de cebar CTL *in vivo* contra antígenos virales. Por ejemplo, es posible unir residuos de ácido palmítico a los grupos α -amino del extremo ϵ de un residuo de lisina, y luego puede unírseles a un péptido inmunogénico de la invención. Después, el péptido con lípidos puede administrarse directamente, en una micela o una partícula, puede incorporarse en un liposoma, o puede emulsionarse en un coadyuvante. A modo de otro ejemplo de un lípido que ceba las respuestas de los CTL, pueden usarse lipoproteínas de *E. coli*, tales como tripalmitoil-S-glicerilcisteinilseril-serina (P3CSS), para cebar los CTL cuando se los une a un péptido apropiado (véase, por ejemplo, Deres K, *et al.*, (1989) *Nature* 342:561-4).

Las composiciones inmunogénicas de la presente invención también pueden incluir ácidos nucleicos que codifican uno o más de los péptidos inmunogénicos descritos en la presente documentación. Véanse, por ejemplo, Wolff JA *et al.*, (1990) *Science* 247:1465-8; las Patentes de los EEUU N° 5580859, 5589466, 5804566, 5739118, 5736524, 5679647, y WO 98/04720. Los ejemplos de tecnologías de administración basadas en ADN incluyen "ADN desnudo", administración facilitada (mediada por bupivacaína, polímeros, péptidos), mediada por complejos de lípidos catiónicos y partículas ("cañón de genes"), o administración mediada a presión (véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU N° 5922687).

Los péptidos inmunogénicos de la invención también pueden ser

000230

expresados por vectores virales o bacterianos. Los ejemplos de vectores de expresión apropiados incluyen huéspedes virales apropiados, tales como viruela o viruela aviar. Este abordaje comprende el uso de virus de viruela, por ejemplo, como un vector para expresar secuencias de nucleótidos que codifican el péptido. Al introducirse en un huésped, el virus de viruela recombinante expresa el péptido inmunogénico, por lo que provoca una respuesta inmune. Los vectores de viruela y los métodos útiles en los protocolos de inmunización se describen, por ejemplo, en la Patente de los EEUU N° 4722848. Otro vector apropiado es BCG (bacilo de Calmette Guerin). Los vectores de BCG se describen en Stover CK, *et al.*, (1991) *Nature* 351:456-60. En la técnica se conoce una amplia variedad de otros vectores útiles para la administración terapéutica o la inmunización, por ejemplo, vectores de adenovirus y virus adenoasociados, vectores retrovirales, vectores de *Salmonella typhi*, vectores de la toxina del ántrax destoxificada, y semejantes. Véanse, por ejemplo, Shata MT, *et al.*, (2000) *Mol. Med. Today* 6:66-71; Shedlock DJ y Weiner DB., *et al.*, (2000) *J. Leukoc. Biol.* 68:793-806; y Hipp JD, *et al.*, (2000) *In Vivo* 14:571-85.

En la presente invención también se proveen métodos para inducir células presentadoras de antígenos usando uno o más péptidos de esta invención. Las células presentadoras de antígenos pueden inducirse induciendo células dendríticas a partir de monocitos de sangre periférica, y luego poniéndolas en contacto (estimulándolas) con uno o más péptidos de esta invención, *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. Cuando los péptidos de la presente invención se le administran a los sujetos, las células presentadoras de antígenos que tienen los péptidos de esta invención inmovilizados son inducidas en el cuerpo del sujeto. Como alternativa, después de inmovilizar los péptidos

000231

de esta invención en las células presentadoras de antígenos, las células pueden administrársele al sujeto como una vacuna. Por ejemplo, la administración *ex vivo* puede incluir los pasos de:

a: poner en contacto las células presentadoras de antígenos de un sujeto, y

b: poner en contacto las células presentadoras de antígenos del paso a con un péptido de la presente invención.

Como alternativa, de acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de los péptidos de esta invención para fabricar una composición farmacéutica que induce células presentadoras de antígenos. Además, en la presente invención también se provee el péptido de la presente invención para inducir células presentadoras de antígenos. Las células presentadoras de antígenos obtenidas en el paso b pueden administrársele al sujeto como una vacuna.

En esta invención también se provee un método para inducir células presentadoras de antígenos con un nivel elevado de capacidad de inducción de células T citotóxicas, donde el método incluye el paso de transferir genes compuestos por uno o más polinucleótidos que codifican uno o más péptidos de esta invención a células presentadoras de antígenos *in vitro*. Los genes introducidos pueden tomar la forma de ADN o ARN. Como método de introducción, sin limitaciones particulares, pueden usarse apropiadamente diversos métodos de uso convencional en este campo, tales como la lipofección, la electroporación y el método mediado por fosfato de calcio. Más específicamente, la transfección puede realizarse como se describe en Reeves ME, *et al.*, (1996) Cancer Res., 56:5672-7; Butterfield LH, *et al.*, (1998) J.

000232

Immunol., 161:5607-13; Boczkowski D, et al., (1996) J. Exp. Med., 184:465-72; Traducción Japonesa Publicada de la Publicación Internacional N° 2000-509281. Cuando un gen se transfiere a las células presentadoras de antígenos, el gen es transcrito y traducido en la célula, y la proteína obtenida es procesada por el MHC clase I o clase II, y procede a través de una vía de presentación para presentar péptidos parciales.

Además, en la presente invención se proveen métodos para inducir CTL usando uno o más péptidos de esta invención. Cuando los péptidos de esta invención se le administran a un sujeto, se inducen CTL en el cuerpo del sujeto, por lo que se potencia la fuerza del sistema inmune que ataca las células que expresan *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* y/o *URLC10*, por ejemplo, las células cancerosas.

Los cánceres contemplados incluyen, sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular. Como alternativa, los péptidos de la presente invención pueden usarse en el contexto de un método terapéutico *ex vivo*, donde las células presentadoras de antígenos y las células CD8-positivas o los leucocitos mononucleares de sangre periférica derivados del sujeto se ponen en contacto (se estimulan) con uno o más péptidos de esta invención *in vitro*, y después de inducir los CTL, las células se devuelven al sujeto. Por ejemplo, el método puede inducir los pasos de:

a: recolectar células presentadoras de antígenos de un sujeto,

000233

b: poner en contacto las células presentadoras de antígenos del paso a con un péptido de la presente invención,

c: mezclar las células presentadoras de antígenos del paso b con células T CD⁸⁺ y co-cultivarlas para inducir células T citotóxicas; y

d: recolectar células T CD⁸⁺ del co-cultivo del paso c.

Como alternativa, de acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de los péptidos de esta invención para fabricar una composición farmacéutica para inducir CTL. Además, en la presente invención también se provee el péptido de la presente invención para inducir CTL. Las células T CD⁸⁺ que tienen actividad citotóxica, obtenidas en el paso d, pueden administrársele al sujeto como una vacuna.

Además, en la presente invención se proveen células T citotóxicas aisladas, inducidas usando los péptidos de esta invención. Las células T citotóxicas, inducidas por la estimulación con una célula presentadora de antígenos que presenta uno o más péptidos de esta invención, preferiblemente derivan de los sujetos que son el blanco del tratamiento y/o la prevención, y pueden administrarse solas o en combinación con otras drogas, incluyendo uno o más péptidos de esta invención, o exosomas con actividad anti-tumoral. Las células T citotóxicas obtenidas actúan específicamente contra células blanco que presentan los péptidos de esta invención, o preferiblemente el o los mismos péptidos usados para la inducción. Las células blanco pueden ser células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URCL10 en forma endógena, o células que han sido transfectadas con genes *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* y/o *URCL10*. Las células que presentan los péptidos de esta invención sobre su superficie debido

000234

a la estimulación con estos péptidos también pueden convertirse en blancos del ataque.

En la presente invención también se proveen células presentadoras de antígenos que presentan complejos formados entre antígenos HLA y uno o más péptidos de esta invención. Las células presentadoras de antígenos, obtenidas mediante el contacto con los péptidos de esta invención o los nucleótidos que codifican estos péptidos, preferiblemente derivan de los sujetos que son el blanco del tratamiento y/o la prevención, y pueden administrarse como vacunas, solas o en combinación con otras drogas, incluyendo los péptidos, los exosomas o las células T citotóxicas de la presente invención.

En la presente invención también se provee una composición compuesta por ácidos nucleicos que codifican polipéptidos que son capaces de formar una subunidad de un receptor de células T (TCR), y métodos para usarla. Las subunidades de TCR tienen la capacidad de formar TCR que le confieren especificidad a las células T por las células tumorales que presentan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10. Cuando se usa el método conocido en la técnica, es posible identificar los ácidos nucleicos de las cadenas alfa y beta que actúan como subunidades de TCR de los CTL inducidos con uno o más péptidos de esta invención (WO2007/032255 y Morgan et al., J Immunol, 171, 3288 (2003)). Los TCR derivados preferiblemente se unen a células blanco que presentan el péptido CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10 con gran avidez, y opcionalmente median en la eliminación eficiente de las células blanco que presentan el péptido CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10 in vivo e in vitro.

000235

Los ácidos nucleicos que codifican las subunidades de TCR pueden incorporarse en vectores apropiados, por ejemplo, vectores retrovirales. Estos vectores son bien conocidos en la técnica. Los ácidos nucleicos, o los vectores que los contienen, pueden transferirse de forma útil a una célula T, donde la célula T preferiblemente es de un paciente. Ventajosamente, en la invención se provee una composición de venta libre que permite la modificación rápida de las células T de un paciente (o las de un mamífero), para producir rápida y fácilmente células T modificadas que tienen excelentes propiedades de eliminación de células cancerosas.

También, en la presente invención se proveen CTL que se preparan por transducción con ácidos nucleicos que codifican polipéptidos de subunidades de TCR que se unen con péptidos CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10, por ejemplo, SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288, en el contexto de HLA-A24 o HLA-A2. Los CTL transducidos pueden dirigirse a las células cancerosas in vivo, y pueden expandirse con un método de cultivo bien conocido in vitro (por ejemplo, Kawakami et al., J Immunol., 142, 3452-3461 (1989)). Las células T de la invención pueden usarse para formar una composición inmunogénica útil para tratar o prevenir el cáncer en un paciente que necesita terapia o protección (WO2006/031221).

En el contexto de la presente invención, el término "vacuna" (también conocida como una composición inmunogénica) hace referencia a una sustancia que induce inmunidad anti-tumoral o suprime cánceres al inocularse

000236

en animales. De acuerdo con la presente invención, se sugirió que los polipéptidos que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 ó 223 son epítopes peptídicos restringidos a HLA-A24, y se sugirió que aquellos de SEQ ID N° 376, 379, 114, 116, 117, 121, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288 son epítopes peptídicos restringidos a HLA-A2, que pueden inducir una respuesta inmune potente y específica contra células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, células cancerosas que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10. Los cánceres contemplados incluyen, sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular.

Por consiguiente, en la presente invención también se incluye un método para inducir inmunidad anti-tumoral usando polipéptidos que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288, o variantes de éstos (es decir, que incluyen 1, 2 o varias (por ejemplo, hasta 5) sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos). En general, la inmunidad anti-tumoral incluye las siguientes respuestas inmunes:

000237

- una inducción de linfocitos citotóxicos contra tumores que contienen células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10,

- una inducción de anticuerpos que reconocen tumores que contienen células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, y

- una inducción de la producción de citoquinas antitumorales.

Entonces, cuando un péptido determinado induce cualquiera de estas respuestas inmunes al inoculárselo a un mamífero, se decide que el péptido tiene un efecto inductor de inmunidad anti-tumoral. La inducción de la inmunidad anti-tumoral por un péptido puede detectarse observando *in vivo* o *in vitro* la respuesta del sistema inmune del huésped contra el péptido.

Por ejemplo, un método para detectar la inducción de los linfocitos T citotóxicos es bien conocido. Una sustancia extraña que ingresa en el cuerpo vivo es presentada a las células T y las células B por la acción de las células presentadoras de antígenos (APC). Las células T que responden al antígeno presentado por las APC de una forma específica para el antígeno se diferencian en células T citotóxicas (también conocidas como linfocitos T citotóxicos o CTL) debido a la estimulación por el antígeno, y luego proliferan; este proceso se conoce en la presente documentación como "activación" de las células T. Entonces, la inducción de los CTL por un péptido determinado puede evaluarse presentándole el péptido a una célula T con una APC, y detectando la inducción de CTL. Además, los APC que tienen el efecto de activar células T CD4+, células T CD8+, macrófagos, eosinófilos y células NK. Como las células T CD4+ también son importantes en la inmunidad anti-tumoral, donde la inmunidad

000238

anti-tumoral que induce la acción del péptido puede evaluarse usando el efecto de activación de estas células como indicador.

En la técnica es bien conocido un método para evaluar la acción de inducción de CTL usando células dendríticas (DC) como APC. Las DC son APC representativas que tienen la acción de inducción de CTL más fuerte entre las APC. En este método, el polipéptido de prueba inicialmente se pone en contacto con la DC y luego esta DC se pone en contacto con células T. La detección de las células T que tienen efectos citotóxicos contra las células de interés después del contacto con las DC demuestra que el polipéptido de prueba tiene una actividad que induce las células T citotóxicas. La actividad de los CTL contra los tumores puede detectarse, por ejemplo, usando la lisis de células tumorales marcadas con ^{51}Cr como indicador. Como alternativa, es bien conocida la evaluación del grado de daño de las células tumorales usando la actividad de asimilación de ^3H -timidina o la liberación de LDH (lactosa deshidrogenasa) como indicador. Además, esto también puede examinarse midiendo el IFN-gamma producido y liberado por los CTL, en presencia de células presentadoras de antígenos que contienen péptidos inmovilizados, realizando una visualización con anticuerpos anti-IFN-gamma, tal como un ensayo ELISPOT.

Aparte de las DC, también pueden usarse células mononucleares de sangre periférica (PBMC) como APC. Se ha informado que la inducción de CTL es mejorada mediante el cultivo de las PBMC en presencia de GM-CSF e IL-4. De forma similar, se ha demostrado que los CTL son inducidos por el cultivo de las PBMC en presencia de hemocianina de *Diodora aspera* (KLH) e IL-7.

Los polipéptidos de prueba confirmados como poseedores de actividad

000239

de inducción de CTL de acuerdo con estos métodos son polipéptidos que tienen un efecto de activación de DC, y por lo tanto, actividad de inducción de CTL. Entonces, los polipéptidos que inducen CTL contra las células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10 son útiles como vacunas contra enfermedades asociadas con CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres. Además, los APC que han adquirido la capacidad de inducir CTL contra una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, mediante el contacto con los polipéptidos, son útiles como vacunas contra la enfermedad. Además, los CTL que han adquirido citotoxicidad debido a la presentación de polipéptidos antigénicos por las APC también pueden usarse como vacunas contra una enfermedad asociada con CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres. Estos métodos terapéuticos para una enfermedad asociada con CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, donde se usa inmunidad anti-tumoral debida a APC y CTL, se conocen como inmunoterapia celular. Los cánceres contemplados incluyen, sin limitaciones, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular.

En general, cuando se usa un polipéptido para la inmunoterapia celular, la eficiencia de la inducción de CTL puede incrementarse combinando una

000240

pluralidad de polipéptidos que tienen distintas estructuras y poniéndolos en contacto con DC. Entonces, cuando se estimulan DC con fragmentos de proteínas, resulta ventajoso usar una mezcla de múltiples tipos de fragmentos.

La inducción de la inmunidad anti-tumoral por un polipéptido puede confirmarse adicionalmente observando la inducción de la producción de anticuerpos contra tumores. Por ejemplo, cuando se inducen anticuerpos contra un polipéptido en un animal de laboratorio inmunizado con el polipéptido. Y cuando se los cultiva, se suprime la proliferación y/o la metástasis de las células tumorales con estos anticuerpos, se determina que el polipéptido induce inmunidad anti-tumoral.

La inmunidad anti-tumoral puede inducirse administrando una vacuna de esta invención, y la inducción de la inmunidad anti-tumoral permite el tratamiento y la prevención de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres. La terapia o la prevención del inicio de una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, puede incluir la inhibición del crecimiento de células que expresan CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, células cancerosas, la involución de estas células y la supresión de la de ocurrencia de estas células, por ejemplo, células cancerosas. La disminución de la mortalidad de los individuos que tienen una enfermedad asociada con CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, reduce los marcadores de enfermedad en sangre, alivia los síntomas que acompañan la enfermedad, y por ello también se incluyen en la terapia o la

000241

prevención de la enfermedad, por ejemplo, cánceres. Estos efectos terapéuticos y preventivos preferiblemente tienen una significación estadística, por ejemplo, se observan con un nivel de significación 5% o menos, donde el efecto terapéutico o preventivo de una vacuna contra una enfermedad asociada con CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, se compara con un control sin la administración de vacuna. Por ejemplo, puede usarse una prueba t de Student, la prueba U de Mann-Whitney o un ANOVA para determinar la significación estadística.

Como en la presente invención se provee un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, los compuestos o las composiciones terapéuticas pueden administrarse en forma profiláctica o terapéutica a sujetos que sufren o están en riesgo (o son susceptibles) de desarrollar la enfermedad. Estos sujetos pueden identificarse usando métodos clínicos convencionales. En el contexto de la presente invención, la administración profiláctica ocurre antes de la manifestación de síntomas clínicos claros de la enfermedad, por lo que se previene la enfermedad o el trastorno, o como alternativa, se demora su progresión. En el contexto del campo de la medicina, el término "prevenir" abarca cualquier actividad que reduce la carga de mortalidad o morbilidad de la enfermedad. La prevención puede ocurrir a niveles de prevención primarios, secundarios y terciarios. Si bien la prevención primaria evita el desarrollo de una enfermedad, los niveles de prevención secundarios y terciarios abarcan actividades dirigidas a la progresión de una enfermedad y la emergencia de síntomas, y también la reducción del impacto negativo de una enfermedad ya establecida, al restaurar

000242

la función y reducir las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

En el contexto del tratamiento del cáncer, el término "eficaz" hace referencia a un tratamiento que resulta en una reducción del tamaño, la prevalencia o el potencial metastático de un cáncer en un sujeto. Cuando un tratamiento se aplica en forma profiláctica, "eficaz" denota que el tratamiento demora o previene la aparición de trastornos distintos de cáncer, o alivia un síntoma clínico del cáncer. La evaluación del cáncer puede realizarse usando protocolos clínicos convencionales. Además, la eficacia de un tratamiento puede determinarse en asociación con cualquier método conocido para diagnosticar o tratar el cáncer. Por ejemplo, el cáncer puede diagnosticarse por medios histopatológicos o identificando las anormalidades sintomáticas.

El péptido mencionado con anterioridad, que tiene actividad inmunológica, o un polinucleótido o un vector que codifica este péptido, puede combinarse con un coadyuvante. Un coadyuvante hace referencia a un compuesto que mejora la respuesta inmune contra el péptido cuando se los administra junto (o sucesivamente) con el péptido que tiene actividad inmunológica. Los ejemplos de coadyuvantes apropiados incluyen la toxina del cólera, la toxina del cólera *Salmonella*, alúmina y semejantes, pero no se limitan a éstos. Además, una vacuna de esta invención puede combinarse apropiadamente con un vehículo aceptable para el uso farmacéutico. Los ejemplos de estos vehículos son el agua esterilizada, la solución salina fisiológica, el amortiguador de fosfato, el fluido de cultivo y semejantes. Además, según sea necesario, la vacuna puede contener estabilizadores, suspensiones, preservantes, agentes tensioactivos y semejantes. La vacuna se administra en forma sistémica o local. La administración de la vacuna puede realizarse en una

000243

sola administración, o puede reforzarse con varias administraciones.

Cuando se usan APC o CTL como la vacuna de esta invención, puede tratarse o prevenirse una enfermedad asociada con la sobreexpresión de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y/o URLC10, por ejemplo, cánceres, por ejemplo, con el método *ex vivo*. Más específicamente, se recolectan PBMC del sujeto que recibe el tratamiento o la prevención *ex vivo* con un péptido de la presente invención. Después de la inducción de APC o CTL, las células pueden administrarse al sujeto. Las APC también pueden inducirse introduciendo un vector que codifica el péptido en PBMC *ex vivo*. Las APC o los CTL inducidos *in vitro* pueden clonarse antes de la administración. Al clonar y cultivar células que tienen una mayor actividad de daño de las células blanco, la inmunoterapia celular puede realizarse de forma más efectiva. Además, las APC y los CTL aislados de esta forma pueden usarse para la inmunoterapia celular, no solamente los contra individuos de cuyas células derivan, sino también contra enfermedades de tipos similares en otros individuos.

Los aspectos de la presente invención se describen en los siguientes ejemplos, que solamente se presentan para ilustrar la presente invención y ayudar a aquellos entrenados en la técnica a prepararla y usarla. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención de modo alguno.

Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente documentación en la práctica o la evaluación de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales apropiados.

EJEMPLOS

De aquí en adelante se describe la presente invención a modo de

• 000244

ejemplo en los siguientes ejemplos, pero no se la restringe de modo alguno. Sin embargo, los materiales, los métodos y semejantes descritos en la presente documentación solamente ilustran aspectos de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de modo alguno. Por ende, en la práctica o la evaluación de la presente invención pueden usarse materiales, métodos y semejantes similares o equivalentes a aquellos descritos.

Materiales y métodos

Líneas celulares

Las células A24LCL (HLA-A24), las líneas de células linfoblastoides B humanas se establecieron por transformación con virus de Epstein-Bar, las células T2, COS7, A498, Caki-2 y HEK 293 se adquirieron en ATCC. Caki-1 y MIAPaca-2 se adquirieron en JCRB. PK-45P, PK-59, TE-5 y TE-6 se adquirieron en TKG. 293T se adquirieron en GenHunter.

Selección de péptidos candidatos derivados de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10

Los péptidos 9-meros y 10-meros derivados de *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* o *URLC10* que se unían a la molécula HLA-A*2402 o HLA-A*0201 se predijeron usando el software de predicción "BIMAS" (http://bimas.dcrf.nih.gov/cgi-bin/molbio/ken_parker_comboform) (Parker KC, *et al.*, (1994) J Immunol; 152(1):163-75; Kuzushima K, *et al.*, (2001) Blood; 98(6):1872-81). Estos péptidos se sintetizaron en Sigma (Sapporo, Japón), de acuerdo con el método de síntesis en fase sólida, y se purificaron por HPLC de fase inversa. La pureza (>90%) y la identidad de los péptidos se determinaron por HPLC analítica y análisis de espectrometría de masa, respectivamente. Los péptidos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a

000245

razón de 20 mg/ml, y se almacenaron a -80°C.

Inducción de CTL *in vitro*

Se usaron células dendríticas (DC) derivadas de monocitos como células presentadoras de antígenos (APC) para inducir respuestas de CTL contra péptidos presentados en HLA. Las DC se generaron *in vitro* como se describió en otra publicación (Nukaya I *et al.*, (1999) Int. J. Cancer 80, 92-7, Tsai V *et al.*, (1997) J. Immunol 158:1796-802). Brevemente, las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) aisladas de un voluntario normal (HLA-A*2402 y/o HLA-A*0201) por medio de una solución de Ficoll-Paque (Pharmacia) se separaron en función de su adherencia a un frasco de cultivo de tejido plástico (Becton Dickinson), con el fin de enriquecer la fracción de monocitos. La población enriquecida en monocitos se cultivó en presencia de 1000 U/ml de GM-CSF (Genzima) y 1000 U/ml de IL-4 (Genzima) en AIM-V (Invitrogen) que contenía suero autólogo inactivado con calor (AS) al 2%. Después de 7 días en el cultivo, las DC generadas con citoquinas se trataron con pulsos de 20 microg/ml de los péptidos sintetizados en presencia de 3 microg/ml de β 2-microglobulina por 4 horas a 20°C en AIM-V. Estas DC tratadas con pulsos de péptidos se inactivaron posteriormente con MMC (30 microg/ml por 30 minutos) y se mezclaron en una relación 1:20 con células T CD8⁺ autólogas, obtenidas mediante una selección positiva con Dynabeads M-450 CD8 (Dyna) y DETACHa BEAD™ (Dyna). Estos cultivos se prepararon en placas de 48 cavidades (Corning); donde cada cavidad contenía $1,5 \times 10^4$ DC tratadas con pulsos de péptidos, 3×10^5 células T CD8⁺ y 10 ng/ml de IL-7 (Genzyme) en 0,5 ml de AIM-V/2% de AS. Tres días después, estos cultivos se suplementaron con IL-2 (CHIRON) hasta una concentración final de 20 IU/ml.

000246

Los días 7 y 14, las células T se estimularon una vez más con las DC autólogas tratadas con pulsos de péptidos. Cada vez, las DC se prepararon del mismo modo que se describió con anterioridad. Los CTL se evaluaron contra células A24LCL o células T2 tratadas con pulsos de péptidos después del 3^{er} procedimiento de estimulación con péptido el día 21.

Procedimiento de expansión de CTL

Los CTL se expandieron en cultivo usando un método similar al descrito por Riddell SR, *et al.*, (Walter EA *et al.*, (1995) N Engl J Med 333:1038-44; Riddell SR, *et al.*, (1996) Nature Med. 2:216-23). Un total 5×10^4 CTL se resuspendieron en 25 ml de AIM-V/5% de AS con 2 tipos de líneas de células B-linfoblastoides humanas, inactivadas por MMC, en presencia de 40 ng/ml de un anticuerpo monoclonal anti-CD3 (Pharmlingen). Un día después de iniciar los cultivos, se agregaron 120 IU/ml de IL-2 a los cultivos. A los cultivos se les agregó AIM-V/5% de AS fresco con 30 IU/ml de IL-2 los días 5, 8 y 11.

Establecimiento de los clones de CTL

Se realizaron diluciones para obtener 0,3, 1 y 3 CTL/cavidad en una placa de microtitulación de 96 cavidades de fondo redondo (Nalge Nunc International). Los CTL se cultivaron con 7×10^4 células/cavidad de 2 tipos de líneas de células B-linfoblastoides humanas, 30 ng/ml de un anticuerpo anti-CD3 y 125 U/ml de IL-2, en un total de 150 microl/cavidad de AIM-V con 5% de AS. Se agregaron 50 microl/cavidad de IL-2 al medio 10 días después, de modo que la IL-2 tuviera una concentración final de 125 U/ml. La actividad de los CTL se evaluó el 14^o día, y los clones de CTL se expandieron usando el método anterior.

Actividad de CTL específica

000247

78 ↗ 8

Para examinar la actividad de CTL específica, se realizaron ensayos ELISPOT de IFN-gamma y ELISA de IFN-gamma.

Brevemente, se prepararon células A24-LCL o T2 tratadas con pulsos de péptido (1×10^4 /cavidad) como células estimuladoras. Como células de respuesta se usaron células cultivadas en 48 cavidades, o los clones de CTL después de limitar la dilución. Los ensayos de ELISPOT y ELISA de IFN-gamma se realizaron de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Establecimiento de células con expresión forzada del gen blanco y/o HLA-A02 ó HLA-A24

El ADNc que codifica un marco abierto de lectura de los genes blanco o HLA-A02 ó HLA-A24 se amplificó por PCR. El producto amplificado por PCR se clonó en el vector pcDNA3.1 myc-His (Invitrogen). Los plásmidos se transfectaron en los células blanco, HLA-A02 y HLA-A24, o en las líneas de células humanas normales COS7 ó 293T, usando lipofectamina (Invitrogen) de acuerdo con los procedimientos recomendados por el fabricante. Como alternativa, el plásmido que contenía el blanco se transfectó en A24-LCL por electroporación usando un dispositivo GenePulserII (Biorad). Brevemente, se trataron 2.5×10^6 células A24-LCL con pulsos de 10 mcg de plásmido a 140V y 1000 microF. Dos días después de la transfección, las células transfectadas se trataron con solución de disociación celular y se usaron como células blanco para el ensayo de actividad de CTL.

Ensayo de citotoxicidad

La actividad citotóxica se evaluó con un ensayo de liberación de ^{51}Cr de cuatro horas. Las células blanco se trataron con pulsos con una concentración de 20 mg/ml de péptidos durante la noche. Las células blanco se marcaron con

000248

8

100 microCi de $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ a 37°C por una hora, y luego se lavaron tres veces con RPMI1640. Las células blanco (1×10^4 /100 microl) y 100 microl de células efectoras a diversas concentraciones, con un volumen total de 200 microl, se colocaron en una placa de microtitulación de 96 cavidades con fondo redondo (Corning), y se cultivaron a 37°C en una incubadora con CO_2 por cuatro horas. Después del cultivo, se recolectaron 100 microl de sobrenadante de cada cavidad, y se midió la radiactividad usando un contador gamma. La liberación espontánea fue la radiactividad de las células blanco, y la liberación media fue la obtenida en ausencia de células efectoras, y la liberación máxima fue la radiactividad de las células blanco con HCl 1 M.

El porcentaje de citotoxicidad específica se determinó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de lisis específica} = \frac{[(\text{liberación experimental} - \text{liberación espontánea}) / (\text{liberación máxima} - \text{liberación espontánea})] \times 100.}$$

Resultados

Expresión mejorada de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK y URLC10 en cánceres

Los datos del perfil de expresión genética global obtenidos de los diversos cánceres usando la microserie de ADNc revelaron que la expresión de los siguientes genes era elevada.

CDH3 (Nº de Acceso GenBank NM_001793; SEQ ID Nº 1, 2),

EPHA4 (Nº de Acceso GenBank L36645; SEQ ID Nº 3, 4),

ECT2 (Nº de Acceso GenBank AY376439; SEQ ID Nº 5, 6),

HIG2 (Nº de Acceso GenBank NM_013332; SEQ ID Nº 7, 8),

INHBB (Nº de Acceso GenBank NM_002193; SEQ ID Nº 9, 10),

000249

KIF20A (Nº de Acceso GenBank NM_005733; SEQ ID Nº 11, 12),
KNTC2 (Nº de Acceso GenBank AF017790; SEQ ID Nº 13, 14),
TTK (Nº de Acceso GenBank NM_003318; SEQ ID Nº 15, 16) y
URLC10 (Nº de Acceso GenBank NM_017527; SEQ ID Nº 17, 18).

La expresión de *CDH3* fue fehacientemente elevada en los siguientes cánceres, en comparación con el tejido normal correspondiente.

26 de los 34 cánceres de vejiga,
 17 de los 19 cánceres cervicales,
 19 de los 19 carcinomas colangiocelulares,
 30 de los 34 cánceres colorrectales,
 20 de las 21 endometriosis,
 13 de los 20 cánceres gástricos,
 7 de los 8 cánceres gástricos de tipo difuso,
 36 de los 37 NSCLC,
 16 de los 16 cánceres de páncreas,
 21 de los 21 tumores de tejidos blandos y
 10 de los 10 tumores testiculares.

La expresión de *EPHA4* fue fehacientemente elevada en los siguientes cánceres, en comparación con el tejido normal correspondiente.

14 de los 34 cánceres de vejiga,
 8 de los 14 cánceres cervicales,
 10 de los 25 carcinomas colangiocelulares,
 5 de las 15 endometriosis,
 5 de los 8 cánceres gástricos de tipo difuso,
 5 de los 5 cánceres de ovario,

000250

14 de los 14 cánceres de páncreas,
20 de los 51 cánceres de próstata y
14 de los 23 tumores de tejidos blandos

La expresión de *ECT2* fue fehacientemente elevada en los siguientes cánceres, en comparación con el tejido normal correspondiente.

17 de los 19 cánceres de vejiga,
5 de los 12 cánceres de mama,
14 de los 14 cánceres cervicales,
13 de los 13 carcinomas colangiocelulares,
5 de los 5 CML,
7 de los 8 cánceres colorrectales,
12 de los 16 cánceres de esófago,
6 de los 16 NSCLC,
8 de los 10 linfomas,
1 de 1 cáncer de páncreas,
10 de los 13 cánceres de próstata,
3 de los 6 carcinomas renales y
12 de los 13 cánceres SCLC.

La expresión de *HIG2* fue fehacientemente elevada en 19 de los 20 cánceres renales y 7 de los 9 tumores de tejidos blandos, en comparación con el tejido normal correspondiente.

La expresión de *INHBB* fue fehacientemente elevada en los siguientes cánceres, en comparación con el tejido normal correspondiente.

10 de los 21 carcinomas colangiocelulares,
12 de los 12 cánceres de esófago,

000251

10 de los 13 NSCLC,
22 de los 24 carcinomas renales,
8 de los 14 cánceres SCLC y
45 de los 49 tumores de tejidos blandos,

La expresión de KIF20A fue fehacientemente elevada en los siguientes cánceres, en comparación con el tejido normal correspondiente.

31 de los 31 cánceres de vejiga,
38 de los 61 cánceres de mama,
10 de los 11 carcinomas colangiocelulares,
7 de los 19 cánceres de esófago,
21 de los 22 NSCLC,
6 de los 6 cánceres de ovario,
17 de los 36 cánceres de próstata,
6 de los 11 carcinomas renales y
15 de los 15 SCLC.

La expresión de KNTC2 fue fehacientemente elevada en los siguientes cánceres, en comparación con el tejido normal correspondiente.

30 de los 32 cánceres de vejiga,
47 de los 56 cánceres de mama,
10 de los 10 cánceres cervical,
16 de los 22 carcinomas colangiocelulares,
17 de los 37 CML,
3 de los 10 cánceres colorrectales,
11 de los 46 cánceres de esófago,
15 de los 19 NSCLC,

000252

7 de los 8 linfomas,
 20 de los 24 osteosarcoma,
 3 de los 5 cánceres de ovario,
 2 de los 2 cánceres de páncreas,
 15 de los 37 cánceres de próstata,
 14 de los 19 carcinomas renales,
 15 de los 15 SCLC y
 40 de los 59 tumores de tejidos blandos

La expresión de TTK fue fehacientemente elevada en los siguientes cánceres, en comparación con el tejido normal correspondiente.

27 de los 27 cánceres de vejiga,
 25 de los 30 cánceres de mama,
 15 de los 16 cánceres cervicales,
 10 de los 10 carcinomas colangiocelulares,
 5 de los 7 CML,
 6 de los 10 cánceres colorrectales,
 24 de los 44 cánceres de esófago,
 8 de los 15 cánceres de hígado,
 12 de los 12 NSCLC,
 6 de los 6 linfomas,
 13 de los 16 osteoblastomas,
 12 de los 17 cánceres de próstata,
 15 de los 15 SCLC y
 16 de los 33 tumores de tejidos blandos.

La expresión de URLC10 fue fehacientemente elevada en los siguientes

000253

cánceres, en comparación con el tejido normal correspondiente

- 29 de los 29 cánceres de vejiga,
- 15 de los 16 cánceres cervicales,
- 7 de los 7 carcinomas colangiocelulares,
- 7 de los 19 cánceres de esófago,
- 3 de los 3 cánceres gástricos,
- 24 de los 27 NSCLC,
- 15 de los 19 osteosarcomas,
- 4 de los 5 cánceres de páncreas,
- 33 de los 43 tumores de tejidos blandos.

Tabla 1 Relación de casos observados de regulación positiva de *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* o *URLC10* en tejido canceroso, en comparación con el tejido normal correspondiente.

	CDH3	EPHA4	ECT2	HIG2	INHBB
Cáncer de vejiga	26/34	14/34	17/19	-	-
Cáncer de mama	-	-	5/12	-	-
Cáncer cervical	17/19	8/14	14/14	-	-
Carcinoma colangiocelular	19/19	10/25	13/13	-	10/21
CML	-	-	5/5	-	-
Cáncer colorrectal	30/34	-	7/8	-	-

- 000254

Endometriosis	20/21	5/15	-	-	-
Cáncer de esófago	-	-	12/16	-	12/12
Cáncer gástrico	13/20	-	-	-	-
Cáncer gástrico de tipo difuso	7/8	5/8	-	-	-
Cáncer de hígado	-	-	-	-	-
Cáncer de células pulmonares no pequeñas	36/37	-	6/16	-	10-13
Linfoma	-	-	8/10	-	-
Osteosarcoma	-	-	-	-	-
Cáncer de ovario	-	5/5	-	-	-
Cáncer de páncreas	16/16	14/14	1/1	-	-
Cáncer de próstata	-	20/51	10/13	-	-
Carcinoma renal	-	-	3/6	19/20	22/24
Cáncer de	-	-	12/13	-	8/14

000255

células pulmonares pequeñas					
Tumor de tejido blando	21/21	14/23	-	7/9	45/49
Tumor testicular	10/10	-	-	-	-

	KIF20A	KNTC2	TTK	URLC10
Cáncer de vejiga	31/31	30/32	27/27	29/29
Cáncer de mama	38/61	47/56	25/30	-
Cáncer cervical	-	10/10	15/16	15/16
Carcinoma colangiocelular	10/11	16/22	10/10	7/7
CML	-	17/37	5/7	-
Cáncer colorrectal	-	3/10	6/10	-
Endometriosis	-	-	-	-
Cáncer de esófago	7/19	11/46	24/44	7/19
Cáncer gástrico	-	-	-	3/3

000256

Cáncer gástrico de tipo difuso	-	-	-	-
Cáncer de hígado	-	-	8/15	-
Cáncer de células pulmonares no pequeñas	21/22	15/19	12/12	14/27
Linfoma	-	7/8	6/6	-
Osteosarcoma	-	20/24	16/16	15/19
Cáncer de ovario	-	3/5	-	-
Cáncer de páncreas	6/6	2/2	-	4/5
Cáncer de próstata	17/36	15/37	12/17	-
Carcinoma renal	6/11	14/19	-	-
Cáncer de células pulmonares pequeñas	15/15	15/15	15/15	-
Tumor de tejido blando	-	40/59	16/33	33/43

000257

Tumor testicular	-	-	-	-
---------------------	---	---	---	---

Predicción de los péptidos que se unen a HLA-A24 o HLA-A2 derivados de CDH3, EPHA4, ECT2, HIG2, INHBB, KIF20A, KNTC2, TTK o URLC10

En la **Tabla 2** se detallan los péptidos que se unen a HLA-A*2402 para CDH3 en orden de afinidad de unión. En la **Tabla 2A** se detallan los péptidos 9-meros derivados de CDH3, y en la **Tabla 2B** se detallan los péptidos 10-meros derivados de CDH3.

En la **Tabla 3** se detallan los péptidos que se unen a HLA-A*2402 y HLA-A*0201 para EPHA4 en orden de afinidad de unión. En la **Tabla 3A** se detallan los péptidos 9-meros derivados que se unen a HLA-A*2402 de EPHA4, en la **Tabla 3B** se indican los péptidos 10-meros derivados de HLA-A*2402 que se unen a EPHA4, y en la **Tabla 3C** se detallan los péptidos 9-meros derivados de HLA-A*0201 que se unen a EPHA4.

En la **Tabla 4** se detallan los péptidos que se unen a HLA-A*2402 para ECT2 en orden de afinidad de unión. En la **Tabla 4A** se detallan los péptidos 9-meros derivados de ECT2, y en la **Tabla 4B** se indican péptidos 10-meros derivados de ECT2.

En la **Tabla 5** se detallan los péptidos que se unen a HLA-A*2402 y HLA-A*0201 para HIG2, en la **Tabla 5A** se detallan los péptidos 9-meros derivados de HLA-A*2402 que se unen a HIG2, en la **Tabla 5B** se detallan los péptidos 10-meros derivados de HLA-A*2402 que se unen a HIG2, en la **Tabla 5C** se detallan los péptidos 9-meros derivados de HLA-A*0201 que se unen a HIG2, y en la **Tabla 5D** se indican los péptidos 10-meros derivados de HLA-A*0201 que se unen a HIG2.

En la **Tabla 6** se detallan los péptidos que se unen a HLA-A*2402 y HLA-A*0201 para INHBB, en la **Tabla 6A** se indican los péptidos 9-meros derivados de HLA-A*2402 que se unen a INHBB, en la **Tabla 6B** se detallan los péptidos 10-meros derivados de HLA-A*2402 que se unen a INHBB, en la **Tabla 6C** se detallan los péptidos 9-meros derivados de HLA-A*0201 que se unen a INHBB, y en la **Tabla 6D** se indican los péptidos 10-meros derivados de HLA-A*0201 que se unen a INHBB.

En la **Tabla 7** se detallan los péptidos que se unen a HLA-A*2402 para KIF20A en orden de afinidad de unión. En la **Tabla 7A** se detallan los péptidos 9-meros derivados de KIF20A, y en la **Tabla 7B** se detallan los péptidos 10-meros derivados de KIF20A.

En la **Tabla 8** se detallan los péptidos que se unen a HLA-A*2402 para KNTC2 en orden de afinidad de unión. En la **Tabla 8A** se detallan los péptidos 9-meros derivados de KNTC2, y en la **Tabla 8B** se detallan los péptidos 10-meros derivados de KNTC2.

En la **Tabla 9** se detallan los péptidos que se unen a HLA-A*0201 para TTK en orden de afinidad de unión. En la **Tabla 9A** se detallan los péptidos 9-meros derivados de TTK, y en la **Tabla 9B** se detallan los péptidos 10-meros derivados de TTK.

En la **Tabla 10** se detallan los péptidos que se unen a HLA-A*0201 para URLC10 en orden de afinidad de unión. En la **Tabla 10A** se detallan los péptidos 9-meros derivados de URLC10, y en la **Tabla 10B** se detallan los péptidos 10-meros derivados de URLC10.

Explicación y definición de los términos en las tablas

La posición inicial indica la cantidad de aminoácidos desde el extremo

N.

La calificación de unión deriva de "BIMAS", descrito en la sección de materiales y métodos.

La cantidad de donantes positivos indica la cantidad de donantes cuyas células T CD8+ pueden ser inducidas en los CTL específicos por la estimulación ex vivo con células presentadoras de antígenos. Esto se indica como (cantidad de donantes positivos/cantidad total de donantes).

La cantidad de cavidades positivas indica la cantidad de cavidades donde pudo detectarse producción específica de IFN-gamma con un ensayo ELISPOT de IFN-gamma. A partir de un donante pueden prepararse entre 4 y 8 cavidades. Esto se indica como (cantidad de cavidades positivas/cantidad de cavidades evaluadas con el ensayo ELISPOT de IFN-gamma).

La línea de CTL positivos indica la cantidad de líneas de CTL establecidas a partir de cavidades positivas. La línea de generación de CTL se determina con un ELISA. Esto se indica como (cantidad de líneas de CTL establecidas/cantidad de cavidades positivas evaluadas con un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma).

Ningún donante positivo se define a partir de la ausencia de cavidades positivas detectables, sino por la ausencia de líneas de CTL establecidas.

Los péptidos indicados en negrita en la tabla poseen actividad de estimulación de células T.

La ausencia de datos de cantidad de donantes positivos, cantidad de cavidades positivas y líneas de CTL positivos, indicada con "-", denota que los péptidos no pudieron sintetizarse por alguna razón.

Tabla 2A-1 Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de

000200

CDH3

Posición inicial	Secuencia de aminoácidos	Calificación de unión	Cantidad de donantes positivos	Cantidad de cavidades positivas	Línea de CTL positivos	SEQ ID N°
513	IYEVMLAM	37.5	1/3			19
667	LFLLLVLLL	36	-	-	-	20
30	VFREAETL	24	0/3	1/22	0/1	21
406	LYVEVTNEA	16.632	1/3			22
332	KYEAHVPEN	16.5	0/3	1/22	0/1	23
180	KYELFGHAV	15	0/3	1/22	0/1	24
85	RSLKERNPL	14.4	0/3	1/22	0/1	25
5	RGPLASLLL	12	0/3	2/22	0/2	26
652	KGGFILPVL	11.2	0/3	0/22	-	27
248	TYNGVVAYS	10.5	0/3	2/22	0/2	28
65	LFSTDNDDF	10	0/3	0/22	-	29
94	KIFPSKRIL	9.6	0/1	0/8	-	306
221	RGSVLEGVL	9.6	0/1	0/8	-	307
668	FLLLVLLLL	8.4	-	-	-	308
754	IGNFIIENL	8.4	-	-	-	309
311	TAVAVVEIL	8.4	0/1	0/8	-	310
557	NQSPVRQVL	8.064	0/1	0/8	-	311
611	KQDTYDVHL	8	0/1	0/8	-	312
781	DYEGSGSDA	7.5	0/1	0/8	-	313
165	GWLLLNKPL	7.2	0/1	0/8	-	314

000261

[Table 2A-2]

656	ILPVLGAVL	7.2	0/1	0/8	-	315
770	TAPPYDTLL	7.2	0/1	0/8	-	316
602	VVLSLKKFL	7.2	0/1	0/8	-	317
665	ALLFLLLVL	7.2	-	-	-	318
410	VTNEAPFVL	7.2	0/1	0/8	-	319
662	AVLALLFLL	7.2	-	-	-	320
613	DTYDVHLSL	6.72	0/1	0/8	-	321
6	GPLASLLLL	6	0/1	0/8	-	322
564	VLNITDKDL	6	0/1	0/8	-	323
159	AVEKETGWL	6	0/1	0/8	-	324
511	NNIYEVML	6	0/1	0/8	-	325
11	LLLLQVCWL	6	-	-	-	326
57	GCPGQEPAL	6	0/1	0/8	-	327
293	EYTLTIQAT	6	0/1	0/8	-	328
79	ETVQERRSL	6	0/1	0/8	-	329
475	SYRILRDPA	6	0/1	0/8	-	330
493	GQVTAVGTL	6	0/1	0/8	-	331
661	GAVLALLFL	6	0/1	0/8	-	332
388	GILTTRKGL	6	0/1	0/8	-	333
382	HPESNQGIL	6	0/1	0/8	-	334
663	VLALLFLLL	5.76	-	-	-	335
598	EGDTVVLSSL	5.6	0/1	0/8	-	336
278	TISVISSGL	5.6	0/1	2/8	0/2	337
659	VLGAVLALL	5.6	0/1	0/8	-	338

000262

811	EWGSRFKKL	5.28	0/1	0/8	-	339
445	KVVEVQEGI	5.04	0/1	0/8	-	340
614	TYDVHLSLS	5	0/1	0/8	-	341
142	FYSITGPGA	5	0/1	0/8	-	342
246	IYTYNGVVA	5	0/1	0/8	-	343

Tabla 2B-1 Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de CDH3

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
807	DYLN e WGSRF	150	1/3			30
248	TYNGvVAYSI	105	0/3	4/22	0/4	31
667	LFLlIVLLLL	42	-	-	-	32
397	DFEAkNQHTL	30	0/3	2/22	0/2	33
332	KYEA h VPENA	21	1/3			34
180	KYELFGHAVS	15	0/3	2/22	0/2	35
510	RNNIYEVmVL	12	0/3	4/22	0/4	36
5	RGPLASLLLL	12	0/3	1/22	0/1	37
477	RILRDPAGWL	12	0/3	1/22	0/1	38
556	CNQSPVRQVL	10.08	0/3	2/22	0/2	39
655	FILP v LGAVL	8.64	1/3			344
662	AVLAILFLLL	8.64	-	-	-	345

[Table 2B-2]

000263

277	GTISvISSGL	8.4	0/3	0/20	-	346
781	DYEGsGSDAA	7.5	0/3	0/20	-	347
601	TVVLsLKKFL	7.2	0/3	3/20	0/3	348
158	FAVEkETGWL	7.2	0/3	0/20	-	349
665	ALLFILLVLL	7.2	-	-	-	350
259	SQEPkDPHDL	7.2	0/3	0/20	-	351
664	LALLfLLLVL	7.2	-	-	-	352
42	GAEQePGQAL	7.2	0/3	1/20	0/1	353
661	GAVLaLLFLL	7.2	-	-	-	354
595	VNEEGdTVVL	7.2	0/2	0/12	-	355
340	NAVGHvEQRL	7.2	0/2	0/12	-	356
411	TNEApFVLKL	6.6	0/2	0/12	-	357
470	ENQKiSYRIL	6	1/2			358
10	SLLLIQVCWL	6	0/2	1/12	0/1	359
721	GLEArPEVVL	6	0/2	2/12	0/2	360
345	EVQRITVTDL	6	0/2	4/12	0/4	361
2	GLPRgPLASL	6	0/2	3/12	0/3	362
657	LPVLgAVLAL	6	-	-	-	363
563	QVLNiTDKDL	6	0/2	1/12	0/1	364
159	AVEKeTGWLL	6	0/2	2/12	0/2	365
492	SGQVtAVGTL	6	0/2	-	-	366
387	QGILtTRKGL	6	0/2	-	-	367
525	SPPTtGTGTL	6	0/2	2/12	0/2	368
358	NSPAwRATYL	6	0/2	2/12	0/2	369
122	GPFPqRLNQL	5.76	0/2	3/12	0/3	370

93
w

753	EIGNfIIENL	5.6	0/2	1/12	0/1	371
310	TTAVaVVEIL	5.6	-	-	-	372
246	IYTYnGVVAY	5	0/2	2/12	0/2	373
805	DYDYINEWGS	5	0/2	0/12	-	374

Tabla 3A Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de EPHA4

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
97	VYIEIKFTL	504	0/2	1/16	0/1	40
453	RYSVALAWL	400	2/3			41
25	VYPANEVTL	300	0/3	0/22	-	42
384	HYTPQQNGL	288	0/3	1/22	0/1	43
5	FYFALFSCL	288	1/2			44
519	GYGDFSEPL	240	0/3	3/22	0/3	45
869	KFGQIVNML	67.2	1/3			46
777	AYTTRGGKI	55	0/3	1/22	0/1	47
420	KYNPNPDQS	18	1/3			48
749	RNILVNSNL	16.8	0/3	1/22	0/1	49
734	KYLSDMSYV	15	0/3	0/22	-	50
879	KLIRNPNSL	14.4	0/3	0/22	-	51
926	RYKDNFTAA	14.4	0/3	0/22	-	52
834	KAIEEGYRL	14.4	0/3	0/22	-	53
574	KYSKAKQEA	13.2	0/3	0/22	-	54
184	AFQDVGACI	12.6	0/3	1/22	0/1	55

000265

252	WLVPIGNCL	12.096	0/3	0/22	-	56
326	RPPSAPLNL	12	0/3	0/22	-	57
203	KCPLTVRNL	12	0/3	0/22	-	58
360	SYNVVCKKC	11.55	0/3	0/22	-	59

Tabla 3B Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de EPHA4

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
25	VYPANEVTLL	300	0/3	0/22	-	60
244	MYCGADGEWL	200	0/3	1/22	0/1	61
657	GYTDKQRRDF	120	0/3	1/22	0/1	62
5	FYFAIFSCLF	100	-	-	-	63
102	KFTLRDCNSL	48	0/3	1/22	0/1	64
818	SYGERPYWDM	30	0/3	2/22	0/2	65
4	IFYFALFSCL	28.8	-	-	-	66
808	SYGIVMWEVM	25	-	-	-	67
630	EFGEVCSGRL	24	0/3	0/22	-	68
420	KYNPNPDQSV	21.6	0/3	0/22	-	69
930	NFTAAGYTTL	20	0/2	0/16	-	70
675	QFDHPNIIHL	20	0/3	0/22	-	71
708	AFLRKNDGRF	15	0/3	0/22	-	72
579	KQEADEEKHL	12	0/3	1/22	0/1	73
727	RGIGSGMKYL	12	0/3	0/22	-	74

000266

96	RVYIEIKFTL	11.2	0/2	1/16	0/1	75
507	SYVFHVRART	10.5	0/3	1/22	0/1	76
251	EWLVPIGNCL	10.08	0/3	0/22	-	77
24	RVYPANEVTL	9.6	1/3			78
699	EYMENGSLDA	9	0/3	0/22	-	79

Tabla 3C Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de *EPHA4*

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
8	ALFSCLFGI	514.942	-	-	-	375
501	GLNPLTSYV	382.536	1/1			376
12	CLFGICDAV	126.098	0/1	1/5	0/1	377
977	QMHGRMVPV	115.534	0/1	1/5	0/1	378
165	KLNTEIRDV	111.979	1/1			379
252	WLVPIGNCL	98.267	0/1	1/5	0/1	380
879	KLIRNPNSL	74.768	0/1	1/5	0/1	381
559	VVILIAAFV	56.902	-	-	-	382
812	VMWEVMSYG	39.386	0/1	0/5	-	383
728	GIGSGMKYL	37.157	0/1	0/5	-	384
750	NILVNSNLV	35.385	0/1	1/5	0/1	385
937	TTLEAVVHV	33.705	0/1	1/5	0/1	386

Tabla 4A Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de *ECT2*

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de	cantidad de	línea de CTL	SEQ ID
------------------	-----------	-----------------------	-------------	-------------	--------------	--------

000267

			donantes positivos	cavidades positivas	positivos	Nº
515	TYPFVNFF	216	1/1			80
140	LYCTSMMNL	200	0/1	0/8	-	81
298	LYVVKQEWf	150	0/1	0/8	-	82
435	NYVNILATI	105	0/1	0/8	-	83
773	IYTADPESF	100	0/1	0/8	-	84
110	LYKADCRVI	50	0/1	0/8	-	85
739	SFQMTSDEL	33	0/1	0/8	-	86
504	IFLKYSKDL	30	0/1	0/8	-	87
867	FFERRSHTL	30	0/1	0/8	-	88
178	DFNSKVTHL	30	0/1	0/8	-	89
61	KQEELIKAL	17.28	0/1	0/8	-	90
657	RGEQVTLFL	16.8	0/1	2/8	0/2	91
568	RLPSVALLL	16.8	0/1	0/8	-	92
550	KPECGRQSL	14.4	0/1	0/8	-	93
470	IFGSIPDIF	14	0/1	0/8	-	94
116	RVIGPPVVL	12	0/1	0/8	-	95
507	KYSKDLVKT	11	0/1	0/8	-	96
223	DFYAAVDDF	10	0/1	0/8	-	97

Tabla 4B Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de ECT2

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID Nº
---------------------	-----------	--------------------------	---	--	------------------------------	-----------------

• 000268

322	LYEKaNTPEL	330	0/1	0/8	-	98
435	NYVNiLATII	90	0/1	0/8	-	99
40	SYVEeEMPQI	90	1/1			100
101	DFQDsVFNDL	72.576	1/1			101
866	SFFErRSHTL	24	0/1	0/8	-	102
811	SFSKtPKRAL	20	0/1	1/8	0/1	103
268	KYLPiGDERC	18	0/1	0/8	-	104
84	EFEGIDSPEF	16.5	0/1	1/8	0/1	105
236	KVPPfQDCIL	14.4	0/1	0/8	-	106
728	RPPTeQANVL	14.4	0/1	0/8	-	107
507	KYSKdLVKTY	12	0/1	0/8	-	108
281	VVEEnIVKDL	10.08	0/1	0/8	-	109

Tabla 5A Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de *HIG2*

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
19	IFVRVMESL	42	1/3			110
22	RVMESLEGL	14.4	1/3			111
8	YLLGVVLTLL	8.4	1/3			387
7	LYLLGWVLT	7.5	0/2	3/15	0/3	388
23	VMESLEGLL	7.2	0/2	0/16	-	389
9	LLGVVLTLL	5.6	-	-	-	390

Tabla 5B Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de *HIG2*

000209

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
7	LYLLGVVLTLL	420	1/3			112
22	RVMESLEGLL	17.28	0/3	4/24	0/4	113
8	YLLGVVLTLL	8.4	-	-	-	391
5	LNLYLLGVVL	7.2	0/2	0/12	-	392
46	LANTEPTKGL	6	0/2	0/14	-	393
18	SIFVRVMESL	5.6	1/2			394

Tabla 5C Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de HIG2

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
8	YLLGVVLTLL	836.253	1/1			114
13	VTLLSIFV	650.311	0/1	0/12	-	115
15	TLLSIFVRV	488.951	1/1			116
4	VLNLYLLGV	271.948	1/1			117
9	LLGVVLTLL	83.527	0/1	0/12	-	118
22	RVMESLEGL	31.957	0/1	0/12	-	119
6	NLYLLGVVL	28.027	0/1	0/12	-	120

Tabla 5D Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de HIG2

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de	cantidad de	línea de CTL	SEQ ID
------------------	-----------	-----------------------	-------------	-------------	--------------	--------

000270

			donantes positivos	cavidades positivas	positivos	Nº
8	YLLGvVLTL	836.253	1/1			121
12	VVLTILSIFV	210.538	-	-	-	122
29	GLLEsPSPGT	113.047	0/1	0/12	-	123
6	NLYLIGVVL	54.847	-	-	-	124
4	VLNLYLLGVV	14.495	0/1	0/12	-	125
15	TLLSiFVRVM	13.174	0/1	0/12	-	126
18	SIFVrVMESL	12.248	0/1	0/12	-	127
14	LTLLSiFVRV	11.545	-	-	-	128

Tabla 6A Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de *INHBB*

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID Nº
383	LYFDDEYNI	60	0/3	0/20	-	129
238	LFERGERRL	30	0/3	1/19	0/1	130
7	RALGAACLL	12	0/3	0/21	-	131
388	EYNIVKRDV	10.5	0/3	0/18	-	132
180	LYLKLLPYV	9	1/2			395
163	ISNEGNQNL	8.64	0/1	0/8	-	396
223	RSGWHTFPL	8	0/1	0/6	-	397
176	ASLWLYLKL	7.92	0/1	0/7	-	398
338	AYLAGVPGS	7.5	0/1	1/7	0/1	399
213	NMVEKRVDL	7.2	0/1	0/8	-	400

000271

102	AMVTALRKL	6.6	0/1	0/8	-	401
250	VQCDSCQEL	6.336	0/1	0/8	-	402
369	NSCCIPTKL	6.16	0/1	0/8	-	403
330	NYCEGSCPA	6	0/1	0/7	-	404
172	FVVQASLWL	6	0/1	0/8	-	405
355	VNQYRMRGL	6	0/1	0/8	-	406
307	QFFIDFRLI	6	0/1	0/7	-	407
14	LLLLAAGWL	6	-	-	-	408
306	QQFFIDFRL	5.6	0/1	0/6	-	409
170	NLFVVQASL	5.6	0/1	0/7	-	410
327	YYGNYCEGS	5	0/1	1/8	0/1	411

Tabla 6B Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de INHBB

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
180	LYLKLLPYVL	360	1/3			133
171	LFVVQASLWL	30	-	-	-	134
305	RQQFFIDFRL	16.8	1/3			135
73	DFLEAVKRHI	12.6	0/3	4/20	0/4	136
7	RALGAACLLL	12	1/3			137
273	RPFVVVQARL	11.2	0/3	1/20	0/1	138
338	AYLAGVPGSA	10	0/3	2/20	0/2	139
169	QNLFvVQASL	8.4	0/1	1/6	0/1	412

000272

249	DVQCdSCQEL	7.92	0/1	4/6	0/4	413
173	VVQAsLWLYL	7.2	0/1	0/6	-	414
383	LYFDdEYNIV	7.2	0/1	0/6	-	415
229	FPLTeAIQAL	7.2	0/1	1/6	0/1	416
299	RTNLcCRQQF	7.2	0/1	5/6	0/5	417
101	AAMVtALRKL	6.6	0/1	2/6	0/2	418
368	VNSCcIPTKL	6.16	0/1	2/6	0/2	419
13	CLLLIAAGWL	6	-	-	-	420
354	VVNQyRMRGL	6	0/1	0/6	-	421
150	DGLAsSRVRL	6	0/1	2/6	0/2	422
293	GLECdGRTNL	6	0/1	0/6		423
330	NYCEgSCPAY	6	0/1	1/6	0/1	424
176	ASLWIYLKLL	6	0/1	1/6	0/1	425
212	WNMVeKRVDL	6	1/1			426
74	FLEAvKRHIL	6	0/1	2/6	0/2	427
331	YCEGsCPAYL	6	0/1	1/6	0/1	428
77	AVKRhILSRL	5.6	0/1	1/6	0/1	429
175	QASLwLYLKL	5.28	0/1	2/6	0/2	430
326	GYYGnYCEGS	5	0/1	1/6	0/1	431
159	LYFFiSNEGN	5	0/1	4/6	0/4	432
327	YYGNyCEGSC	5	0/1	1/6	0/1	433

Tabla 6C Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de *INHBB*

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes	cantidad de cavidades	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
------------------	-----------	-----------------------	----------------------	-----------------------	------------------------	-----------

			positivos	positivas		
177	SLWLYLKLL	407.808	0/1	0/8		140
14	LLLLAAGWL	96.074	-	-	-	141
170	NLFVVQASL	79.041	0/1	0/8		142
213	NMVEKRVDL	63.256	0/1	0/8		143
172	FVVQASLWL	47.291	0/1	0/8		144
306	QQFFIDFRL	46.48	0/1	0/8		145
281	RLGDSRHRI	42.774	0/1	0/8		146
174	VQASLWLYL	34.427	0/1	0/8		147
257	ELAVVPV FV	28.69	0/1	1/8	0/1	148
313	RLIGWNDWI	28.116	0/1	1/8	0/1	149
139	RVSEIISFA	22.546	0/1	3/8	0/3	150
151	GLASSRVRL	21.362	0/1	0/8		151
8	ALGAACLLL	21.362	0/1	1/8	0/1	152
250	VQCDSCQEL	15.096	0/1	1/8	0/1	153

Tabla 6D Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de INHBB

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
179	WLYLKLLPYV	12951.1	0/1	1/8	0/1	154
301	NLCCRQQFFI	332.806	0/1	0/8		155
237	ALFERGERRL	64.814	0/1	0/8		156
382	MLYFDDEYNI	56.754	0/1	0/8		157

13	CLLLLAAGWL	56.514	-	-	-	158
8	ALGAACLLLL	49.134	-	-	-	159
313	RLIGWNDWII	32.081	0/1	0/8		160
173	VVQASLWLYL	29.711	0/1	2/8	0/2	161
256	QELAVVPV FV	27.521	0/1	0/8		162
162	FISNEGNQNL	13.512	0/1	1/8	0/1	163
305	RQQFFIDFRL	12.562	0/1	0/8		164
362	GLNPGTVNSC	11.426	0/1	0/7		165
85	RLQMRGRPNI	10.433	0/1	1/8	0/1	166
69	RVDGDFLEAV	10.425	0/1	0/8		167

Tabla 7A Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de KIF20A

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
308	IYNELLYDL	432	0/2	0/14	-	168
621	MYEEKLNIL	432	0/2	0/14	-	169
67	VYLRVRPLL	420	0/2	0/14	-	170
499	KFSAIASQL	56	0/2	0/14	-	171
304	SFFEIYNEL	44.352	0/2	0/14	-	172
187	IFNSLQGQL	36	0/2	0/14	-	173
305	FFEIYNELL	30	1/2			174
23	MFESTAADL	30	0/2	0/14	-	175
256	SFDSGIAGL	20	0/2	0/14	-	176
298	RFSIWISFF	20	-	-	-	177

000275

383	IFSIRILHL	20	1/2			178
647	KIEELEALL	17.28	0/2	0/14	-	179
625	KLNILKESL	14.4	0/2	0/14	-	180
695	KLQQCKAEL	13.2	0/2	0/14	-	181
726	FTIDVDKKL	11.088	0/2	0/14	-	182
688	QLQEVKAKL	11.088	0/2	0/14	-	183

Tabla 7B Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de KIF20A

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
308	IYNEILYDLL	432	0/2	0/14	-	184
182	RSLAIIFNSL	24.192	0/2	1/14	0/1	185
304	SFFEiYNELL	24	1/2			186
742	RLLRtELQKL	15.84	0/2	0/14	-	187
739	KNIRILRTEL	15.84	0/2	0/14	-	188
218	RQEE mKKLSL	14.4	0/2	2/14	0/2	189
70	RVRPILPSEL	12.672	0/2	0/14	-	190
871	RILRsRRSPL	12	0/2	0/14	-	191
89	RIENvETLVL	12	0/2	1/14	0/1	192
364	KNQSfASTHL	12	0/2	0/14	-	193
66	KVYLrVRPLL	11.2	1/2			194
60	DSMEkVKVYL	10.08	0/2	0/14	-	195

Tabla 8A Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de KNTC2

000276

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
309	KYQAYMSNL	600	1/3			196
457	VYVPLKELL	432	0/3	0/18	-	197
414	EYHKLARKL	264	0/3	0/18	-	198
139	SYELPDTKF	165	0/3	0/18	-	199
629	KYEKKATLI	150	0/3	0/18	-	200
400	KYARGKEAI	100	0/3	1/18	0/1	201
124	DFLKIFTFL	50.4	1/3			202
134	GFLCPSYEL	33	0/3	0/18	-	203
257	LFNVDAFKL	33	0/3	0/18	-	204
242	SFDEMNAEL	26.4	0/3	0/18	-	205
128	IFTFLYGFL	24	0/3	0/18	-	206
146	KFEEVPRI	18	0/3	1/18	0/1	207
368	RINHERNEL	15.84	0/3	1/18	0/1	208
235	SFMSGADSF	15	0/3	0/18	-	209
154	IFKDLGYPF	14.4	1/3			210
563	EYQLVVQTT	12.6	0/3	0/18	-	211
474	KALNKKMGL	12	0/3	1/18	0/1	212
150	EVPRIFKDL	10.08	1/3			213

Tabla 8B Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*2402 derivados de *KNTC2*

000277

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
452	KYRAQVYVPL	560	2/3			214
610	EYEECMSEDL	360	0/3	1/18	0/1	215
360	KYSVADIERI	100	0/3	0/18	-	216
227	DYTIKCYESF	100	1/3			217
146	KFEEEVPRIF	50.4	0/3	0/18	-	218
90	AFIQQCIRQL	30	0/3	0/18	-	219
20	RSQDVNKQGL	17.28	0/3	1/18	0/1	220
501	RTLKEEVQKL	15.84	0/3	0/18	-	221
403	RGKEAIETQL	13.44	0/3	1/18	0/1	222
273	RALNEQIARL	12	1/3			223
563	EYQLVVQTTT	10.5	0/3	3/22	0/3	224
467	ETEEEINKAL	10.08	0/3	1/22	0/1	225
541	LLESTVNQGL	10.08	0/3	1/22	0/1	226

Tabla 9A Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de TTK

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
462	YMSCFRTPV	878.055	1/1			227
547	KQIYAIKYV	312.218	1/1			228
630	NMLEAVHTI	262.897	0/1	1/8	0/1	229

000278

107
89

278	LLNSPDCDV	118.238	0/1	1/8	0/1	230
498	ILATPLQNL	83.527	0/1	0/8	-	231
811	YVLGQLVGL	73.172	0/1	0/8	-	232
719	SLGCILYYM	62.845	1/2			233
670	QMQPDTTSV	50.232	0/1	0/8	-	234
804	GTTEEMKYV	50.102	0/1	0/8	-	235
654	LIVDGMLKL	47.088	0/1	1/8	0/1	236
363	SLLAKLEET	31.074	0/1	0/8	-	237
790	YVQIQTHPV	27.995	0/1	0/8	-	238
785	LLAHPYVQI	26.604	0/1	0/8	-	239
86	KLIGRYSQA	26.082	0/1	0/8	-	240
186	NLNLQKKQL	21.362	0/1	0/8	-	241
671	MQPDTTSV	20.152	0/1	0/8	-	242
577	KLQQHSDKI	17.892	0/1	0/8	-	243
142	FAFVHISFA	14.856	0/1	0/8	-	244
322	CELRNLKSV	11.509	0/1	0/8	-	245
824	SILKAAKTL	10.868	0/1	0/8	-	246

Tabla 9B Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de TTK

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
68	LLKLEKNSV	437.482	0/1	0/8	-	247
277	NLLNSPDCDV	257.342	0/1	0/8	-	248
653	FLIVDGMLKL	226.014	0/1	0/8	-	249

- 000279

423	TTFEQPVFSV	195.487	0/1	0/8	-	250
542	VLNEKKQIYA	190.448	0/1	0/8	-	251
658	GMLKLIDFGI	161.697	0/1	0/8	-	252
194	LLSEEEKKNL	148.896	0/1	0/8	-	253
462	YMSCFRTPVV	94.738	1/1			254
57	MMANNPEDWL	70.685	0/1	0/8	-	255
600	MVMECGNIDL	48.205	0/1	0/8	-	256
689	YMPPEAIKDM	37.961	0/1	0/8	-	257
86	KLIGRYSQAI	36.515	0/1	0/8	-	258
669	NQMCPDTTSV	26.092	0/1	1/8	0/1	259
497	QILATPLQNL	24.997	0/1	0/8	-	260
654	LIVDGMLKLI	22.997	0/1	0/8	-	261
186	NLNLQKKQLL	21.362	0/1	1/8	0/1	262
670	QMCPDTTSVV	20.595	0/1	0/8	-	263
803	KGTTEEMKYV	20.102	0/1	0/8	-	264
11	LTIDSIMNKV	15.486	0/1	0/8	-	265
577	KLQQHSDKII	14.971	0/1	0/8	-	266

Tabla 10A Péptidos 9-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de *URLC10*

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
131	KIFPRFFMV	1364.78	0/1	0/8	-	267
204	GLWLAILLL	407.808	0/1	0/8	-	268

- 000280

65	LLVVALPRV	271.948	0/1	0/8	-	269
60	ALLALLLVV	242.674	-	-	-	270
206	WLAILLLLA	52.561	1/1			271
212	LLASIAAGL	36.316	1/1			272
210	LLLLASIAA	31.249	0/1	0/8	-	273
137	FMVAKQCSA	16.505	0/1	2/8	0/2	274
58	TMALLALLL	15.428	0/1	2/8	0/2	275
59	MALLALLLV	13.975	0/1	2/8	0/2	276
209	ILLLLASIA	12.812	0/1	0/8	-	434
208	AILLLLASI	12.208	-	-	-	277
69	ALPRVWTDA	8.446	0/1	0/8	-	278
197	SMGESCGGL	8.223	0/1	0/8	-	279
61	LLALLLVVA	7.964	-	-	-	280
67	VVALPRVWT	6.097	0/1	0/8	-	281
72	RVWTDANLT	5.412	0/1	0/8	-	282
160	FLLEEMPMPF	5.2	0/1	1/8	0/1	283
62	LALLLVVAL	4.292	0/1	0/8	-	284
57	GTMALLALL	2.525	0/1	1/8	0/1	285

Tabla 10B Péptidos 10-meros que se unen a HLA-A*0201 derivados de *URLC10*

Posición inicial	secuencia	Calificación de unión	cantidad de donantes positivos	cantidad de cavidades positivas	línea de CTL positivos	SEQ ID N°
64	LLLVVALPRV	1006.21	0/1	0/8	-	286

204	GLWLAILLLL	407.808	0/1	1/8	0/1	287
211	LLLASIAAGL	134.369	1/1			288
258	TMALLALLLV	115.534	-	-	-	289
61	LLALLLVVAL	83.527	-	-	-	290
160	FLLEEPMPFF	65.782	0/1	0/8	-	291
209	ILLLLASIAA	31.249	0/1	0/8	-	292
131	KIFPRFFMVA	26.186	0/1	0/8	-	293
60	ALLALLLVVA	17.334	-	-	-	294
66	LVVALPRVWT	6.097	0/1	0/8	-	295
59	MALLALLLVV	5.73	-	-	-	296
2	RLQRPRQAPA	4.968	0/1	1/8	0/1	297
112	CQNPRRCKWT	4.156	0/1	0/8	-	298
72	RVWTDANLTA	3.608	0/1	0/8	-	299
53	WAPLGTMALL	3.139	0/1	0/8	-	300
121	TEPYCVIAAV	3.111	0/1	0/8	-	301
162	LEEPMPFFYL	2.739	0/1	1/8	0/1	302
181	LEGPPINSSV	2.299	0/1	2/8	0/2	303
170	YLKCKKIRYC	2.024	0/1	0/8	-	304
130	VKIFPRFFMV	1.81	0/1	0/8	-	305

Estimulación de las células T usando los péptidos predichos de CDH3 restringidos con HLA-A*2402, y establecimiento de líneas de CTL estimulados con péptidos derivados de CDH3

Los CTL para aquellos péptidos derivados de CDH3 se generaron de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Se obtuvieron CTL con actividad de CTL específica detectable,

- 000282

determinada con un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se los ilustra en la Figura 1. En particular, CDH3-A24-9-513 (SEQ ID N° 19), CDH3-A24-9-406 (SEQ ID N° 22), CDH3-A24-10-807 (SEQ ID N° 30), CDH3-A24-10-332 (SEQ ID N° 34), CDH3-A24-10-655 (SEQ ID N° 344) y CDH3-A24-10-470 (SEQ ID N° 358) presentaron una producción potente de IFN-gamma, en comparación con el control, en un ensayo de ELISPOT de IFN-gamma, y las células en la cavidad positiva #5, estimuladas con SEQ ID N° 19, aquellas en la cavidad positiva #2, estimuladas con SEQ ID N° 22, aquellas en la cavidad positiva #5, estimuladas con SEQ ID N° 30, aquellas en la cavidad positiva #4, estimuladas con SEQ ID N° 34, aquellas en la cavidad positiva #1, estimuladas con SEQ ID N° 344, y aquellas en la cavidad positiva #4, estimuladas con SEQ ID N° 358, se expandieron, y se establecieron las líneas de CTL. Las líneas de CTL con mayores actividades de CTL específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido, se determinaron con un ELISA. Los resultados se ilustran en la Figura 1. Por otro lado, otros péptidos indicados en la Tabla 2 no pudieron establecer líneas de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA-A*2402. Por ejemplo, los péptidos negativos típicos (CDH3-A24-10-248) se indican en la Figura 1a. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer una línea de CTL se seleccionaron como péptidos estimuladores potentes de CTL.

Establecimiento de clones de CTL estimulados con péptidos derivados de CDH3

Además, la dilución limitativa de estas líneas de CTL se realizó de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos

anterior. El establecimiento de las líneas de clones de CTL de CDH3-A24-10-807 (SEQ ID N° 30) #5 y CDH3-A24-10-655 (SEQ ID N° 344) #1 se ilustra en las Figuras 1f y g. Los clones de CTL presentaron actividades de CTL potentes y específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido.

Actividad de CTL específica contra células blanco que expresan CDH3 y HLA-A*2402

Se examinó la capacidad de la línea de CTL establecida contra estos péptidos de reconocer células blanco que expresan CDH3 y HLA-A*2402. La actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con el gen completo CDH3 y la molécula HLA-A*2402, que sirve como modelo específico para las células blanco que expresan en forma endógena CDH3 y HLA-A*2402, se evaluó usando como células efectoras las líneas de CTL desarrolladas por CDH3-A24-10-807 (SEQ ID N° 30) y CDH3-A24-10-655 (SEQ ID N° 344). Se prepararon COS7 transfectadas con el gen completo CDH3, pero sin HLA-A*2402, y COS7 transfectadas con HLA-A*2402, pero sin el gen completo CDH3, como controles. Los clones de CTL que presentaron la mayor actividad de CTL específica contra COS7 fueron los que habían sido transfectados con CDH3 y HLA-A2402 (Figuras 1f y g).

Estos resultados demuestran claramente que CDH3-A24-10-807 (SEQ ID N° 30) y CDH3-A24-10-655 (SEQ ID N° 344) se expresan de forma natural en la superficie de la célula blanco con la molécula HLA-A2402 y reconocen CTL. Además, estos péptidos son epitopes peptídicos que pueden servir como vacunas contra el cáncer dirigidas a tumores que expresan CDH3.

000284

Estimulación de células T usando los péptidos predichos de EPHA4 restringidos con HLA-A*2402 o HLA-A*0201, y establecimiento de líneas de CTL estimulados con péptidos derivados de EPHA4

Los CTL de aquellos péptidos derivados de *EphA4* se generaron con un ensayo ELISPOT de IFN-gamma. Se obtuvieron CTL con actividad de CTL específica detectable, determinada con un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y se los ilustra en la **Figura 2**. En particular, EphA4-A24-9-453 (SEQ ID N° 41), EphA4-A24-9-5 (SEQ ID N° 44), EphA4-A24-9-869 (SEQ ID N° 46), EphA4-A24-9-420 (SEQ ID N° 48), EphA4-A24-10-24 (SEQ ID N° 78), EphA4-A02-9-501 (SEQ ID N° 376) y EphA4-A02-9-165 (SEQ ID N° 379) presentaron una producción potente de IFN-gamma en un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en la cavidad positiva #3, estimuladas con EphA4-A24-9-453 (SEQ ID N° 41), aquellas en la cavidad positiva #2, estimuladas con EphA4-A24-9-5 (SEQ ID N° 44), aquellas en la cavidad positiva #5, estimuladas con EphA4-A24-9-869 (SEQ ID N° 46), aquellas en la cavidad positiva #6, estimuladas con EphA4-A24-9-420 (SEQ ID N° 48), aquellas en la cavidad positiva #4, estimuladas con EphA4-A24-10-24 (SEQ ID N° 78), aquellas en la cavidad positiva #8, estimuladas con EphA4-A02-9-501 (SEQ ID N° 376), y aquellas en la positiva #3, estimuladas con EphA4-A02-9-165 (SEQ ID N° 379), se expandieron, y se establecieron las líneas de CTL. Las líneas de CTL con mayores actividades de CTL específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido, se determinaron con un ELISA. Especialmente, las líneas de CTL estimulados con EphA4-A02-9-501 (SEQ ID N° 376) y EphA4-A02-9-165 (SEQ ID N° 379) se evaluaron con un ensayo de liberación de

000285

⁵¹Cr, de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Los resultados se ilustran en las **Figuras 2a-h**. Por otro lado, otros péptidos indicados en la Tabla 3 no pudieron establecer líneas de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA-A*2402 o HLA-A*0201. Por ejemplo, los péptidos negativos típicos (EphA4-A24-9-384) se indican en la **Figura 2a**. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer una línea de CTL se seleccionaron como péptidos estimuladores potentes de CTL.

Estimulación de células T usando los péptidos predichos de ECT2 restringidos con HLA-A*2402, y establecimiento de líneas de CTL estimulados con péptidos derivados de ECT2

Los CTL de aquellos péptidos derivados de *ECT2* se generaron de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Los CTL resultantes, con una actividad de CTL específica detectable, determinada con un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se ilustran en la **Figura 3**. En particular, ECT2-A24-9-515 (SEQ ID N° 80), ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100) y ECT2-A24-10-101 (SEQ ID N° 101) presentaron una producción potente de IFN-gamma, y las células en la cavidad positiva #7, estimuladas con ECT2-A24-9-515 (SEQ ID N° 80), aquellas en la cavidad positiva #2, estimuladas con ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100), y aquellas en la cavidad positiva #1, estimuladas con ECT2-A24-10-101 (SEQ ID N° 101), se expandieron, y se establecieron las líneas de CTL. Las líneas de CTL con mayores actividades de CTL específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido, se determinaron con un ELISA. Los resultados se ilustran en las **Figuras 3a-d**. Por otro lado, otros péptidos indicados en la Tabla 4 no

000286

117
pudieron establecer líneas de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA-A*2402. Por ejemplo, los péptidos negativos típicos (ECT2-A24-10-322, ECT2-A24-9-657 y ECT2-A24-10-811) se indican en la **Figura 3a**. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer una línea de CTL se seleccionaron como péptidos estimuladores potentes de CTL.

Establecimiento de clones de CTL estimulados con péptidos derivados de ECT2

Además, la dilución limitativa de estas líneas de CTL se realizó de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. El establecimiento de las líneas de clones de CTL de ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100) #2 se ilustra en la **Figura 3c**. Los clones de CTL presentaron actividades de CTL potentes y específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido.

Actividad de CTL específica contra células blanco que expresan ECT2 y HLA-A*2402

Se examinó la capacidad de la línea de CTL establecida contra estos péptidos de reconocer células blanco que expresan ECT2 y HLA-A*2402. La actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con el gen completo ECT2 y la molécula HLA-A*2402, que sirve como modelo específico para las células blanco que expresan en forma endógena ECT2 y HLA-A*2402, se evaluó usando como células efectoras el clon de CTL desarrolladas por ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100) y la línea de CTL desarrolladas por ECT2-A24-10-101 (SEQ ID N° 101). Se prepararon COS7 transfectadas con el gen completo ECT2, pero sin HLA-A*2402, y COS7 transfectadas con

000287

HLA-A*2402, pero sin el gen completo ECT2 (reemplazado por otro gen, por ejemplo, URLC10 o INHBB), como controles. Las líneas de CTL que presentaron la mayor actividad de CTL específica contra COS7 fueron las que habían sido transfectadas con ECT2 y HLA-A2402 (**Figuras 3c y d**).

Estos resultados demuestran claramente que ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100) y ECT2-A24-10-101 (SEQ ID N° 101) se expresan de forma natural en la superficie de la célula blanco con la molécula HLA-A2402 y reconocen CTL. Además, estos péptidos son epitopes peptídicos que pueden servir como vacunas contra el cáncer dirigidas a tumores que expresan ECT2.

Actividad citotóxica contra líneas de células cancerosas que expresan en forma endógena HLA-A*2402 y ECT2

Además, la medición de la actividad citotóxica se realizó con un ensayo de citotoxicidad de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Como resultado, como se ilustra en la **Fig. 3b**, el clon de CTL estimulado con ECT2-A24-9-515 (SEQ ID N° 80) presentó un efecto citotóxico destacablemente alto contra líneas de células cancerosas positivas para TE6 HLA-A24y positivas para ECT, en comparación con el que presentó contra líneas de células cancerosas TE5 negativas para HLA-A24 y positivas para ECT.

Estimulación de células T usando los péptidos predichos de HIG2 restringidos con HLA-A*2402 o HLA-A*0201, y establecimiento de líneas de CTL estimulados con péptidos derivados de HIG2

Los CTL de aquellos péptidos derivados de *HIG2* se generaron de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Los CTL resultantes, con una actividad de CTL específica detectable,

000288

determinada con un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se ilustran en la **Figura 4**. En particular, HIG2-A24-9-19 (SEQ ID N° 110), HIG2-A24-9-22 (SEQ ID N° 111), HIG2-A24-9-8 (SEQ ID N° 387), HIG2-A24-10-7 (SEQ ID N° 112), HIG2-A24-10-18 (SEQ ID N° 394), HIG2-A02-9-8 (SEQ ID N° 114), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID N° 116), HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117) y HIG2-A02-10-8 (SEQ ID N° 121) presentaron una producción potente de IFN-gamma en un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en la cavidad positiva #6, estimuladas con HIG2-A24-9-19 (SEQ ID N° 110), aquellas en la cavidad positiva #7, estimuladas con HIG2-A24-9-22 (SEQ ID N° 111), aquellas en la cavidad positiva #5, estimuladas con HIG2-A24-9-8 (SEQ ID N° 387), aquellas en la cavidad positiva #1, estimuladas con HIG2-A24-10-7 (SEQ ID N° 112), aquellas en la cavidad positiva #7, estimuladas con HIG2-A24-10-18 (SEQ ID N° 394), aquellas en la cavidad positiva #10, estimuladas con HIG2-A02-9-8 (SEQ ID N° 114), aquellas en la cavidad positiva #10, estimuladas con HIG2-A02-9-15 (SEQ ID N° 116), aquellas en la cavidad positiva #10, estimuladas con HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117), y aquellas en la cavidad positiva #9, estimuladas con HIG2-A02-10-8 (SEQ ID N° 121), se expandieron, y se establecieron las líneas de CTL. Las líneas de CTL con mayores actividades de CTL específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido, se determinaron con un ELISA. Los resultados se ilustran en las **Figuras 4a-j**. Por otro lado, otros péptidos indicados en la Tabla 5 no pudieron establecer líneas de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA-A*2402. Por ejemplo, los péptidos negativos típicos (HIG2-A24-9-7) se indican en la **Figura 4a**. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer

000289

una línea de CTL se seleccionaron como péptidos estimuladores potentes de CTL.

Establecimiento de clones de CTL estimulados con péptidos derivados de HIG2

Además, la dilución limitativa de estas líneas de CTL se realizó de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. El establecimiento de las líneas de clones de CTL de HIG2-A24-9-22 (SEQ ID N° 111) #7, HIG2-A24-9-8 (SEQ ID N° 387) #5, HIG2-A24-10-7 (SEQ ID N° 112) #1, HIG2-A24-10-18 (SEQ ID N° 394) #7 y HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117) #10 se ilustra en las **Figuras 4c, e, f, g y i**. Los clones de CTL presentaron actividades de CTL potentes y específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido.

Actividad de CTL específica contra células blanco que expresan HIG2 y HLA-A*0201

Se examinó la capacidad de la línea de CTL establecida contra estos péptidos de reconocer células blanco que expresan HIG2 y HLA-A*0201. La actividad de CTL específica contra 293T o COS7 transfectadas con el gen completo HIG2 y la molécula HLA-A*0201, que sirve como modelo específico para las células blanco que expresan en forma endógena HIG2 y HLA-A*0201, se evaluó usando como células efectoras las líneas de CTL desarrolladas por HIG2-A02-9-8 (SEQ ID N° 114), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID N° 116), y el clon de CTL desarrollado por HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117). Se prepararon 293T o COS7 transfectadas con el gen completo ECT2, pero sin HLA-A*0201, y 293T o COS7 transfectadas con HLA-A*0201, pero sin el gen completo ECT2 (o

000290

o reemplazado por otro gen, por ejemplo, FoxP3 o TTK), como controles. Las líneas de CTL que presentaron la mayor actividad de CTL específica contra 293T o COS7 fueron las que habían sido transfectadas con ECT2 y HLA-A*0201 (Figuras 4e, h y i).

Estos resultados demuestran claramente que HIG2-A02-9-8 (SEQ ID N° 114), HIG2-A02-9-15 (SEQ ID N° 116) y HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117) se expresan de forma natural en la superficie de la célula blanco con la molécula HLA-A2402 o HLA-A0201, y reconocen CTL. Además, estos péptidos son epitopes peptídicos que pueden servir como vacunas contra el cáncer dirigidas a tumores que expresan HIG2.

Actividad citotóxica contra líneas de células cancerosas que expresan en forma endógena HLA-A*0201 y HIG2

Además, la medición de la actividad citotóxica se realizó con un ensayo de citotoxicidad de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Como resultado, como se ilustra en la Fig. 4i, el clon de CTL estimulado con HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117) presentó un efecto citotóxico destacablemente alto contra líneas de células cancerosas Caki-1 positivas para HLA-A02 y positivas para HIG2, en comparación con el que presentó contra líneas de células cancerosas A498 negativas para HLA-A02 y positivas para HIG2.

Estimulación de células T usando los péptidos predichos de INHBB restringidos con HLA-A*2402 o HLA-A*0201, y establecimiento de líneas de CTL estimulados con péptidos derivados de INHBB

Los CTL de aquellos péptidos derivados de *INHBB* se generaron de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos

000291

anterior. Los CTL resultantes, con una actividad de CTL específica detectable, determinada con un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se ilustran en la **Figura 5**. En particular, INHBB-A24-9-180 (SEQ ID N° 395), INHBB-A24-10-180 (SEQ ID N° 133), INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135), INHBB-A24-10-7 (SEQ ID N° 137) e INHBB-A24-10-212 (SEQ ID N° 426) presentaron una producción potente de IFN-gamma en un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en la cavidad positiva #7, estimuladas con INHBB-A24-9-180 (SEQ ID N° 395), aquellas en la cavidad positiva #3, estimuladas con INHBB-A24-10-180 (SEQ ID N° 133), aquellas en la cavidad positiva #2, estimuladas con INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135), aquellas en las cavidades positivas #8 y #2, estimuladas con INHBB-A24-10-7 (SEQ ID N° 137), y aquellas en la cavidad positiva #1, estimuladas con INHBB-A24-10-212 (SEQ ID N° 426), se expandieron, y se establecieron las líneas de CTL. Las líneas de CTL con mayores actividades de CTL específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido, se determinaron con un ELISA. Los resultados se ilustran en las **Figuras 5 b-e**. Por otro lado, otros péptidos indicados en la Tabla 6 no pudieron establecer líneas de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA-A*2402 y HLA*0201. Por ejemplo, los péptidos negativos típicos (INHBB-A24-9-238) se indican en la **Figura 5a**. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer una línea de CTL se seleccionaron como péptidos estimuladores potentes de CTL.

Establecimiento de clones de CTL estimulados con péptidos derivados de INHBB

Además, la dilución limitativa de estas líneas de CTL se realizó de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos

000292

anterior. El establecimiento de las líneas de clones de CTL de INHBB-A24-9-180 (SEQ ID N° 395) #7 e INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135) #2 se ilustra en las Figuras 5b y d. Los clones de CTL presentaron actividades de CTL potentes y específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido.

Actividad de CTL específica contra células blanco que expresan INHBB y HLA-A*2402

Se examinó la capacidad de la línea de CTL establecida contra estos péptidos de reconocer células blanco que expresan INHBB y HLA-A*2402. La actividad de CTL específica contra 293T transfectadas con el gen completo INHBB y la molécula HLA-A*2402, que sirve como modelo específico para las células blanco que expresan en forma endógena INHBB y HLA-A*2402, se evaluó usando como células efectoras las líneas de CTL desarrolladas por INHBB-A24-10-180 (SEQ ID N° 133) e INHBB-A24-10-7 (SEQ ID N° 137), y el clon de CTL desarrollado por INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135). Se prepararon 293T transfectadas con el gen completo INHBB, pero sin HLA-A*2402, y 293T transfectadas con HLA-A*2402, pero sin el gen completo INHBB, como controles. Las líneas de CTL que presentaron la mayor actividad de CTL específica contra 293T fueron las que habían sido transfectadas con INHBB y HLA-A*2402 (**Figuras 5c, d y e**).

Estos resultados demuestran claramente que INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135), INHBB-A24-10-180 (SEQ ID N° 133) e INHBB-A24-10-7 (SEQ ID N° 137) se expresan de forma natural en la superficie de la célula blanco con la molécula HLA-A2402 y reconocen CTL. Además, estos péptidos son epitopes peptídicos que pueden servir como vacunas contra el cáncer dirigidas a tumores

000293

que expresan INHBB.

Actividad citotóxica contra líneas de células cancerosas que expresan en forma endógena HLA-A*2402 e INHBB

Además, la medición de la actividad citotóxica se realizó con un ensayo de citotoxicidad de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Como resultado, como se ilustra en la **Fig. 5b**, el clon de CTL estimulado con INHBB-A24-9-180 (SEQ ID N° 395) presentó un efecto citotóxico destacablemente alto contra líneas de células cancerosas MIAPaca2 positivas para HLA-A24 y positivas para INHBB, en comparación con el que presentó contra líneas de células cancerosas CAki-2 negativas para HLA-A24 y positivas para INHBB.

Estimulación de células T usando los péptidos predichos de KIF20A restringidos con HLA-A*2402, y establecimiento de líneas de CTL estimulados con péptidos derivados de KIF20A

Los CTL de aquellos péptidos derivados de *KIF20A* se generaron de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Los CTL resultantes, con una actividad de CTL específica detectable, determinada con un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se ilustran en la **Figura 6**. En particular, KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID N° 174), KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID N° 178), KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186) y KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194) presentaron una producción potente de IFN-gamma en un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en la cavidad positiva #2, estimuladas con KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID N° 174), aquellas en la cavidad positiva #3, estimuladas con KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID N° 178), aquellas en la cavidad positiva #5, estimuladas con KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186), y aquellas

000294

en la cavidad positiva #6, estimuladas con KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194), se expandieron, y se establecieron las líneas de CTL. Las líneas de CTL con mayores actividades de CTL específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido, se determinaron con un ELISA. Los resultados se ilustran en las **Figuras 6a-e**. Por otro lado, otros péptidos indicados en la Tabla 7 no pudieron establecer líneas de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA-A*2402. Por ejemplo, los péptidos negativos típicos (KIF20A -A24-9-647 y KIF20A -A24-10-182) se indican en la **Figura 6a**. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer una línea de CTL se seleccionaron como péptidos estimuladores potentes de CTL.

Establecimiento de clones de CTL estimulados con péptidos derivados de KIF20A

Además, la dilución limitativa de estas líneas de CTL se realizó de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. El establecimiento de las líneas de clones de CTL de KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID N° 174) #2, KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186) #5 y KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194) #6 se ilustra en las **Figuras 6b, d y e**. Los clones de CTL presentaron actividades de CTL potentes y específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido.

Actividad de CTL específica contra células blanco que expresan KIF20A y HLA-A*2402

Se examinó la capacidad de la línea de CTL establecida contra estos péptidos de reconocer células blanco que expresan KIF20A y HLA-A*2402. La

000295

actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con el gen completo KIF20A y las moléculas HLA-A*2402 y A24-LCL, transfectadas por electropólación con el gen completo KIF20A, que sirve como modelo específico para las células blanco que expresan en forma endógena KIF20A y HLA-A*2402, se evaluó usando como células efectoras las líneas de CTL desarrolladas por KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID N° 178) y KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186), y el clon de CTL desarrollado por KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194). Se prepararon COS7 transfectadas con el gen completo KIF20A, pero sin HLA-A*2402, y COS7 transfectadas con HLA-A*2402, pero sin el gen completo KIF20A (o reemplazado por el gen completo URLC10), COS7 transfectadas con HLA-A*2402 y tratadas con pulsos de KIF20A-10-308, y A24-LCL transfectadas con un vector señuelo, como controles. Las líneas de CTL que presentaron la mayor actividad de CTL específica contra COS7 fueron las que habían sido transfectadas con KIF20A y HLA-A*2402 (**Figuras 6b, c y d**). Como alternativa, la línea de CTL estimulada con KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186) presentó actividad contra A24-LCL transfectada con KIF20A.

Estos resultados demuestran claramente que KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID N° 178), KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186) y KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194) se expresan de forma natural en la superficie de la célula blanco con la molécula HLA-A2402 y reconocen CTL. Además, estos péptidos son epitopes peptídicos que pueden servir como vacunas contra el cáncer dirigidas a tumores que expresan KIF20A.

Actividad citotóxica contra líneas de células cancerosas que expresan en forma endógena HLA-A*2402 y KIF20A

Además, la medición de la actividad citotóxica se realizó con un ensayo

000296

de citotoxicidad de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Como resultado, como se ilustra en las **Fig. 6b y e**, el clon de CTL estimulado con KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID N° 174) o KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186) presentó un efecto citotóxico destacablemente alto contra líneas de células cancerosas PK45P o MIAPaca2 positivas para HLA-A24 y positivas para KIF20A, respectivamente, en comparación con el que presentó contra líneas de células cancerosas PK59 negativas para HLA-A24 y positivas para KIF20A.

Estimulación de células T usando los péptidos predichos de KNTC2 restringidos con HLA-A*2402, y establecimiento de líneas de CTL estimulados con péptidos derivados de KNTC2

Los CTL de aquellos péptidos derivados de *KNTC2* se generaron de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Los CTL resultantes, con una actividad de CTL específica detectable, determinada con un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se ilustran en la **Figura 7**. En particular, KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID N° 196), KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID N° 202), KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID N° 210), KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID N° 213), KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214), KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID N° 217) y KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID N° 223) presentaron una producción potente de IFN-gamma en un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en la cavidad positiva #8 estimuladas con KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID N° 196), aquellas en la cavidad positiva #5, estimuladas con KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID N° 202), aquellas en la cavidad positiva #5, estimuladas con KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID N° 210), aquellas en la cavidad positiva #7, estimuladas con KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID N° 213), aquellas en las cavidades positivas #4 y #5,

000297

estimuladas con KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214), aquellas en la cavidad positiva #1, estimuladas con KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID N° 217), y aquellas en la cavidad positiva #8, estimuladas con KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID N° 223), se expandieron, y se establecieron las líneas de CTL. Las líneas de CTL con mayores actividades de CTL específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido, se determinaron con un ELISA. Los resultados se ilustran en las **Figuras 7a-h**. Por otro lado, otros péptidos indicados en la **Tabla 8** no pudieron establecer líneas de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA-A*2402. Por ejemplo, los péptidos negativos típicos (KNTC2-A24-10-610) se indican en la **Figura 7a**. In esta invención, los péptidos que pudieron establecer una línea de CTL se seleccionaron como péptidos estimuladores potentes de CTL.

Establecimiento de clones de CTL estimulados con péptidos derivados de KNTC2

Además, la dilución limitativa de estas líneas de CTL se realizó de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. El establecimiento de las líneas de clones de CTL de KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID N° 210) #5 y KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214) #5 se ilustra en las **Figuras 7d y f**. Los clones de CTL presentaron actividades de CTL potentes y específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido.

Actividad de CTL específica contra células blanco que expresan KNTC2 y HLA-A*2402

- 000298

Se examinó la capacidad de la línea de CTL establecida contra estos péptidos de reconocer células blanco que expresan KNTC2 y HLA-A*2402. La actividad de CTL específica contra HEK293 transfectadas con el gen completo KNTC2 y la molécula HLA-A*2402, que sirve como modelo específico para las células blanco que expresan en forma endógena KNTC2 y HLA-A*2402, se evaluó usando como células efectoras los clones de CTL desarrolladas por KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214). Se prepararon HEK293 transfectadas con el gen completo KNTC2, pero sin HLA-A*2402, HEK293 transfectadas con HLA-A*2402, pero sin el gen completo KNTC2, y HEK293 transfectadas con HLA-A*2402 y tratadas con pulsos de KNTC2-9-309, como controles. Las líneas de CTL que presentaron la mayor actividad de CTL específica contra HEK293 fueron las que habían sido transfectadas con KNTC2 y HLA-A*2402 (**Figura 7f**).

Estos resultados demuestran claramente que KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214) se expresa de forma natural en la superficie de la célula blanco con la molécula HLA-A2402 y reconoce CTL. Además, este péptido es un epítipo peptídico que puede servir como una vacuna contra el cáncer dirigida a tumores que expresan KNTC2.

Estimulación de células T usando los péptidos predichos de TTK restringidos con HLA-A*0201, y establecimiento de líneas de CTL estimulados con péptidos derivados de TTK

Los CTL de aquellos péptidos derivados de *TTK* se generaron de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Los CTL resultantes, con una actividad de CTL específica detectable, determinada con un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se ilustran en la **Figura 8**. Como se ilustra en las **Figuras 8b-d**, TTK-A2-9-462 (SEQ ID N° 227),

000

TTK-A2-9-547 (SEQ ID N° 228), TTK-A2-9-719 (SEQ ID N° 233) y TTK-A2-10-462 (SEQ ID N° 254) presentaron una producción potente de IFN-gamma en un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en la cavidad positiva #4, estimuladas con TTK-A2-9-462 (SEQ ID N° 227), aquellas en la cavidad positiva #2, estimuladas con TTK-A2-9-547 (SEQ ID N° 228), aquellas en la cavidad positiva #1, estimuladas con TTK-A2-9-719 (SEQ ID N° 233), y aquellas en la cavidad positiva #8, estimuladas con TTK-A2-10-462 (SEQ ID N° 254), se expandieron. Las líneas de CTL con mayores actividades de CTL específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido, se determinaron con un ELISA. Por otro lado, otros péptidos indicados en la Tabla 9 no pudieron establecer líneas de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA-A*0201. Por ejemplo, los péptidos negativos típicos (TTK-A2-9-278) se indican en la **Figura 8a**. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer una línea de CTL se seleccionaron como péptidos estimuladores potentes de CTL.

Establecimiento de clones de CTL estimulados con péptidos derivados de TTK

Además, la dilución limitativa de estas líneas de CTL se realizó de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. El establecimiento de las líneas de clones de CTL de TTK-A2-9-462 (SEQ ID N° 227) #4, TTK-A2-9-547 (SEQ ID N° 228) #2, TTK-A2-9-719 (SEQ ID N° 233) #1 y TTK-A2-10-462 (SEQ ID N° 254) #8 se indican en las **Figuras 8d, c, d y e**. Los clones de CTL presentaron actividades de CTL potentes y específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con

000300

las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido.

Actividad de CTL específica contra células blanco que expresan TTK y HLA-A*0201

Se examinó la capacidad del clon de CTL establecido contra estos péptidos de reconocer las células blanco que expresan en forma endógena *TTK* y HLA-A*0201. La actividad de CTL específica contra COS7 transfectadas con el gen *TTL* completo y la molécula HLA-A*0201, que es un modelo específico para las células blanco que expresan en forma endógena *TTK* y HLA-A*0201, se evaluó usando como células efectoras los clones de CTL desarrolladas por TTK-A2-9-462 (SEQ ID N° 227), TTK-A02-9-547 (SEQ ID N° 228), TTK-A2-9-719 (SEQ ID N° 233) y TTK-A2-10-462 (SEQ ID N° 254). Se prepararon COS7 transfectadas con el gen completo *TTK*, pero sin HLA-A*0201, COS7 transfectadas HLA-A*0201, pero sin la totalidad de *TTK* (o reemplazado por el gen completo *HIG2*), y COS7 transfectadas con HLA-A*0201 y tratadas con pulsos de distintos epitopes peptídicos blanco, como controles. El clon de CTL con la mayor actividad de CTL específica contra COS7 fue el que había sido transfectado con *TTK* y HLA-A*0201 (**Figuras 8b, c, d y e**).

Estos resultados demuestran claramente que TTK-A2-9-462 (SEQ ID N° 227), TTK-A02-9-547 (SEQ ID N° 228), TTK-A2-9-719 (SEQ ID N° 233) y TTK-A02-10-462 (SEQ ID N° 254) se expresan de forma natural en la superficie de la célula blanco con la molécula HLA-A2 y reconocen CTL. Además, estos péptidos son epitopes peptídicos que pueden servir como vacunas contra el cáncer dirigidas a tumores que expresan *TTK*.

Estimulación de células T usando los péptidos predichos de URLC10 restringidos con HLA-A*0201, y establecimiento de líneas de CTL

000301

estimulados con péptidos derivados de URLC10

Los CTL de aquellos péptidos derivados de *URLC10* se generaron de acuerdo con los protocolos detallados en la sección de materiales y métodos anterior. Los CTL resultantes, con una actividad de CTL específica detectable, determinada con un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, se ilustran en la **Figura 9**. Como ilustra en las **Figuras 9b-d**, URLC-A2-9-206 (SEQ ID N° 271), URLC-A2-9-212 (SEQ ID N° 272) y URLC-A2-10-211 (SEQ ID N° 288) presentaron una producción potente de IFN-gamma en un ensayo ELISPOT de IFN-gamma, y las células en la cavidad positiva #7, estimuladas con URLC-A2-9-206 (SEQ ID N° 271), aquellas en la cavidad positiva #3, estimuladas con URLC-A2-9-212 (SEQ ID N° 272), aquellas en la cavidad positiva #5, estimuladas con URLC-A2-10-211 (SEQ ID N° 288), se expandieron. Las líneas de CTL con mayores actividades de CTL específicas contra el blanco tratado con pulsos de péptido, en comparación con las actividades contra el blanco no tratado con pulsos de péptido, se determinaron con un ELISA. Por otro lado, otros péptidos indicados en la Tabla 10 no pudieron establecer líneas de CTL, a pesar de una actividad de unión posible con HLA-A*0201. Por ejemplo, los péptidos negativos típicos (URLC-A2-9-58) se indican en la **Figura 9a**. En esta invención, los péptidos que pudieron establecer una línea de CTL se seleccionaron como péptidos estimuladores potentes de CTL.

Actividad de CTL específica contra células blanco que expresan URLC10 y HLA-A*0201

Se examinó la capacidad de la línea de CTL establecida contra estos péptidos de reconocer células blanco que expresan en forma endógena *URLC10* y HLA-A*0201. La actividad de CTL específica contra COS7, Hek293 y

000302

293T transfectadas con el gen completo *URLC10* y la molécula HLA-A*0201, que sirve como modelo específico para las células blanco que expresan en forma endógena *URLC10* y HLA-A*0201, se evaluó usando como células efectoras la línea de CTL desarrolladas por URLC10-A02-10-211. Se prepararon COS7, Hek293 o 293T transfectadas con el gen completo *URLC10*, pero sin HLA-A*0201 (reemplazado por HLA-A*2402), COS7, Hek293 o 293T transfectadas con HLA-A*0201, pero sin el gen completo *URLC10*, y COS7 transfectadas con HLA-A*0201 y tratadas con pulsos de distintos epitopes peptídicos blanco (*URLC10*-A02-10-64), como controles. Las líneas de CTL que presentaron la mayor actividad de CTL específica contra COS7, Hek293 o 293T fueron las que habían sido transfectadas con *URLC10* y HLA-A*0201 (**Figura 9-2**).

Estos resultados demuestran claramente que *URLC10*-A02-10-211 se expresa de forma natural en la superficie de la célula blanco con la molécula HLA-A*0201 y reconoce CTL. Además, este péptido es un epítopo peptídico que puede utilizarse como una vacuna contra el cáncer dirigida a tumores que expresan *URLC10*.

Análisis de homología de los péptidos antigénicos

Los clones de CTL establecidos contra los siguientes péptidos presentaron una actividad de CTL específica potente.

CDH3-A24-9-513 (SEQ ID N° 19),
CDH3-A24-9-406 (SEQ ID N° 22),
CDH3-A24-10-807 (SEQ ID N° 30),
CDH3-A24-10-332 (SEQ ID N° 34),
CDH3-A24-10-655 (SEQ ID N° 344),

000303

CDH3-A24-10-470 (SEQ ID N° 358),
EphA4-A24-9-453 (SEQ ID N° 41),
EphA4-A24-9-5 (SEQ ID N° 44),
EphA4-A24-9-869 (SEQ ID N° 46),
EphA4-A24-9-420 (SEQ ID N° 48),
EphA4-A24-10-24 (SEQ ID N° 78),
EphA4-A02-9-501 (SEQ ID N° 376),
EphA4-A02-9-165 (SEQ ID N° 379),
ECT2-A24-9-515 (SEQ ID N° 80),
ECT2-A24-10-40 (SEQ ID N° 100),
ECT2-A24-10-101 (SEQ ID N° 101),
HIG2-A24-9-19 (SEQ ID N° 110),
HIG2-A24-9-22 (SEQ ID N° 111),
HIG2-A24-9-8 (SEQ ID N° 387),
HIG2-A24-10-7 (SEQ ID N° 112),
HIG2-A24-10-18 (SEQ ID N° 394),
HIG2-A02-9-8 (SEQ ID N° 114),
HIG2-A02-9-15 (SEQ ID N° 116),
HIG2-A02-9-4 (SEQ ID N° 117),
HIG2-A02-10-8 (SEQ ID N° 121),
INHBB-A24-9-180 (SEQ ID N° 395),
INHBB-A24-10-180 (SEQ ID N° 133),
INHBB-A24-10-305 (SEQ ID N° 135),
INHBB-A24-10-7 (SEQ ID N° 137),
INHBB-A24-10-212 (SEQ ID N° 426),

. 000304

KIF20A-A24-9-305 (SEQ ID N° 174),
KIF20A-A24-9-383 (SEQ ID N° 178),
KIF20A-A24-10-304 (SEQ ID N° 186),
KIF20A-A24-10-66 (SEQ ID N° 194),
KNTC2-A24-9-309 (SEQ ID N° 196),
KNTC2-A24-9-124 (SEQ ID N° 202),
KNTC2-A24-9-154 (SEQ ID N° 210),
KNTC2-A24-9-150 (SEQ ID N° 213),
KNTC2-A24-10-452 (SEQ ID N° 214),
KNTC2-A24-10-227 (SEQ ID N° 217),
KNTC2-A24-10-273 (SEQ ID N° 223),
TTK-A02-9-462 (SEQ ID N° 227),
TTK-A02-9-547 (SEQ ID N° 228),
TTK-A02-9-719 (SEQ ID N° 233),
TTK-A02-10-462 (SEQ ID N° 254),
URLC-A02-9-206 (SEQ ID N° 271),
URLC-A02-9-212 (SEQ ID N° 272) y
URLC-A02-10-211 (SEQ ID N° 288).

Esto sugiere que las secuencias de SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288 son homólogas a los péptidos derivados de otras moléculas, de las que se sabe que sensibilizan el sistema inmune humano.

Para excluir esta posibilidad, se realizó un análisis de homología con las

- 000305

secuencias de los péptidos como búsquedas usando el algoritmo BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/blast.cgi>). No se halló una homología de secuencia significativa. Estos resultados sugieren que las secuencias de SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 376, 379, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 114, 116, 117, 121, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217, 223, 227, 228, 233, 254, 271, 272 ó 288 son únicas, y por lo tanto poseen un bajo riesgo de producir una respuesta inmunológica contra cualquier molécula no relacionada.

Discusión

La identificación de nuevos TAA, particularmente aquellos que inducen respuestas antitumorales potente y específicas, garantiza la continuación del desarrollo de la aplicación clínica de la estrategia de vacunación con péptidos en diversos tipos de cáncer (Boon T. *et al.*, (1996) *J Exp Med* 183: 725-9; van der Bruggen P *et al.*, (1991) *Science* 254: 1643-7; Brichard V *et al.*, (1993) *J Exp Med* 178: 489-95; Kawakami Y *et al.*, (1994) *J Exp Med* 180: 347-52; Shichijo S *et al.*, (1998) *J Exp Med* 187:277-88; Chen YT *et al.*, (1997) *Proc.Natl.Acd. Sci. USA*, 94: 1914-8; Harris CC., (1996) *J Natl Cancer Inst* 88:1442-5; Butterfield LH *et al.*, (1999) *Cancer Res* 59:3134-42; Vissers JL *et al.*, (1999) *Cancer Res* 59: 5554-9; van der Burg SH *et al.*, (1996) *J. Immunol* 156:3308-14; Tanaka F *et al.*, (1997) *Cancer Res* 57:4465-8; Fujie T *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 80:169-72; Kikuchi M *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 81 : 459-66; Oiso M *et al.*, (1999) *Int J Cancer* 81:387-94).

Las tecnologías de microseries de ADNc pueden describir perfiles de expresión genética comprehensivos de células malignas (Lin YM, *et al.*, *Oncogene*. 2002 Jun 13; 21:4120-8; Kitahara O, *et al.*, *Cancer Res*. 1º de Mayo

000306

de 2001; 61:3544-9; Suzuki C, et al., Cancer Res. 1º de Noviembre de 2003; 63:7038-41; Ashida S, Cancer Res. 1º de Septiembre de 2004; 64:5963-72; Ochi K, et al., Int J Oncol. Marzo de 2004; 24(3):647-55; Kaneta Y, et al., Int J Oncol. Septiembre de 2003; 23:681-91; Obama K, Hepatology. Junio de 2005; 41:1339-48; Kato T, et al., Cancer Res. 1º de Julio de 2005; 65:5638-46; Kitahara O, et al., Neoplasia. Julio-Agosto de 2002; 4:295-303; Saito-Hisaminato A et al., DNA Res 2002, 9: 35-45), y pueden usarse en la identificación de TAA potenciales. Entre los transcriptos que están regulados positivamente en diversos cánceres, con estas tecnologías se identificaron nuevos genes humanos, denominados *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* y *URLC10*.

Como se demostró con anterioridad, *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* y *URLC10* se sobreexpresan en diversos cánceres, pero presentan una expresión mínima en tejidos normales. Además, se ha demostrado que estos genes tiene una función significativa relacionada con la proliferación celular. Por consiguiente, los péptidos derivados de *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* y *URLC10* pueden servir como epitopes TAA, los que, a su vez, pueden usarse para inducir respuestas inmunes significativas y específicas contra células cancerosas.

Por ende, como *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* y *URLC10* son nuevos TAA, las vacunas donde se usan estos epitopes peptídicos pueden usarse como inmunoterapias contra diversos carcinomas, u otras enfermedades que expresan estas moléculas.

Aplicación industrial

En la presente invención se identifican nuevos TAA, particularmente

000307

aquellos que inducen respuestas inmunes antitumorales potentes y específicas. Estos TAA garantizan la continuación del desarrollo de vacunas peptídicas contra enfermedades asociadas con la sobreexpresión de *CDH3*, *EPHA4*, *ECT2*, *HIG2*, *INHBB*, *KIF20A*, *KNTC2*, *TTK* y/o *URLC10*, por ejemplo, cánceres.

Todas las patentes, las solicitudes de patentes y las publicaciones citadas en la presente documentación se incorporan a modo de referencia.

Si bien la invención ha sido descrita en detalle y con referencia a realizaciones específicas, ha de comprenderse que la descripción precedente se presenta a modo de ejemplo y tiene una naturaleza explicativa, y solamente pretende ilustrar la invención y sus realizaciones preferidas. Empleando experimentación de rutina, aquél entrenado en la técnica reconocerá con facilidad que es posible realizar diversos cambios y modificaciones en la presente documentación, sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención. Por lo tanto, la invención no está definida por la descripción anterior, sino por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

000308

REIVINDICACIONES

1. Un péptido de al menos de 15 aminoácidos CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en péptidos que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 y 223.
2. Un péptido que tiene la capacidad de inducir células T citotóxicas, CARACTERIZADO PORQUE dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID N° 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 y 223, donde 1, 2 o varios aminoácidos han sido sustituidos, suprimidos o agregados.
3. El péptido de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el segundo aminoácido desde el extremo N es fenilalanina, tirosina, metionina o triptofano.
4. El péptido de la reivindicación 2 ó 3, CARACTERIZADO PORQUE el aminoácido C-terminal es fenilalanina, leucina, isoleucina, triptofano o metionina.
5. Un péptido aislado de menos de aproximadamente 15 aminoácidos CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en péptidos que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID N° 376, 379, 114, 116, 117, 121, 227, 228, 233, 254, 271, 272 y 288.
6. Un péptido que tiene la capacidad de inducir células T citotóxicas, CARACTERIZADO PORQUE dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID N° 376, 379, 114, 116, 117, 121, 227, 228, 233, 254, 271, 272 y 288, donde 1, 2 o varios aminoácidos han sido sustituidos, suprimidos o agregados.

000309

7. El péptido de la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE el segundo aminoácido desde el extremo N es leucina o metionina.
8. El péptido de la reivindicación 6 o 7, CARACTERIZADO PORQUE el aminoácido C-terminal es valina o leucina.
9. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la sobreexpresión de los genes de SEQ ID N° 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17, CARACTERIZADA PORQUE dicha composición comprende al menos un péptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un polinucleótido que codifica dicho péptido.
10. Una composición farmacéutica de la reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE la enfermedad asociada con la sobre-expresión de los genes de SEQ ID N° 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17 es cáncer.
11. Una composición farmacéutica de la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE los cánceres incluyen cáncer de vejiga, cáncere de maama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncner de páncreas, cáncer de próstata carciinoma renal, SCLC, timores de tejidos blandos y tumor testicular.
12. Un exosoma CARACTERIZADO PORQUE presenta en su superficie un complejo que comprende un péptido de las reivindicaciones 1-4 y un antígeno HLA.
13. El exosoma de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE el antígeno HLA es HLA-A24.
14. El exosoma de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE el antígeno HLA es HLA-A2402.
15. Un exosoma CARACTERIZADO PORQUE presenta en su superficie un complejo que comprende un péptido de cualquiera de las reivindicaciones 5-8 y un antígeno HLA.
16. El exosoma de la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE el antígeno HLA es HLA-A2.

000310

17. El exosoma de la reivindicación 15, CARACTERIZADO PORQUE el antígeno HLA es HLA-A0201.
18. Un método para inducir células presentadoras de antígenos que tienen una capacidad elevada de inducir células T citotóxicas, CARACTERIZADO PORQUE comprende el paso de poner en contacto una célula presentadora de antígenos con un péptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
19. Un método para inducir células T citotóxicas CARACTERIZADO PORQUE comprende poner en contacto una célula T con un péptido de cualquiera de la reivindicaciones 1 a 8.
20. Un método para inducir células presentadoras de antígenos que tienen una capacidad elevada de inducir células T citotóxicas, CARACTERIZADO PORQUE dicho método comprende el paso de transferir un gen que comprende un polinucleótido que codifica un péptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 a una célula presentadora de antígenos.
21. Una célula T citotóxica aislada CARACTERIZADA PORQUE es inducida mediante el contacto de una célula T con un péptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o que se transduce con los ácidos nucleicos que codifican polipéptidos de subunidades de TCR que se unen a un péptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el contexto de HLA-A24 o HLA-A2.
22. Una célula presentadora de antígenos CARACTERIZADA PORQUE comprende un complejo formado entre un antígeno HLA y un péptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
23. Una célula presentadora de antígenos CARACTERIZADA PORQUE ha sido inducida con el método de las reivindicaciones 18 a 20.
24. Una vacuna para inhibir la proliferación de las células que expresan los genes de SEQ ID No: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17, CARACTERIZADA PORQUE la vacuna comprende por lo menos un péptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como un ingrediente activo.
25. La vacuna de la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE las células que expresan los genes de SEQ ID No: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17, o las células de cáncer.

26. La vacuna de la reivindicación 25, CARACTERIZADA PORQUE los cánceres incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular.
27. La vacuna de la reivindicación 24, CARACTERIZADA PORQUE ha sido formulada para la administración a un sujeto cuyo antígeno HLA es HLA-A24 o HLA-A2.
28. Un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la sobreexpresión de los genes de SEQ ID NO. 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17 en un sujeto, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle a dicho sujeto una vacuna que comprende un péptido de la reivindicación 1-8, un fragmento de ésta con actividad inmunológica, o un polinucleótido que codifica dicho péptido o fragmento con actividad inmunológica.
29. El método de la reivindicación 28, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad asociada con los genes de SEQ ID No. 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 y/o 17 incluye cánceres.
30. El método de la reivindicación 29, CARACTERIZADA PORQUE los cánceres incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, carcinoma colangiocelular, CML, cáncer colorrectal, endometriosis, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de hígado, NSCLC, linfoma osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata carcinoma renal, SCLC, tumores de tejidos blandos y tumor testicular.
31. Un método para buscar un péptido en el que se han sustituido 1, 2 o varios aminoácidos, CARACTERIZADO PORQUE dicho péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID Nº: 19, 22, 30, 34, 344, 358, 41, 44, 46, 48, 78, 80, 100, 101, 110, 111, 387, 112, 394, 395, 133, 135, 137, 426, 174, 178, 186, 194, 196, 202, 210, 213, 214, 217 y 223, donde dicho método comprende los pasos de:

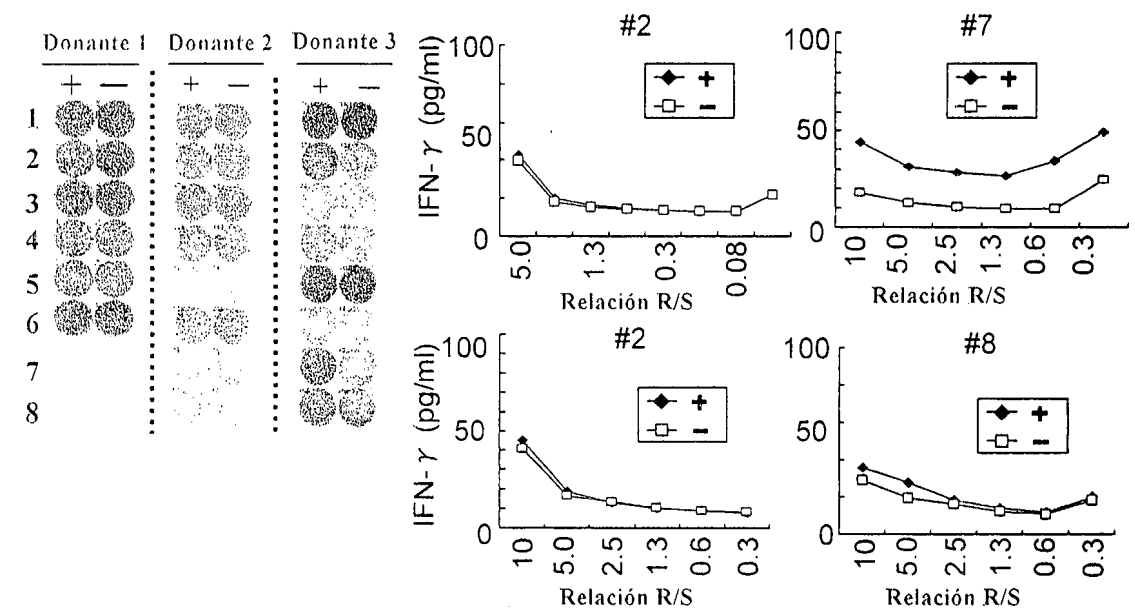
(a) confirmar una homología de secuencia no significativa con la secuencia 000312

completa con 1, 2 o varios aminoácidos sustituidos;

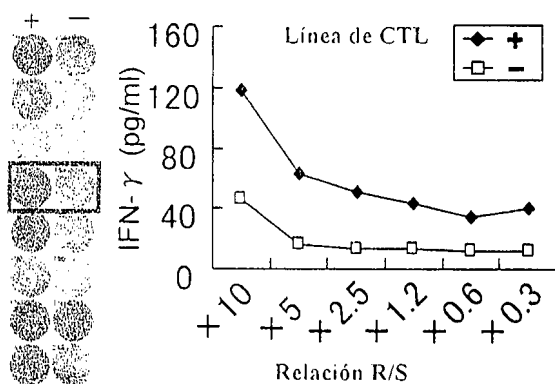
(b) medir la capacidad de inducción de CTL del péptido sustituido candidato; y

(c) seleccionar el péptido cuya capacidad de inducción de CTL es igual o mayor que la del péptido original.

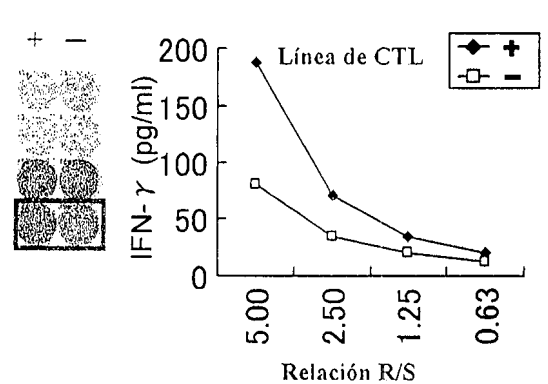
a CDH3-A24-10-248



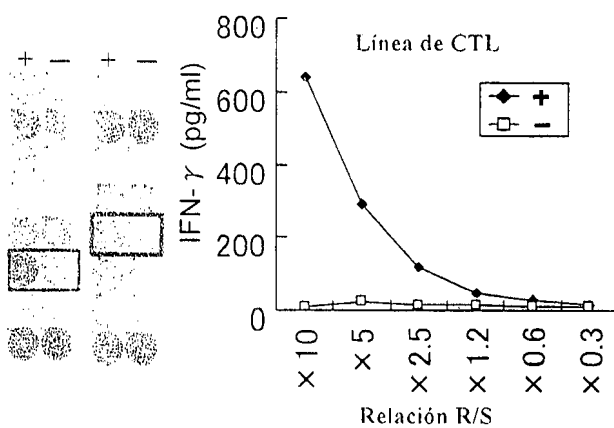
b CDH3-A24-10-332



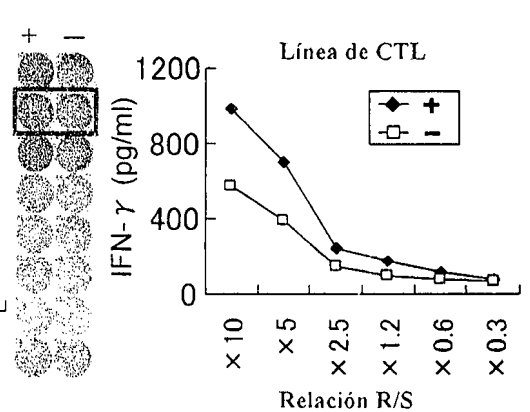
c CDH3-A24-10-470



d CDH3-A24-9-513



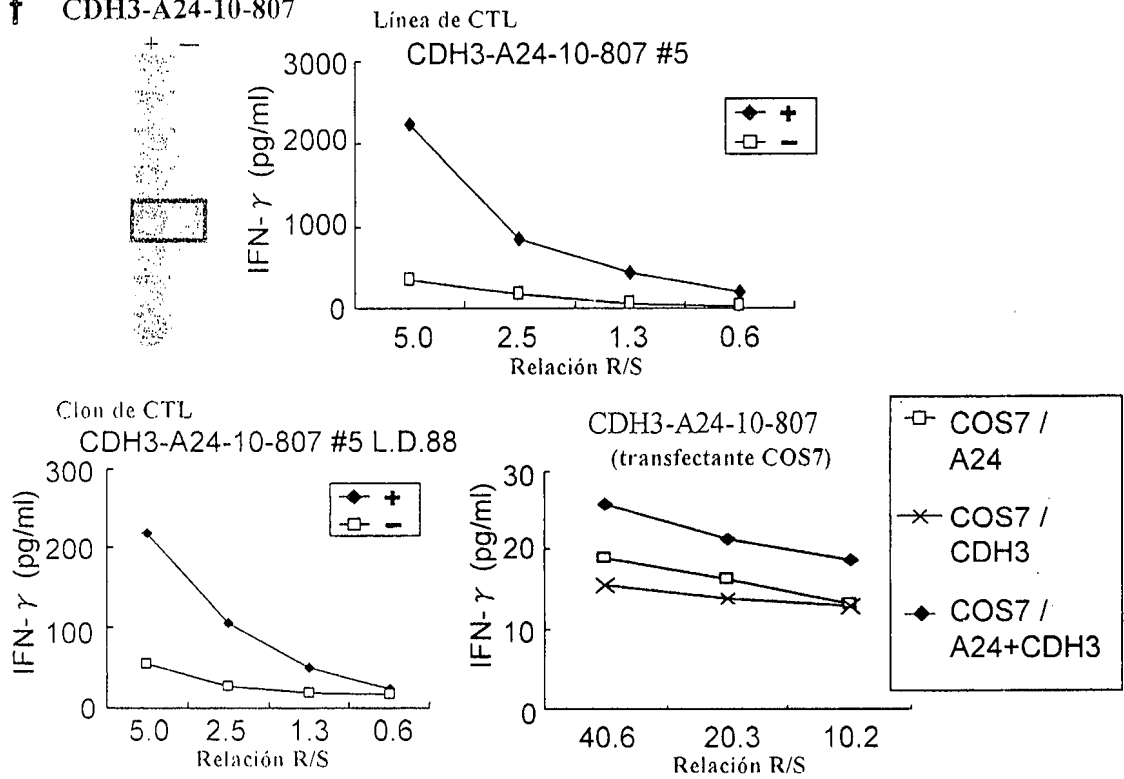
e CDH3-A24-9-406



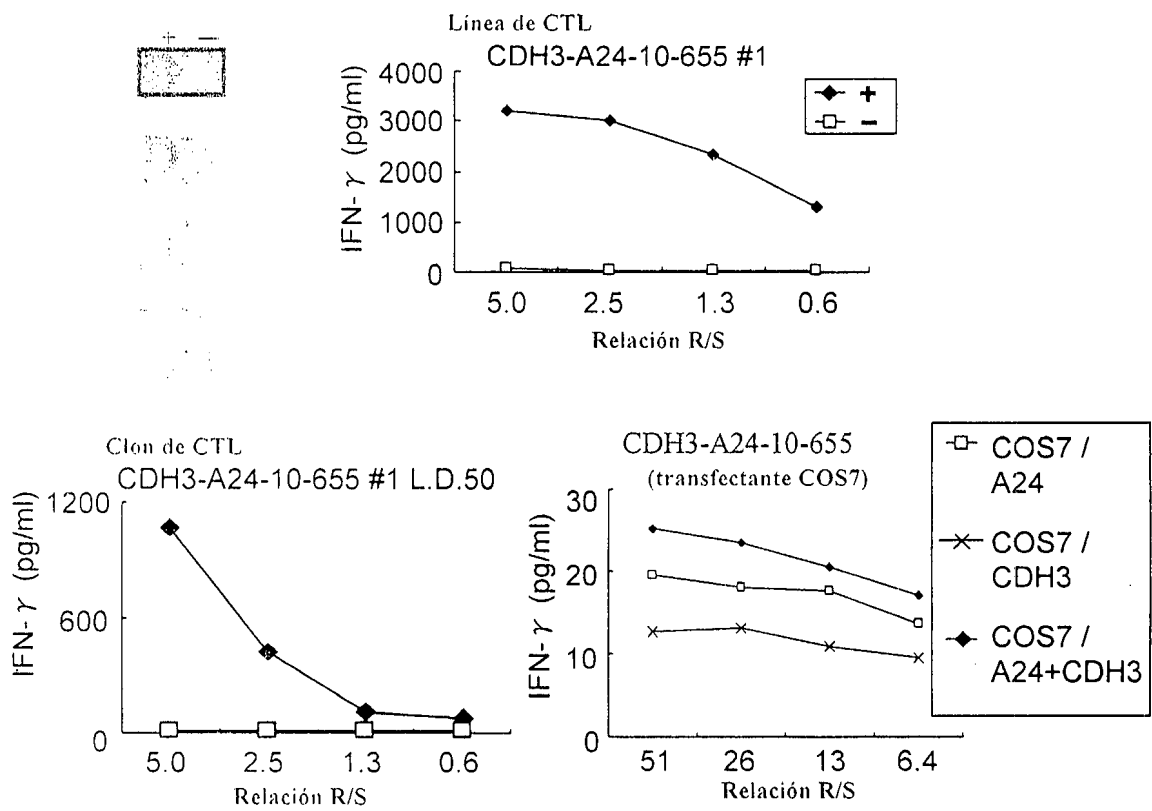
[Fig. 1-2]

000314

f CDH3-A24-10-807

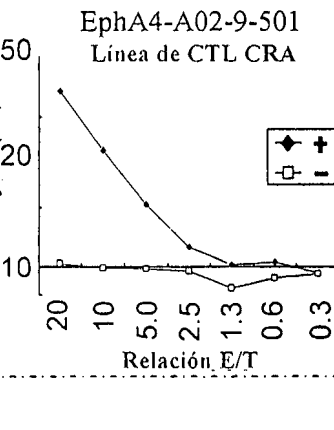
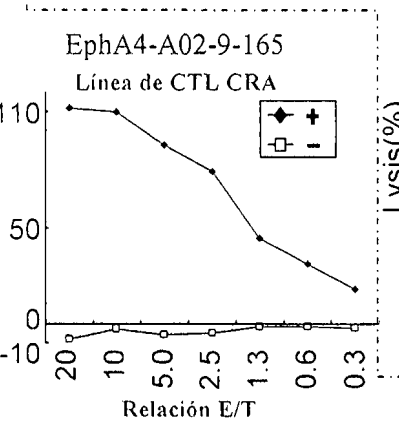
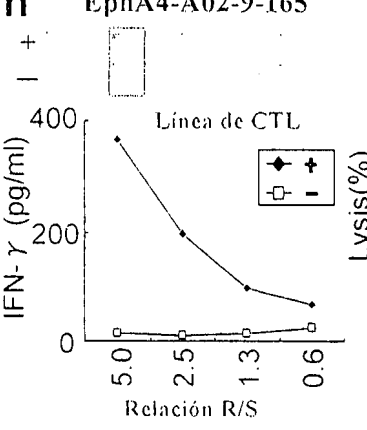
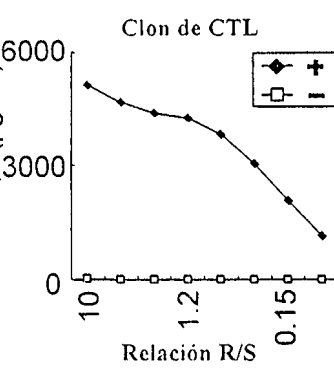
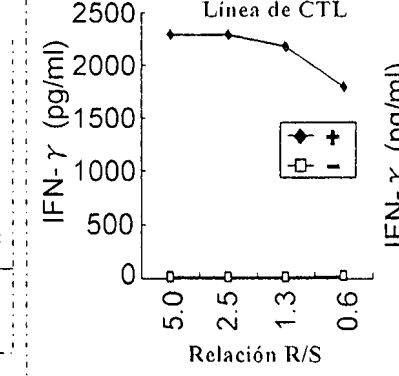
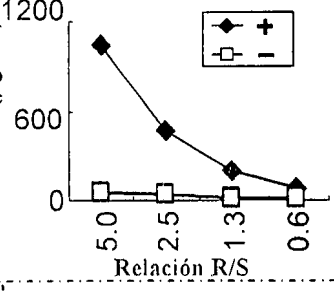
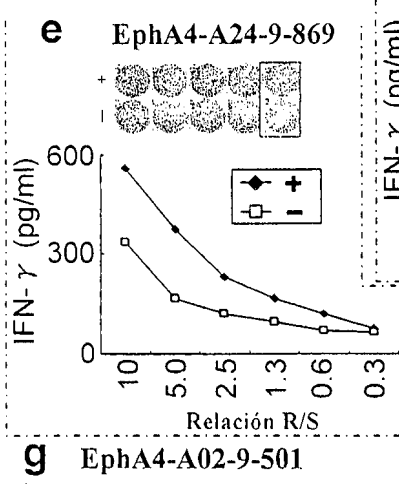
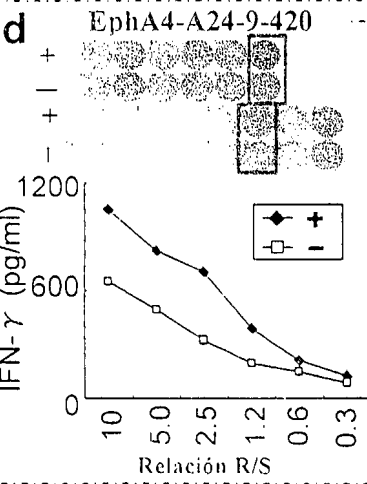
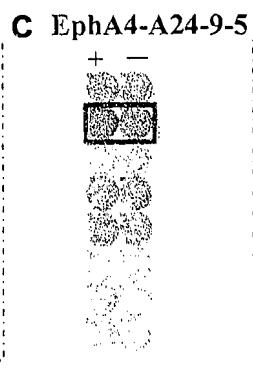
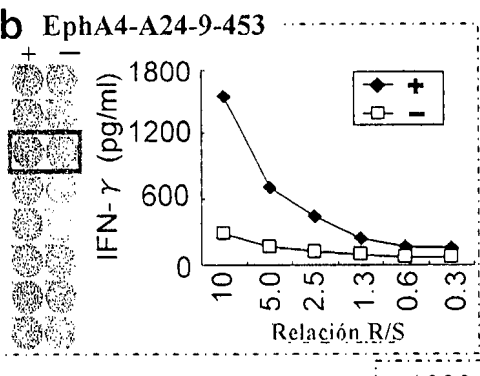
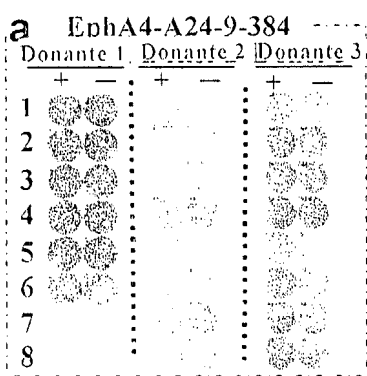


g CDH3-A24-10-655



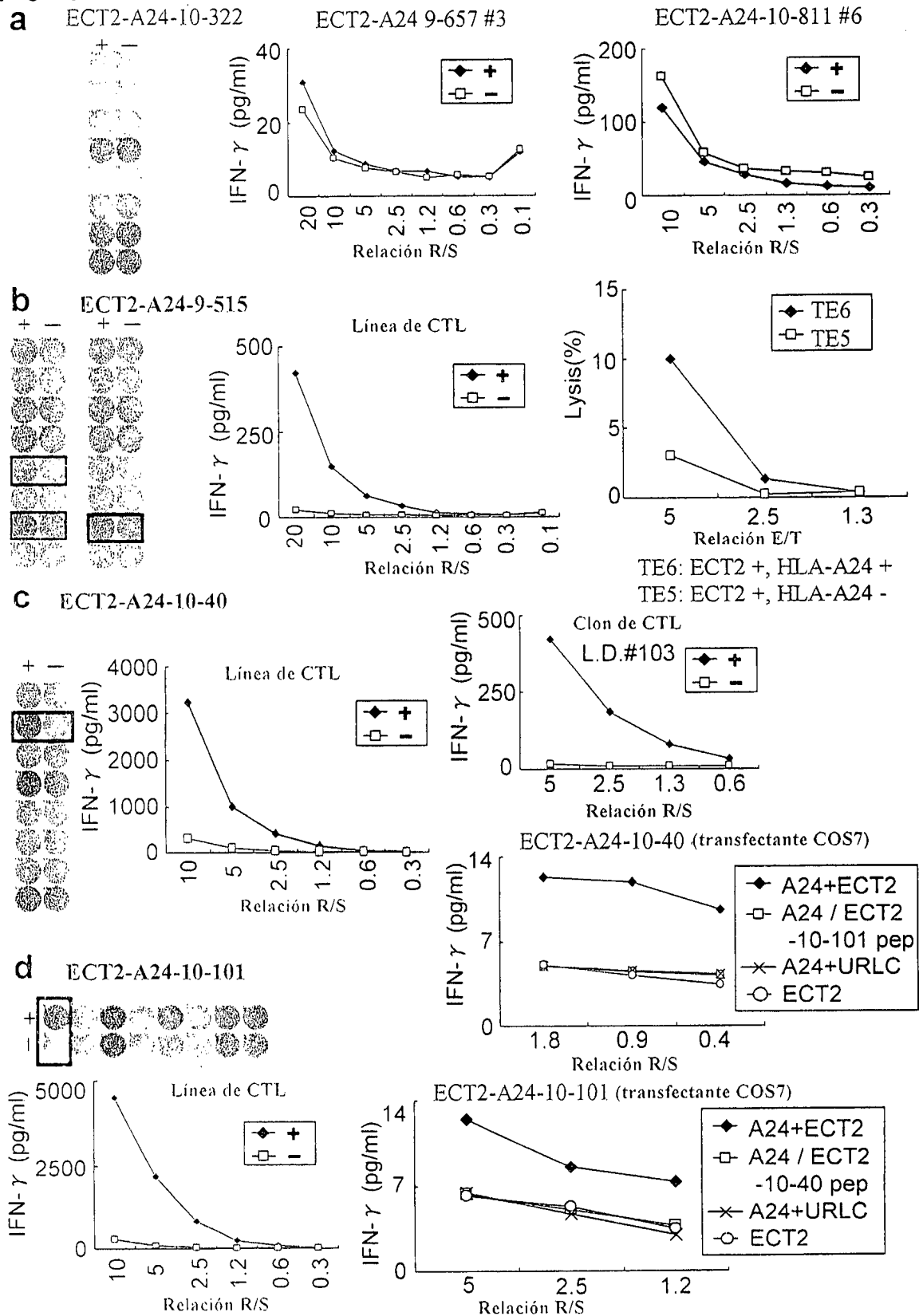
[Fig. 2]

000315



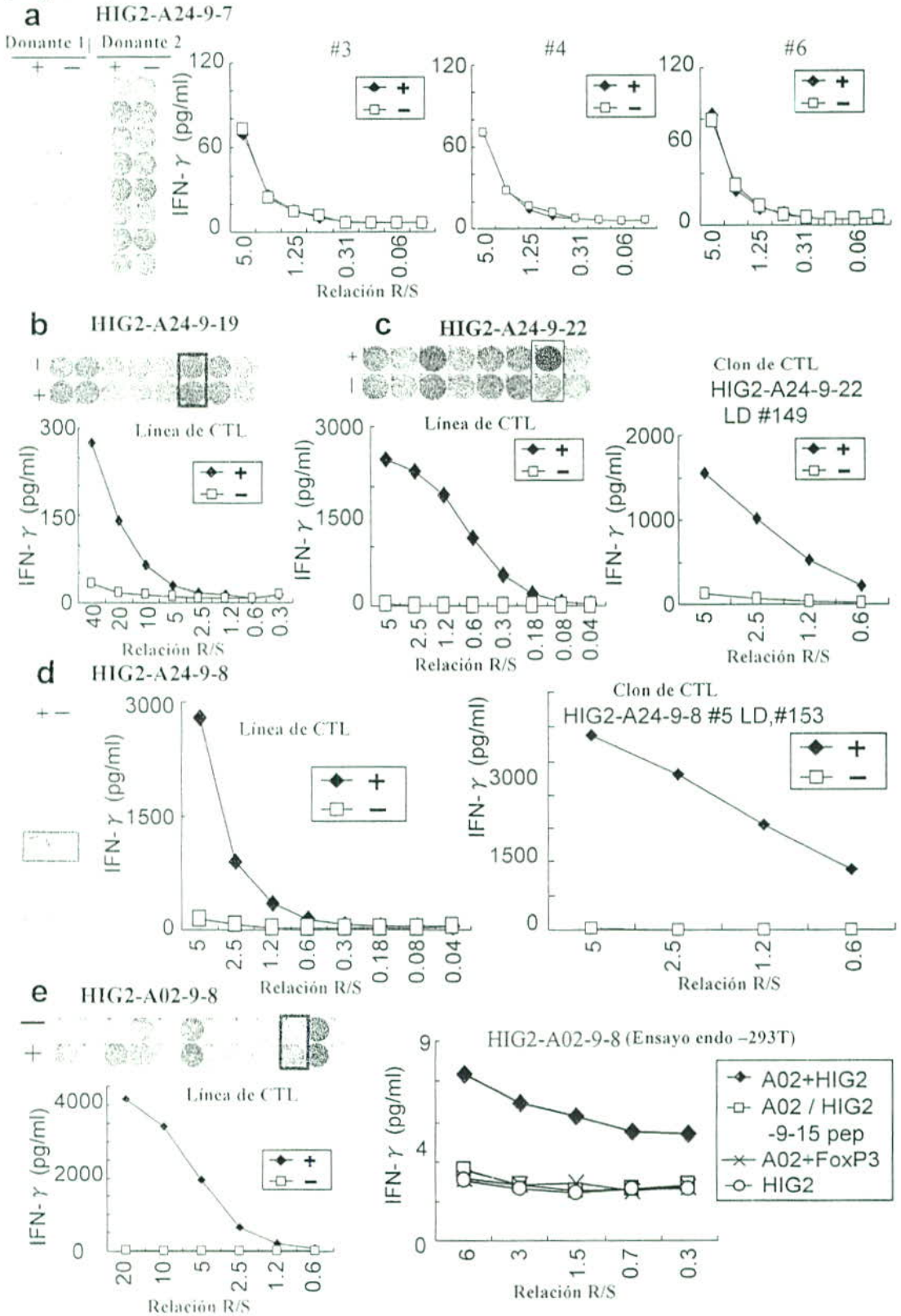
000316

[Fig. 3]



000317

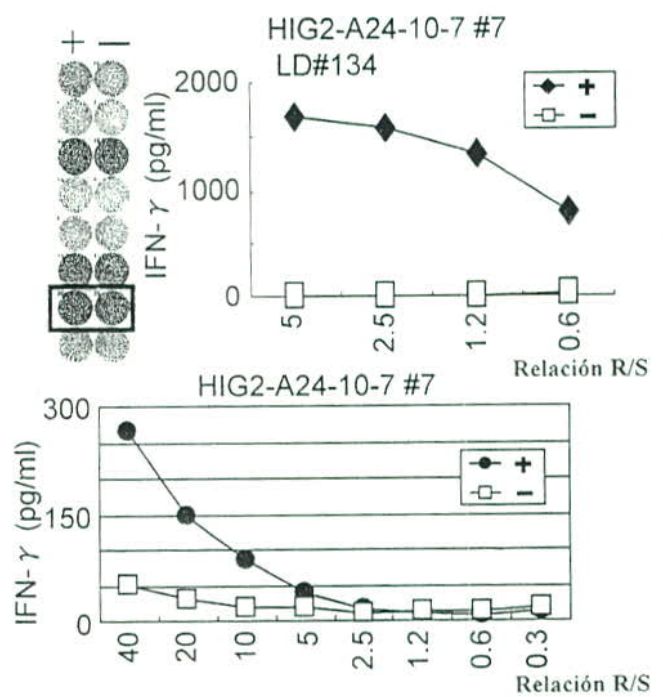
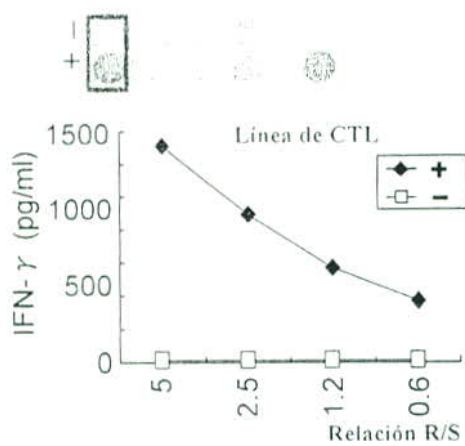
[Fig. 4-1]



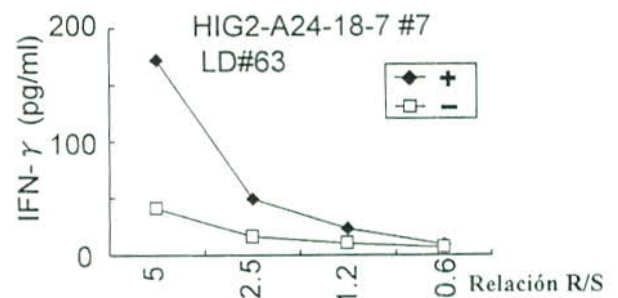
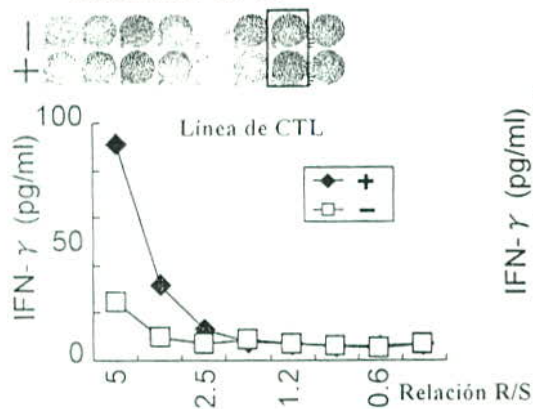
[Fig. 4-2]

000318

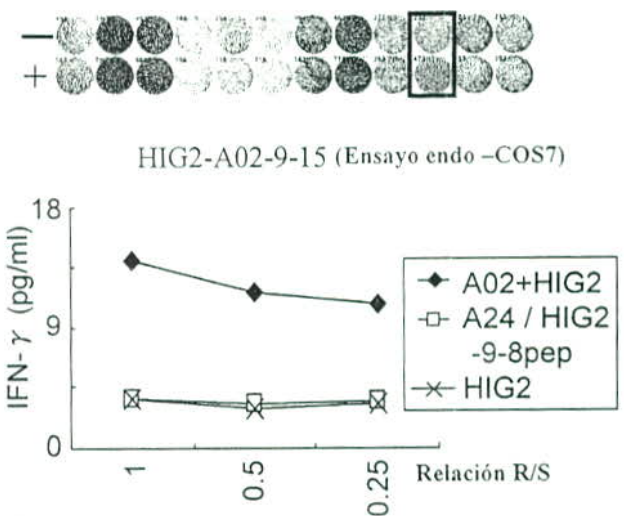
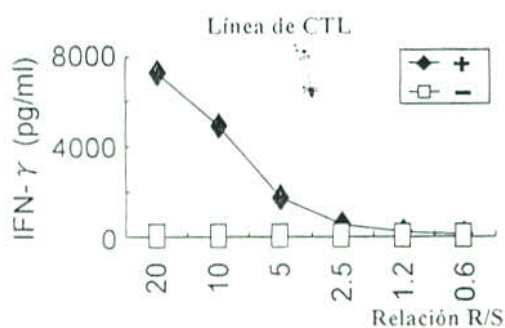
f HIG2-A24-10-7



g HIG2-A24-10-18

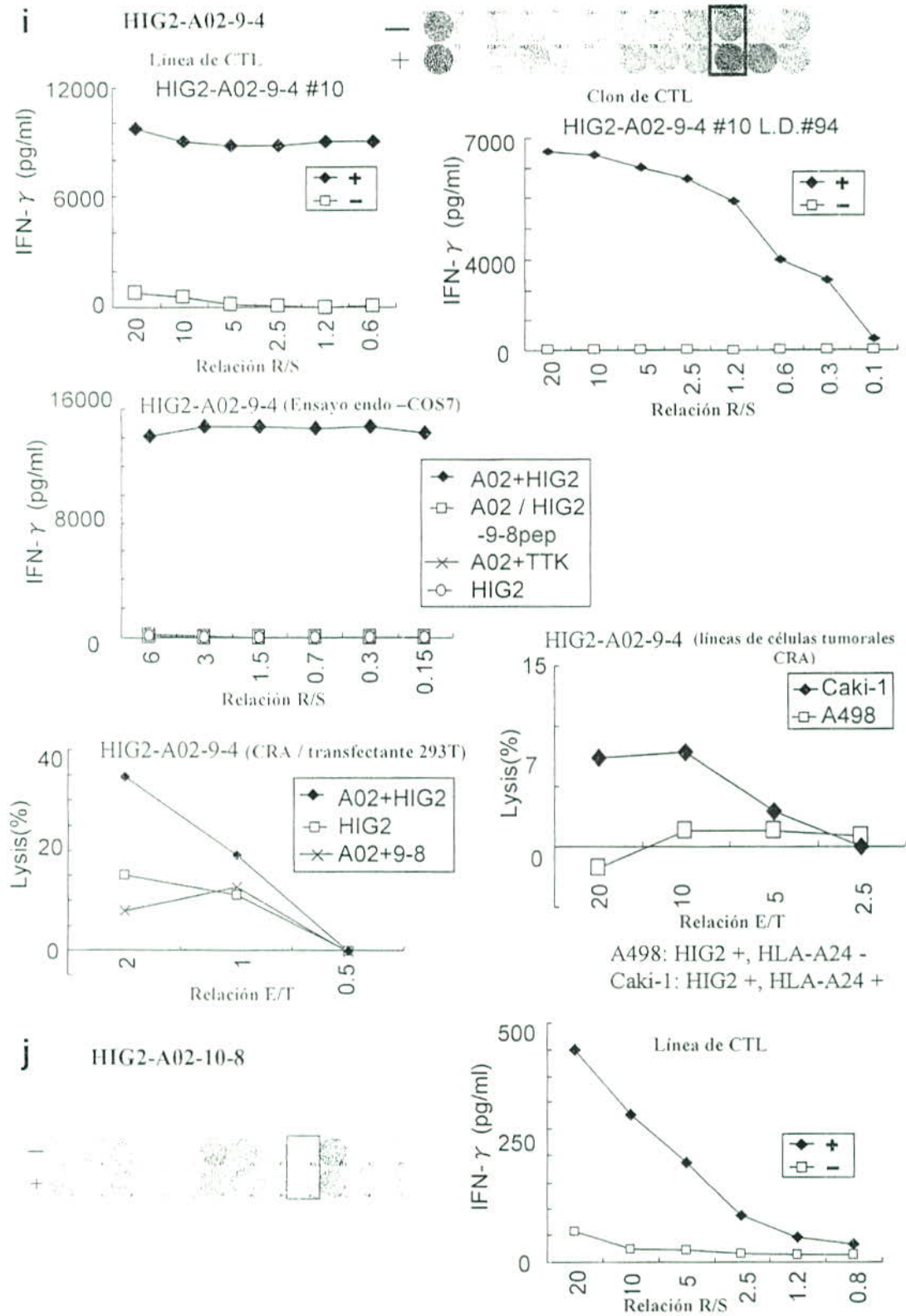


h HIG2-A02-9-15



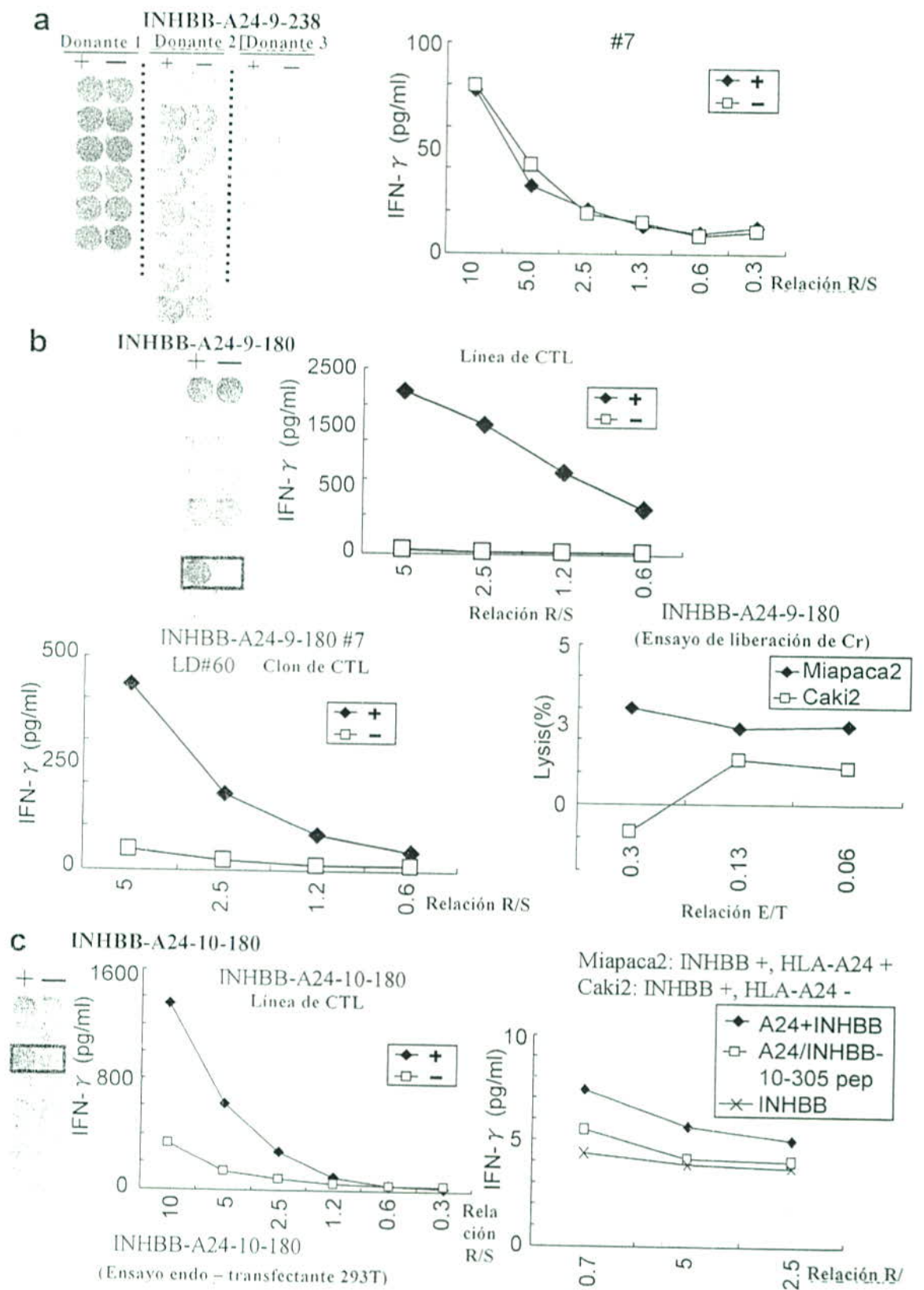
000319

[Fig. 4-3]



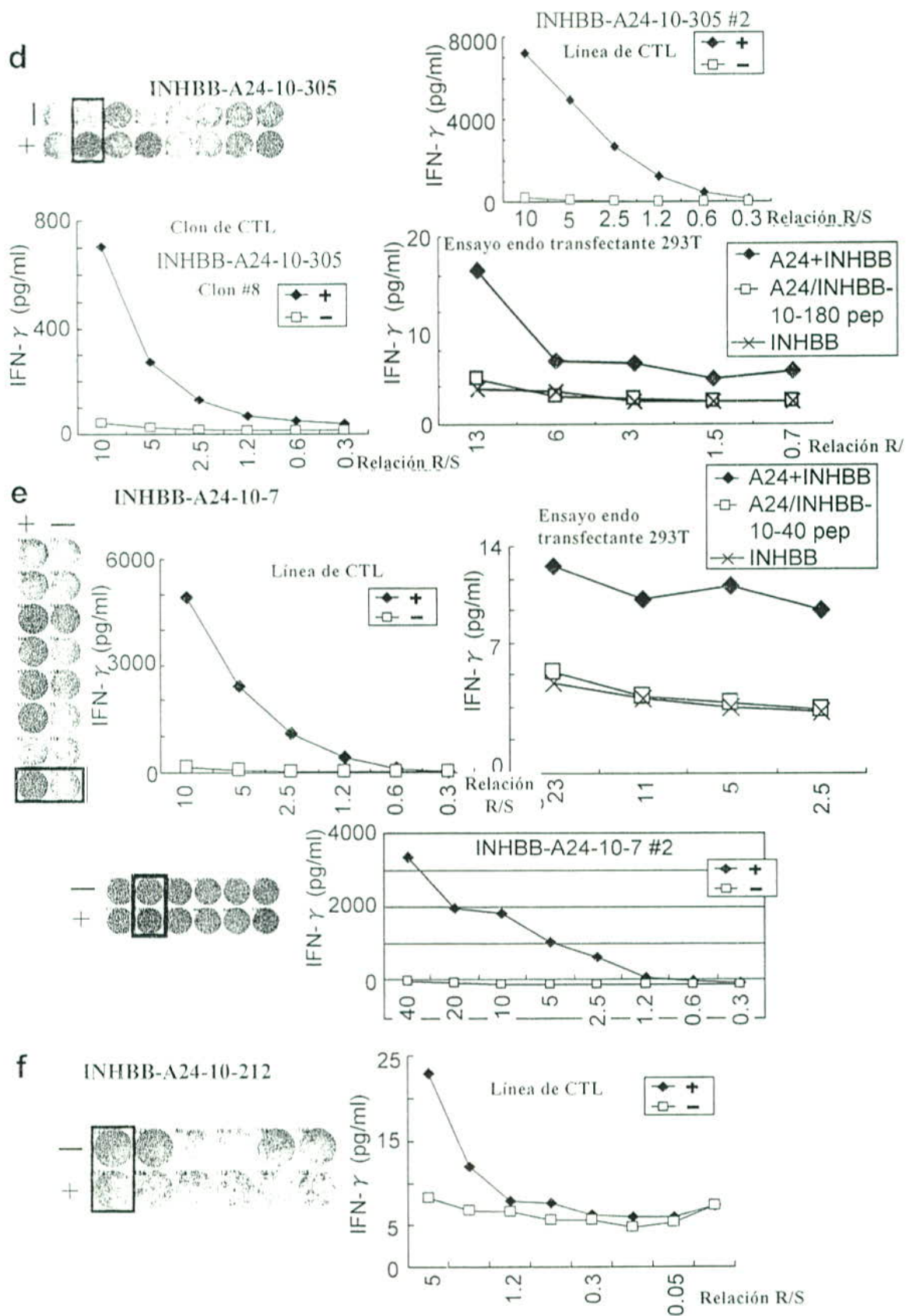
[Fig. 5-1]

000320



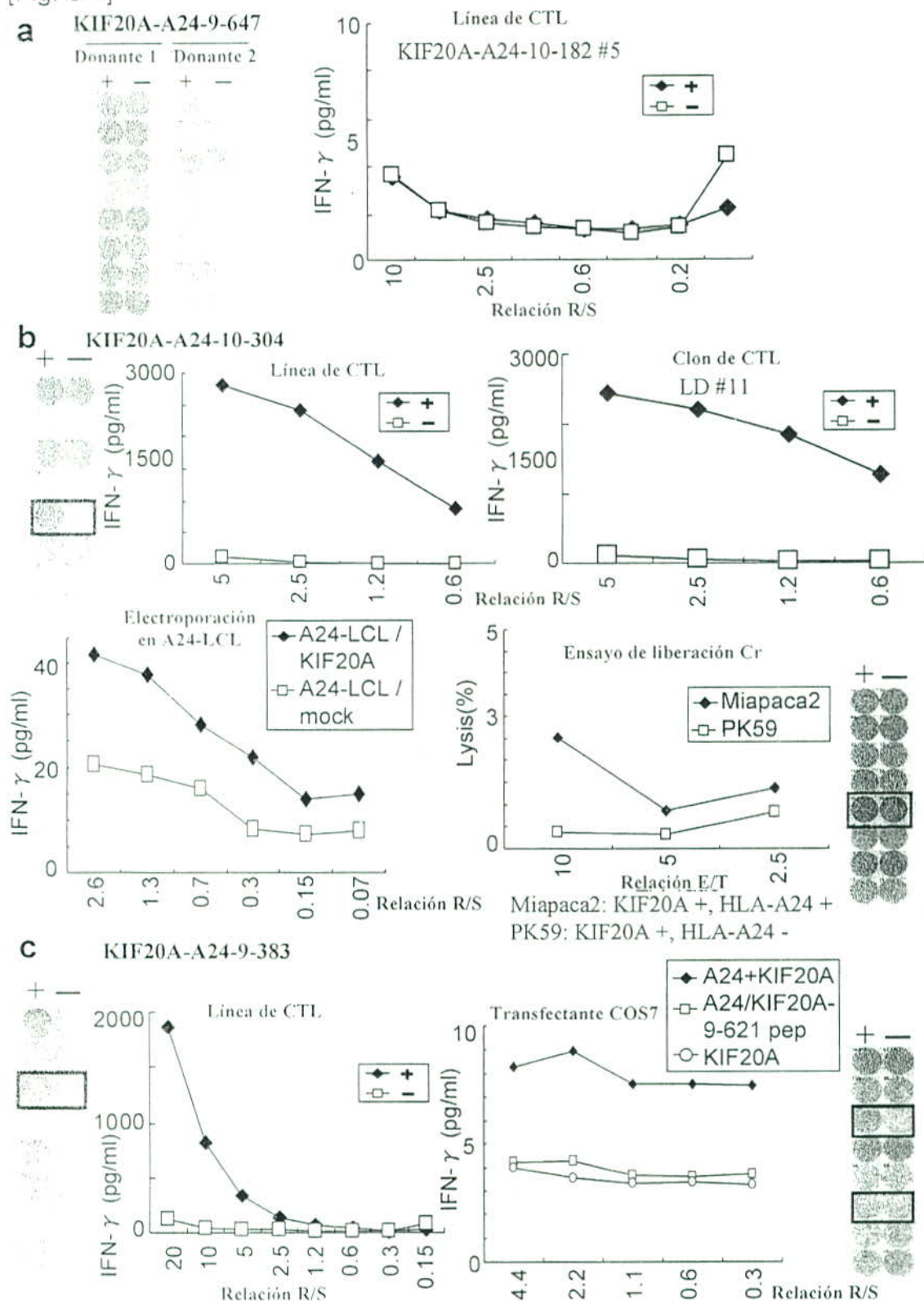
[Fig. 5-2]

000321



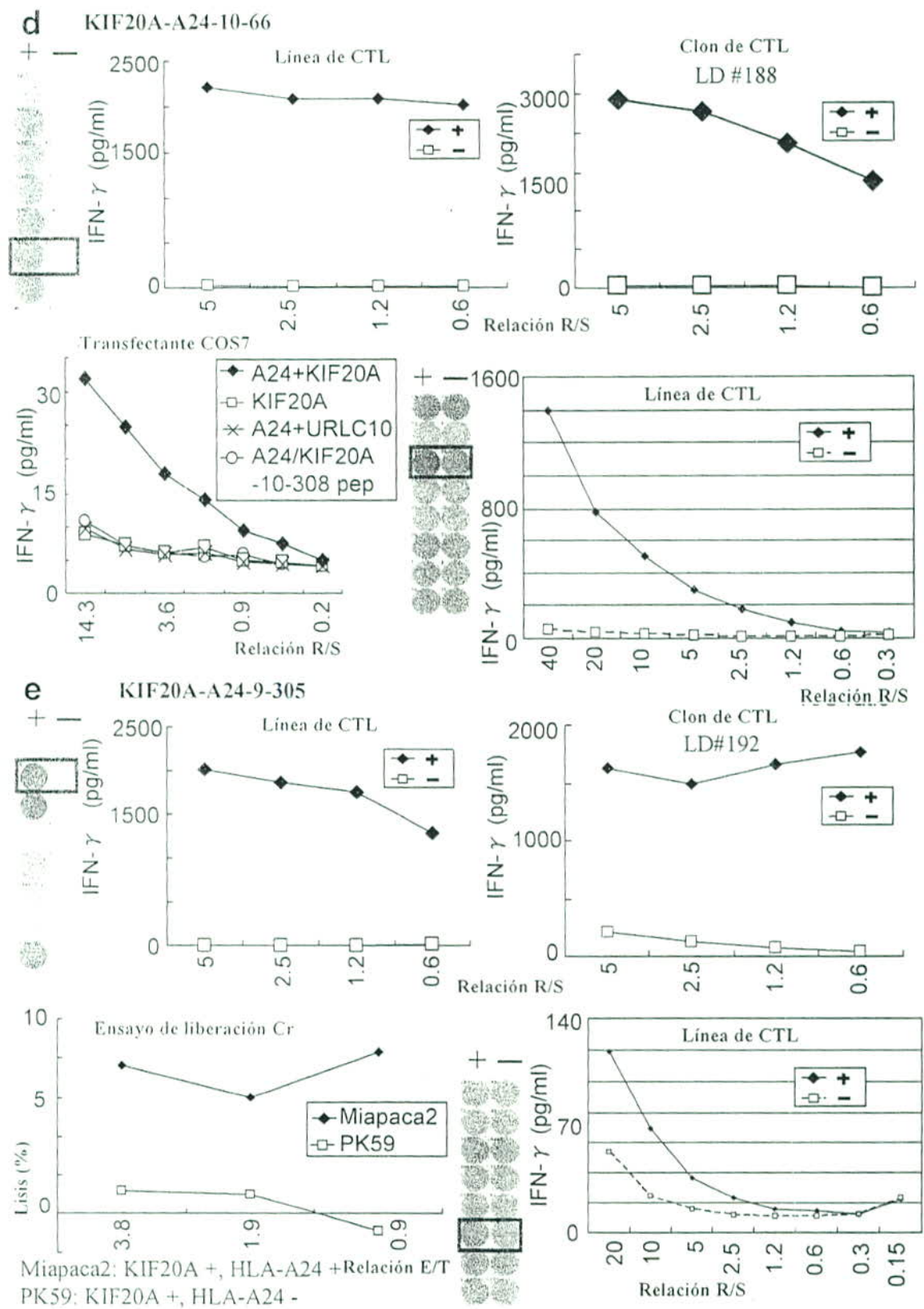
000322

[Fig. 6-1]



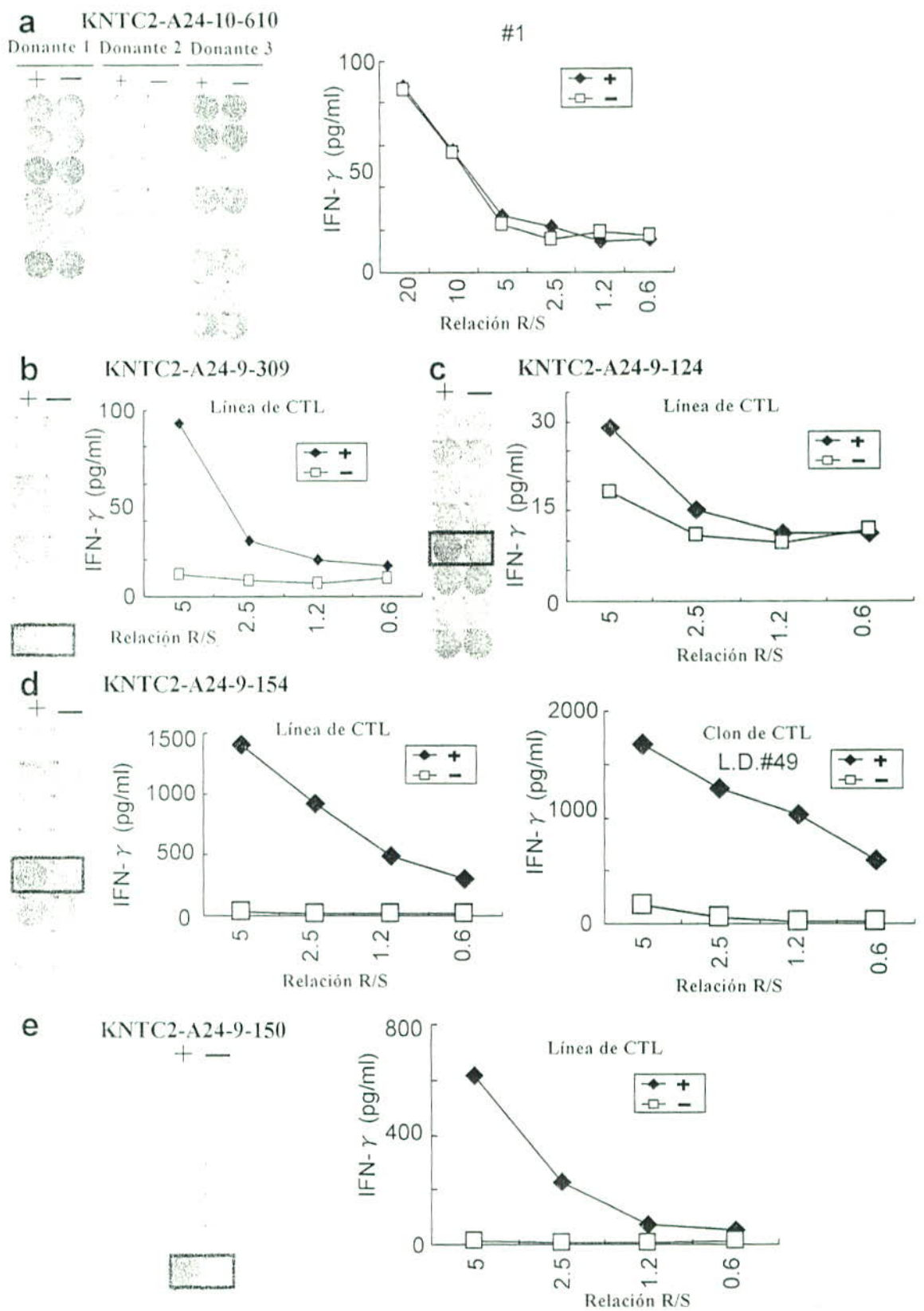
[Fig. 6-2]

000323



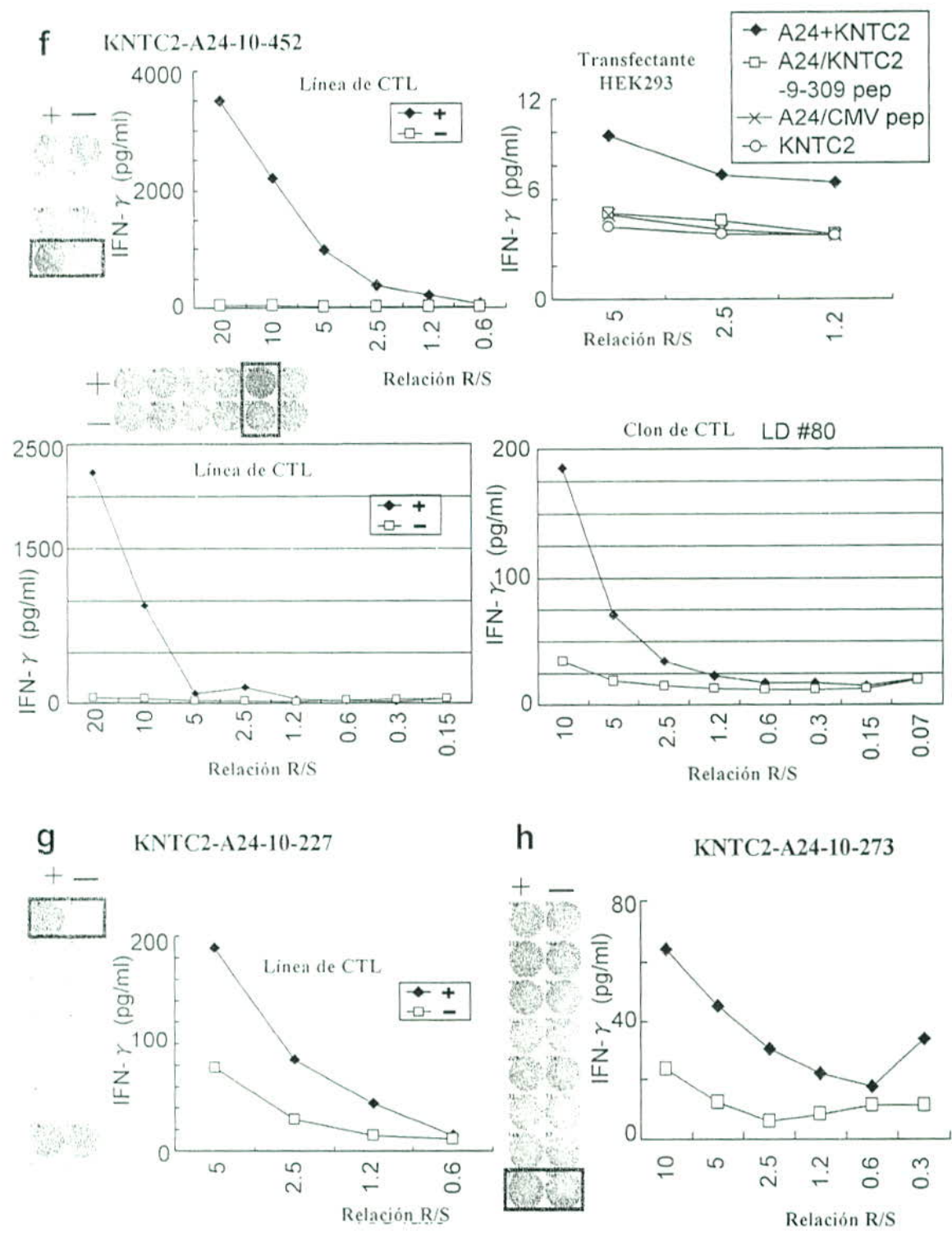
[Fig. 7-1]

000324



[Fig. 7-2]

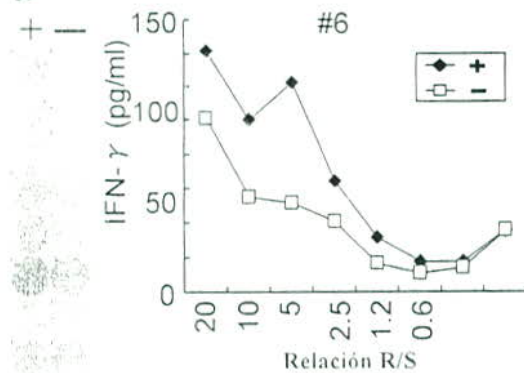
000325



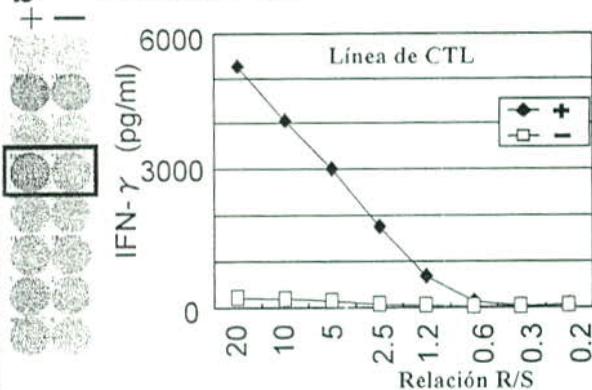
[Fig 8-1]

000326

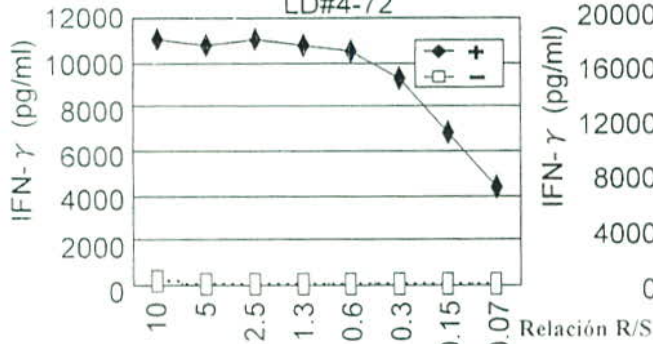
a TTK-A02-9-278



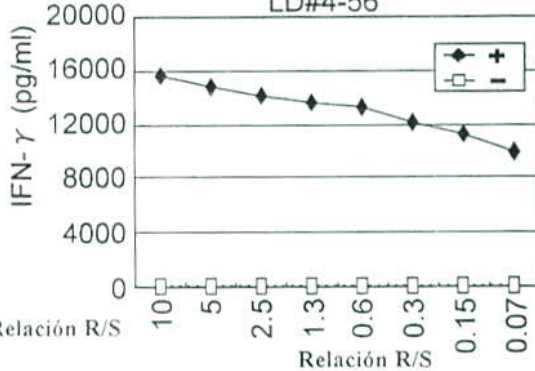
b TTK-A02-9-462



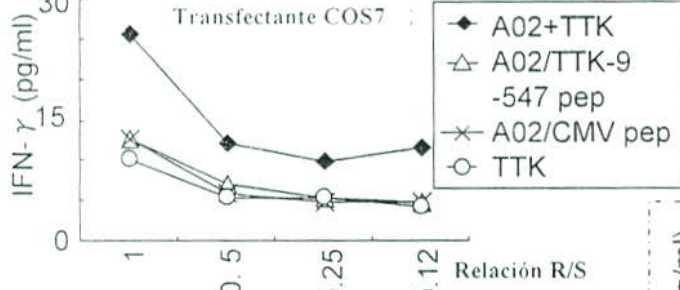
TTK-A02-9-462
LD#4-72



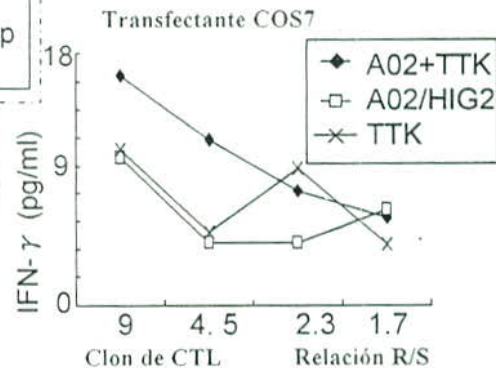
TTK-A02-9-462
LD#4-56



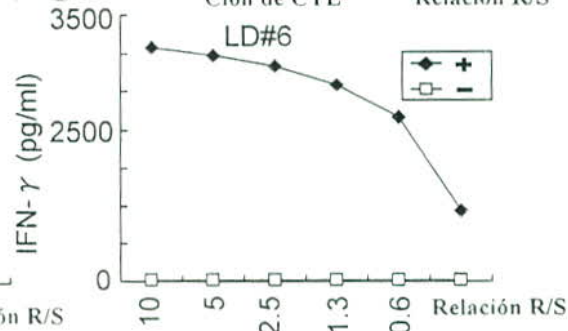
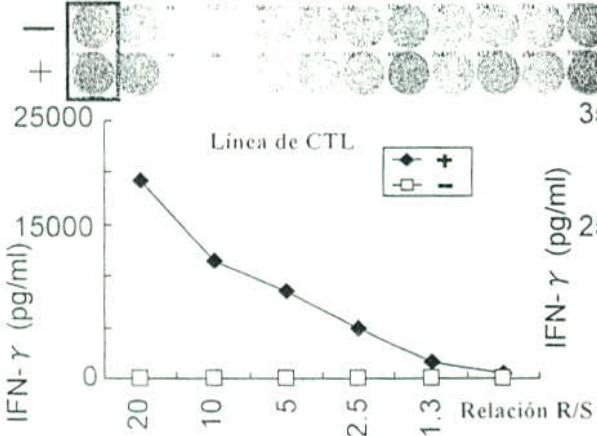
Endo ensayo TTK-A02-9-462



Endo ensayo TTK-A02-9-719



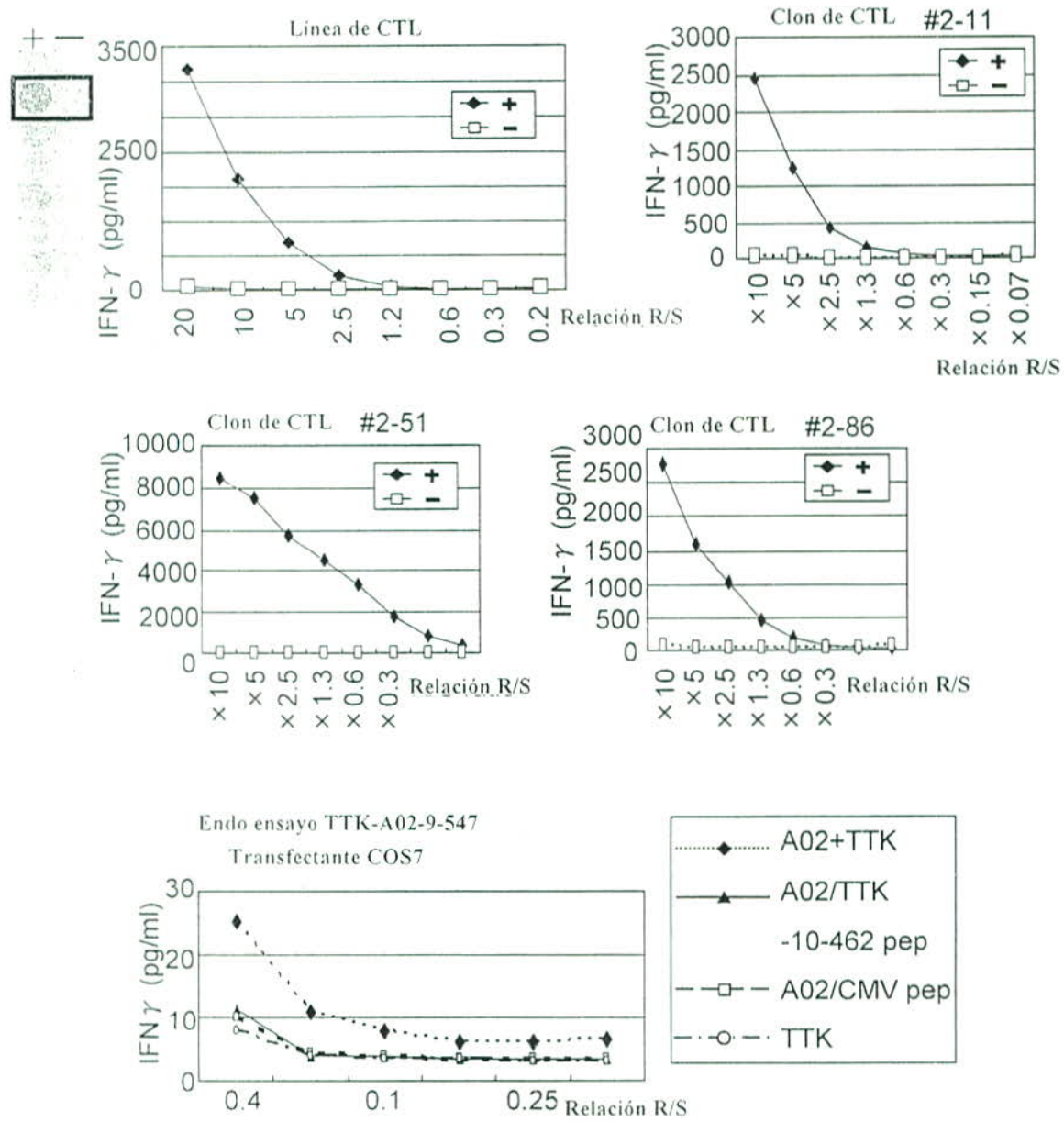
c TTK-A02-9-719



000327

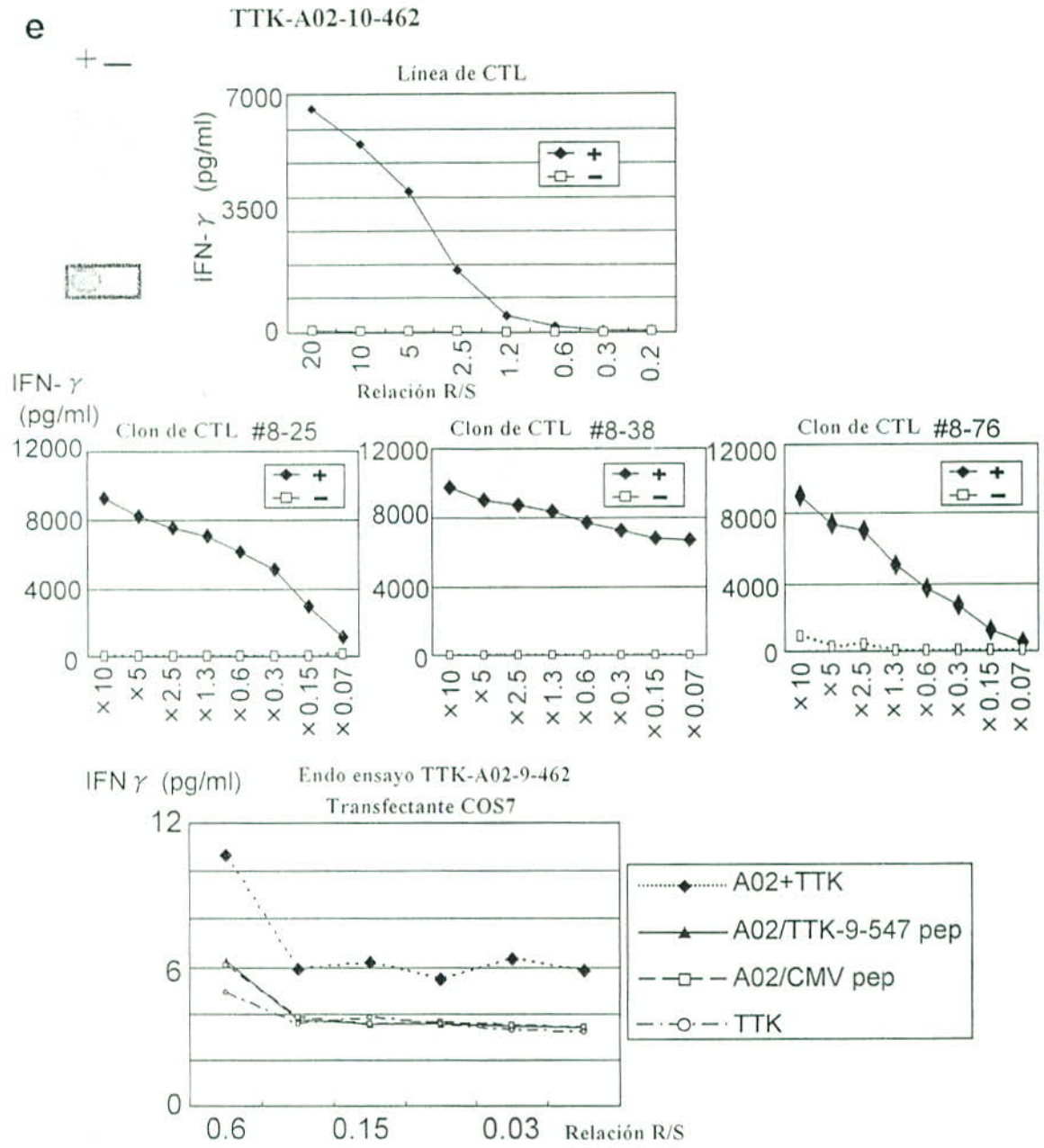
[Fig. 8-2]

d TTK-A02-9-547



[Fig. 8-3]

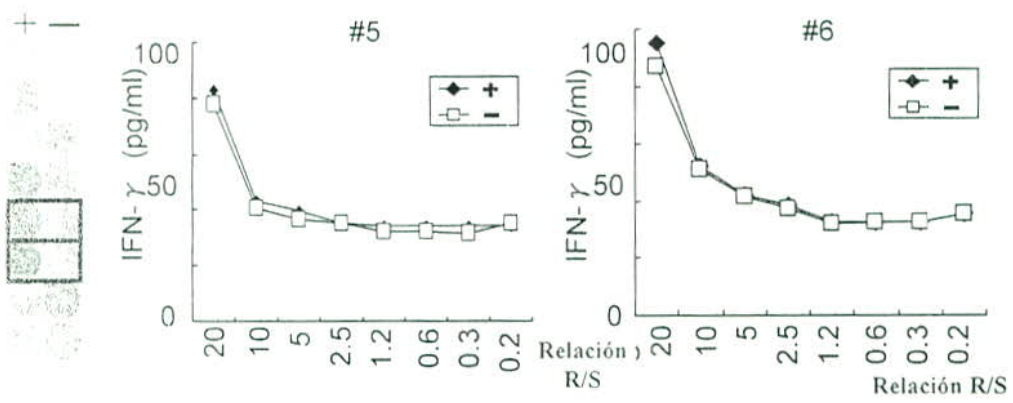
000328



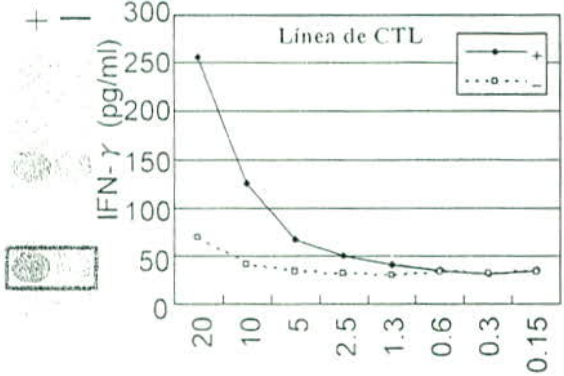
[Fig. 9-1]

000329

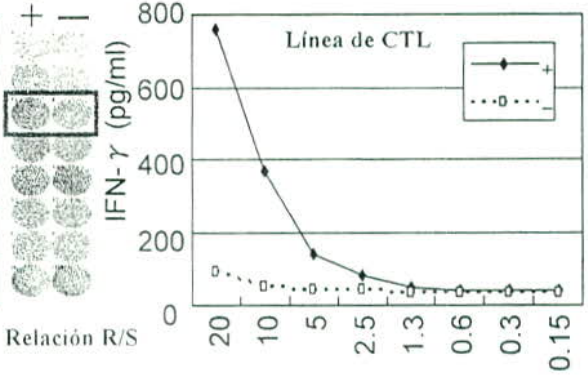
a URLC10-A02-9-58



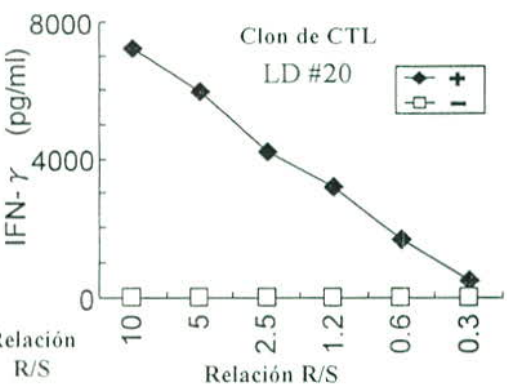
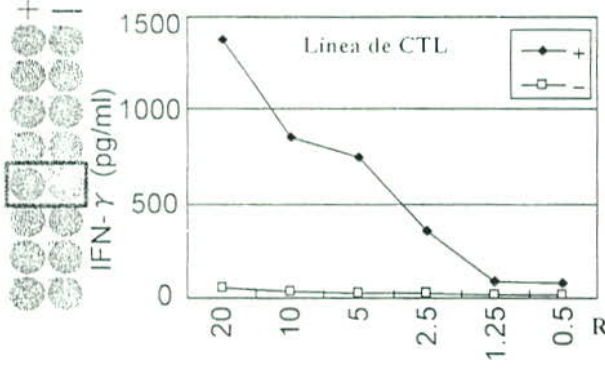
b URLC10-A02-9-206



c URLC10-A02-9-212



d URLC10-A02-10-211

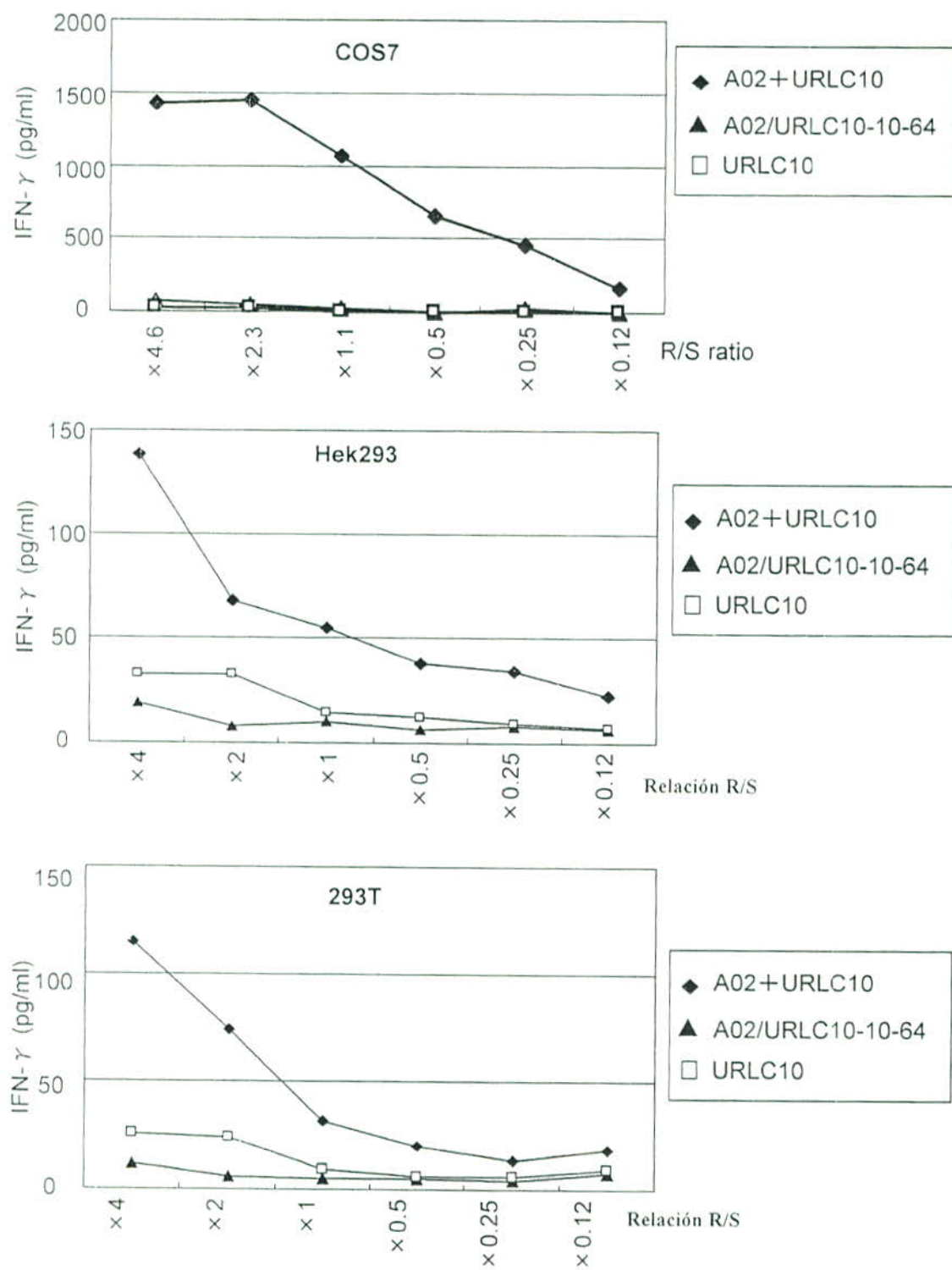


[Fig. 9-2]

000330

Continuación de d

La línea CTL estimulada por URLC10-A02-10-211 reconoció células blanco que presentaban la expresión endógena de URLC10 con HLA-A02



000331

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

163



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0023055

Bogotá D.C., Marzo 07 de 2013 - 16:37:48

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	544911010	07/03/2013	72.935.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
			\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-102283-00012-0000

Fecha: 2013-04-19 15:24:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 334 164

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-101095-00000-0000

Fecha: 2013-04-19 15:24:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 334 164

000333

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 7 de 2013 - 16:38:03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

164



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0036875

Bogotá D.C., Abril 19 de 2013 - 10:50:49

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	23103	07/03/2013		480.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23104	07/03/2013		480.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
21 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	630.000.00
			\$630.000.00

SON: **SEISCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-102283-00012-0000

Fecha: 2013-04-19 15:24:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 334 164

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-101095-00000-0000

Fecha: 2013-04-19 15:24:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 334 164

000334

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 19 de 2013 - 10:50:50

JPOXMLD0001- seq1 . app
SEQUENCE LISTING

<110> ONCOTHERAPY SCIENCE, INC
<120> PEPTIDE VACCINES FOR CANCERS EXPRESSING TUMOR-ASSOCIATED ANTIGENS
<130> ONC-A0704P
<150> US 60/902,949
<151> 2007-02-21
<160> 434
<170> Patent In version 3.4
<210> 1
<211> 3649
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (508)..(2997)

<400> 1
cccgcgtgt ag ccgcgtgtgg gaggacgcac gggcctgctt caaagctttg ggataacagc 60
gcctccgggg gat aatgaat gcggagcctc cgttttcagt cgacttcaga tgtgtctcca 120
cttttttccg ctgtagccgc aaggcaagga aacattttctc ttcccgta act gaggaggctg 180
aggagtgcac tgggtgttct tttctcctct aaccagaac tgcgagacag aggctgagtc 240
cctgtaaaga acagctccag aaaagccagg agagcgcagg agggcatccg ggaggccagg 300
aggggttcgc tggggcctca accgcacca catcggctccc acctgcgagg gggcgggacc 360
tcgtggcgt ggaccaatca gcaccacct gcgctcacct ggcctcctcc cgctggctcc 420
cgggggctgc ggtgctcaaa ggggcaagag ctgagcggaa caccggcccg ccgtcgcggc 480
agctgcttca cccctctctc tgcagcc atggggctc cctcgt gga cctctc gcg 534
Met Gly Leu Pro Arg Gly Pro Leu Ala
1 5
tctctccttctccaggttgc tggctgcag tgcgcg gcc tcc gag 582
Ser Leu Leu Leu Leu Gln Val Cys Trp Leu Gln Cys Ala Ala Ser Glu
10 15 20 25
ccgtgc cgggcggttcaggagctgaa gtgacc ttg gag gcg gga 630
Pro Cys Arg Ala Val Phe Arg Glu Ala Glu Val Thr Leu Glu Ala Gly
30 35 40
ggcgcg gagcag gagcccggcag gcgctg gggaaa gta ttc atg ggc 678
Gly Ala Gu Gln Gu Pro Gly Gln Ala Leu Gly Lys Val Phe Met Gly
45 50 55
tgccttggg caagagcca gctctgttt agc act gat aat gat gac ttc 726
Cys Pro Gly Gln Gu Pro Ala Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe
60 65 70
actgtgcgg aatggc gagacagttc caggaag aggtca ctg aag gaa 774
Thr Val Arg Asn Gly Gu Thr Val Gln Gu Arg Arg Ser Leu Lys Glu
75 80 85
agg aatcca ttgaag atcttc cca tcc aaa cgt atc tta cga aga cac 822
Arg Asn Pro Leu Lys Ile Phe Pro Ser Lys Arg Ile Leu Arg Arg His
90 95 100 105

JPOXMLDCC01- seq1 . app

aag Lys	aga Arg	gat Asp	tgg Trp	gtg Val 110	gtt Val	gct Ala	cca Pro	ata Ile	tct Ser 115	gtc Val	cct Pro	gaa Glu	aat Asn	ggc Gly 120	aag Lys	870
ggt Gly	ccc Pro	ttc Phe	ccc Pro 125	cag Gln	aga Arg	ctg Leu	aat Asn	cag Gln 130	ctc Leu	aag Lys	tct Ser	aat Asn	aaa Lys 135	gat Asp	aga Arg	918
gac Asp	acc Thr	aag Lys 140	att Ile	ttc Phe	tac Tyr	agc Ser	atc Ile 145	acg Thr	ggg Gly	ccg Pro	ggg Gly	gca Ala 150	gac Asp	agc Ser	ccc Pro	966
cct Pro	gag Glu 155	ggt Gly	gtc Val	ttc Phe	gct Ala	gta Val 160	gag Glu	aag Lys	gag Glu	aca Thr	ggc Gly 165	tgg Trp	ttg Leu	ttg Leu	ttg Leu	1014
aat Asn 170	aag Lys	cca Pro	ctg Leu	gac Asp	cgg Arg 175	gag Glu	gag Glu	att Ile	gcc Ala 180	aag Lys	tat Tyr	gag Glu	ctc Leu	ttt Phe	ggc Gly 185	1062
cac His	gct Ala	gtg Val	tca Ser	gag Glu 190	aat Asn	ggt Gly	gcc Ala	tca Ser	gtg Val 195	gag Glu	gac Asp	ccc Pro	atg Met	aac Asn 200	atc Ile	1110
tcc Ser	atc Ile	atc Ile	gtg Val 205	acc Thr	gac Asp	cag Gln	aat Asn	gac Asp 210	cac His	aag Lys	ccc Pro	aag Lys	ttt Phe 215	acc Thr	cag Gln	1158
gac Asp	acc Thr	ttc Phe 220	cga Arg	ggg Gly	agt Ser	gtc Val	tta Leu 225	gag Glu	gga Gly	gtc Val	cta Leu	cca Pro 230	ggt Gly	act Thr	tct Ser	1206
gtg Val	atg Met 235	cag Gln	gtg Val	aca Thr	gcc Ala	acg Thr 240	gat Asp	gag Glu	gat Asp	gat Asp	gcc Ala 245	atc Ile	tac Tyr	acc Thr	tac Tyr	1254
aat Asn 250	ggg Gly	gtg Val	gtt Val	gct Ala	tac Tyr 255	tcc Ser	atc Ile	cat His	agc Ser	caa Gln 260	gaa Glu	cca Pro	aag Lys	gac Asp	cca Pro 265	1302
cac His	gac Asp	ctc Leu	atg Met	ttc Phe 270	acc Thr	att Ile	cac His	cgg Arg	agc Ser 275	aca Thr	ggc Gly	acc Thr	atc Ile	agc Ser 280	gtc Val	1350
atc Ile	tcc Ser	agt Ser	ggc Gly 285	ctg Leu	gac Asp	cgg Arg	gaa Glu	aaa Lys 290	gtc Val	cct Pro	gag Glu	tac Tyr	aca Thr 295	ctg Leu	acc Thr	1398
atc Ile	cag Gln	gcc Ala 300	aca Thr	gac Asp	atg Met	gat Asp	ggg Gly 305	gac Asp	ggc Gly	tcc Ser	acc Thr	acc Thr 310	acg Thr	gca Ala	gtg Val	1446
gca Ala 315	gta Val	gtg Val	gag Glu	atc Ile	ctt Leu	gat Asp 320	gcc Ala	aat Asn	gac Asp	aat Asn	gct Ala 325	ccc Pro	atg Met	ttt Phe	gac Asp	1494
ccc Pro 330	cag Gln	aag Lys	tac Tyr	gag Glu	gcc Ala 335	cat His	gtg Val	cct Pro	gag Glu	aat Asn 340	gca Ala	gtg Val	ggc Gly	cat His	gag Glu 345	1542
gtg Val	cag Gln	agg Arg	ctg Leu	acg Thr 350	gtc Val	act Thr	gat Asp	ctg Leu	gac Asp 355	gcc Ala	ccc Pro	aac Asn	tca Ser	cca Pro 360	gcg Ala	1590
tgg Trp	cgt Arg	gcc Ala	acc Thr 365	tac Tyr	ctt Leu	atc Ile	atg Met	ggc Gly 370	ggt Gly	gac Asp	gac Asp	ggg Gly	gac Asp 375	cat His	ttt Phe	1638

acc Thr	at c I l e	acc Thr 380	acc Thr	cac H i s	cct P r o	gag G u	agc S e r 385	aac A s n	cag G n	ggc G y	at c I l e	ct g L e u 390	aca T h r	acc T h r	agg A r g	1686
aag L y s	ggt G y 395	t t g L e u	gat A s p	t t t P h e	gag G u	gcc A l a 400	aaa L y s	aac A s n	cag G n	cac H i s	acc T h r 405	ct g L e u	t a c T y r	g t t V a l	gaa G u	1734
gt g V a l 410	acc T h r	aac A s n	gag G u	gcc A l a	cct P r o 415	t t t P h e	gt g V a l	ct g L e u	aag L y s	ct c L e u 420	cca P r o	acc T h r	t c c S e r	aca T h r	gcc A l a 425	1782
acc T h r	at a I l e	gt g V a l	gt c V a l	cac H i s 430	gt g V a l	gag G u	gat A s p	gt g V a l	aat A s n 435	gag G u	gca A l a	cct P r o	gt g V a l	t t t P h e 440	gt c V a l	1830
cca P r o	ccc P r o	t c c S e r	aaa L y s 445	gt c V a l	gt t V a l	gag G u	gt c V a l	cag G n 450	gag G u	ggc G y	at c I l e	ccc P r o	act T h r 455	ggg G y	gag G u	1878
cct P r o	gt g V a l	tgt C y s 460	gt c V a l	t a c T y r	act T h r	gca A l a	gaa G u 465	gac A s p	cct P r o	gac A s p	aag L y s	gag G u 470	aat A s n	caa G n	aag L y s	1926
at c I l e 475	agc S e r	t a c T y r	cgc A r g	at c I l e	ct g L e u	aga A r g 480	gac A s p	cca P r o	gca A l a	ggg G y	tgg T r p 485	ct a L e u	gcc A l a	at g M e t	gac A s p	1974
cca P r o 490	gac A s p	agt S e r	ggg G y	cag G n	gt c V a l 495	aca T h r	gct A l a	gt g V a l	ggc G y	acc T h r 500	ct c L e u	gac A s p	cgt A r g	gag G u	gat A s p 505	2022
gag G u	cag G n	t t t P h e	gt g V a l	agg A r g 510	aac A s n	aac A s n	at c I l e	t a t T y r	gaa G u 515	gt c V a l	at g M e t	gt c V a l	t t g L e u	gcc A l a 520	at g M e t	2070
gac A s p	aat A s n	gga G y	agc S e r 525	cct P r o	ccc P r o	acc T h r	act T h r	ggc G y 530	acg T h r	gga G y	acc T h r	ct t L e u	ct g L e u 535	ct a L e u	aca T h r	2118
ct g L e u	att I l e	gat A s p 540	gt c V a l	aat A s n	gac A s p	cat H i s	ggc G y 545	cca P r o	gt c V a l	cct P r o	gag G u	ccc P r o 550	cgt A r g	cag G n	at c I l e	2166
acc T h r	at c I l e 555	tgc C y s	aac A s n	caa G n	agc S e r	cct P r o 560	gt g V a l	cgc A r g	cag G n	gt g V a l	ct g L e u 565	aac A s n	at c I l e	acg T h r	gac A s p	2214
aag L y s 570	gac A s p	ct g L e u	tct S e r	ccc P r o	cac H i s 575	acc T h r	t c c S e r	cct P r o	t t c P h e	cag G n 580	gcc A l a	cag G n	ct c L e u	aca T h r	gat A s p 585	2262
gac A s p	tca S e r	gac A s p	at c I l e	t a c T y r 590	tgg T r p	acg T h r	gca A l a	gag G u	gt c V a l 595	aac A s n	gag G u	gaa G u	ggt G y	gac A s p 600	aca T h r	2310
gt g V a l	gt c V a l	t t g L e u	t c c S e r 605	ct g L e u	aag L y s	aag L y s	t t c P h e	ct g L e u 610	aag L y s	cag G n	gat A s p	aca T h r	t a t T y r 615	gac A s p	gt g V a l	2358
cac H i s	ct t L e u	tct S e r 620	ct g L e u	tct S e r	gac A s p	cat H i s	ggc G y 625	aac A s n	aaa L y s	gag G u	cag G n	ct g L e u 630	acg T h r	gt g V a l	at c I l e	2406
agg A r g 635	gcc A l a	act T h r	gt g V a l	tgc C y s	gac A s p	tgc C y s 640	cat H i s	ggc G y	cat H i s	gt c V a l	gaa G u 645	acc T h r	tgc C y s	cct P r o	gga G y	2454
ccc tgg	aag	gga	ggt	t t c	at c	ct c	cct	gt g	ct g	ggg	gct	gt c	ct g	gct		2502

JPOXMLD0001-seql . app

Pro 650	Trp	Lys	Gly	Gly	Phe 655	Ile	Leu	Pro	Val	Leu 660	Gly	Ala	Val	Leu	Ala 665	
ctg Leu	ctg Leu	ttc Phe	ctc Leu	ctg Leu 670	ctg Leu	gtg Val	ctg Leu	ctt Leu	tig Leu 675	tig Leu	gtg Val	aga Arg	aag Lys	aag Lys 680	cgg Arg	2550
aag Lys	atc Ile	aag Lys	gag Glu 685	ccc Pro	ctc Leu	cta Leu	ctc Leu	cca Pro 690	gaa Glu	gat Asp	gac Asp	acc Thr	cgt Arg 695	gac Asp	aac Asn	2598
gtc Val	ttc Phe	tac Tyr 700	tat Tyr	ggc Gly	gaa Glu	gag Glu	ggg Gly 705	ggg Gly	ggc Gly	gaa Glu	gag Glu	gac Asp 710	cag Gln	gac Asp	tat Tyr	2646
gac Asp 715	atc Ile	acc Thr	cag Gln	ctc Leu	cac His	cga Arg 720	ggg Gly	ctg Leu	gag Glu	gcc Ala	agg Arg 725	ccg Pro	gag Glu	gtg Val	gtt Val	2694
ctc Leu 730	cgc Arg	aat Asn	gac Asp	gtg Val	gca Ala 735	cca Pro	acc Thr	atc Ile	atc Ile	ccg Pro 740	aca Thr	ccc Pro	atg Met	tac Tyr	cgt Arg 745	2742
cct Pro	cgg Arg	cca Pro	gcc Ala	aac Asn 750	cca Pro	gat Asp	gaa Glu	atc Ile	ggc Gly 755	aac Asn	ttt Phe	ata Ile	att Ile	gag Glu 760	aac Asn	2790
ctg Leu	aag Lys	gcg Ala	gct Ala 765	aac Asn	aca Thr	gac Asp	ccc Pro	aca Thr 770	gcc Ala	ccg Pro	ccc Pro	tac Tyr	gac Asp 775	acc Thr	ctc Leu	2838
tig Leu	gtg Val	ttc Phe 780	gac Asp	tat Tyr	gag Glu	ggc Gly	agc Ser 785	ggc Gly	tcc Ser	gac Asp	gcc Ala	gcg Ala 790	tcc Ser	ctg Leu	agc Ser	2886
tcc Ser 795	ctc Leu	acc Thr	tcc Ser	tcc Ser	gcc Ala	tcc Ser 800	gac Asp	caa Gln	gac Asp	caa Gln	gat Asp 805	tac Tyr	gat Asp	tat Tyr	ctg Leu	2934
aac Asn 810	gag Glu	tgg Trp	ggc Gly	agc Ser	cgc Arg 815	ttc Phe	aag Lys	aag Lys	ctg Leu	gca Ala 820	gac Asp	atg Met	tac Tyr	ggg Gly	ggc Gly 825	2982
ggg Gly	gag Glu	gac Asp	gac Asp	tag	gcggcctgcc	tgcagggctg	gggaccaaac	gtcaggccac								3037
agagcatctc	caaggggtct	cagttcccc	ttcagctgag	gacttcggag	cttgtcagga											3097
agtggccgtat	gcaacttggc	ggagacaggc	tatgagctctg	acgttagagt	gggtggcttcc											3157
ttagcctttc	aggatggagg	aatgtgggca	gtttgacttc	agcactgaaa	acctctccac											3217
ctgggcccagg	gttgcctcag	aggccaagt	tccagaagcc	tcttacctgc	cgtaaaatgc											3277
tcaaccctgt	gtcctgggcc	tgggcctgct	gtgactgacc	tacagtggac	tttctctctg											3337
gaatggaacc	ticttaggcc	tcctggtgca	acttaatttt	tttttttaat	gctatcttca											3397
aaacgttaga	gaaagtctt	caaaagtgca	gccagagct	gctgggcca	ctggccgtcc											3457
tgcattttctg	gtttccagac	cccaatgcct	cccatcggga	tggatctctg	cgtttttata											3517
ctgagtgctgc	ctaggttgcc	ccttatTTTT	tattttccct	gttgcgttgc	tatagatgaa											3577
gggtgaggac	aatcgtgtat	atgtactaga	actTTTTTat	taaagaaact	tttcccagaa											3637
aaaaaaaaaa	aa															3649

<210> 2
 <211> 829
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Leu Pro Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu Leu Gln Val
 1 5 10 15
 Cys Trp Leu Gln Cys Ala Ala Ser Glu Pro Cys Arg Ala Val Phe Arg
 20 25 30
 Glu Ala Glu Val Thr Leu Glu Ala Gly Gly Ala Glu Gln Glu Pro Gly
 35 40 45
 Gln Ala Leu Gly Lys Val Phe Met Gly Cys Pro Gly Gln Glu Pro Ala
 50 55 60
 Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe Thr Val Arg Asn Gly Glu Thr
 65 70 75 80
 Val Gln Glu Arg Arg Ser Leu Lys Glu Arg Asn Pro Leu Lys Ile Phe
 85 90 95
 Pro Ser Lys Arg Ile Leu Arg Arg His Lys Arg Asp Trp Val Val Ala
 100 105 110
 Pro Ile Ser Val Pro Glu Asn Gly Lys Gly Pro Phe Pro Gln Arg Leu
 115 120 125
 Asn Gln Leu Lys Ser Asn Lys Asp Arg Asp Thr Lys Ile Phe Tyr Ser
 130 135 140
 Ile Thr Gly Pro Gly Ala Asp Ser Pro Pro Glu Gly Val Phe Ala Val
 145 150 155 160
 Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu Leu Leu Asn Lys Pro Leu Asp Arg Glu
 165 170 175
 Glu Ile Ala Lys Tyr Glu Leu Phe Gly His Ala Val Ser Glu Asn Gly
 180 185 190
 Ala Ser Val Glu Asp Pro Met Asn Ile Ser Ile Ile Val Thr Asp Gln
 195 200 205
 Asn Asp His Lys Pro Lys Phe Thr Gln Asp Thr Phe Arg Gly Ser Val
 210 215 220
 Leu Glu Gly Val Leu Pro Gly Thr Ser Val Met Gln Val Thr Ala Thr
 225 230 235 240
 Asp Glu Asp Asp Ala Ile Tyr Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser

245

250

255

I l e H i s S e r G n 260 G u P r o L y s A s p P r o 265 H i s A s p L e u M e t P h e T h r I l e
 H i s A r g S e r 275 T h r G y T h r I l e S e r 280 V a l I l e S e r S e r G y 285 L e u A s p A r g
 G u L y s 290 V a l P r o G u T y r T h r 295 L e u T h r I l e G n A l a 300 T h r A s p M e t A s p
 G y 305 A s p G y S e r T h r T h r 310 T h r A l a V a l A l a V a l 315 V a l G u I l e L e u A s p 320
 A l a A s n A s p A s n A l a 325 P r o M e t P h e A s p P r o 330 G n L y s T y r G u A l a 335 H i s
 V a l P r o G u A s n 340 A l a V a l G y H i s G u 345 V a l G n A r g L e u T h r 350 V a l T h r
 A s p L e u A s p 355 A l a P r o A s n S e r P r o 360 A l a T r p A r g A l a T h r 365 T y r L e u I l e
 M e t G y 370 G y A s p A s p G y A s p 375 H i s P h e T h r I l e T h r 380 T h r H i s P r o G u
 S e r 385 A s n G n G y I l e L e u 390 T h r T h r A r g L y s G y 395 L e u A s p P h e G u A l a 400
 L y s A s n G n H i s T h r 405 L e u T y r V a l G u V a l 410 T h r A s n G u A l a P r o 415 P h e
 V a l L e u L y s L e u 420 P r o T h r S e r T h r A l a 425 T h r I l e V a l V a l H i s 430 V a l G u
 A s p V a l A s n 435 G u A l a P r o V a l P h e 440 V a l P r o P r o S e r L y s 445 V a l V a l G u
 V a l G n 450 G u G y I l e P r o T h r 455 G y G u P r o V a l C y s 460 V a l T y r T h r A l a
 G u 465 A s p P r o A s p L y s G u 470 A s n G n L y s I l e S e r 475 T y r A r g I l e L e u A r g 480
 A s p P r o A l a G y T r p 485 L e u A l a M e t A s p P r o 490 A s p S e r G y G n V a l 495 T h r
 A l a V a l G y T h r 500 L e u A s p A r g G u A s p 505 G u G n P h e V a l A r g 510 A s n A s n
 I l e T y r G u 515 V a l M e t V a l L e u A l a 520 M e t A s p A s n G y S e r 525 P r o P r o T h r

Thr Gly Thr Gly Thr Leu Leu Leu Thr Leu Ile Asp Val Asn Asp His
 530 535 540
 Gly Pro Val Pro Glu Pro Arg Gln Ile Thr Ile Cys Asn Gln Ser Pro
 545 550 555 560
 Val Arg Gln Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu Ser Pro His Thr
 565 570 575
 Ser Pro Phe Gln Ala Gln Leu Thr Asp Asp Ser Asp Ile Tyr Trp Thr
 580 585 590
 Ala Glu Val Asn Glu Glu Gly Asp Thr Val Val Leu Ser Leu Lys Lys
 595 600 605
 Phe Leu Lys Gln Asp Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu Ser Asp His
 610 615 620
 Gly Asn Lys Glu Gln Leu Thr Val Ile Arg Ala Thr Val Cys Asp Cys
 625 630 635 640
 His Gly His Val Glu Thr Cys Pro Gly Pro Trp Lys Gly Gly Phe Ile
 645 650 655
 Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val
 660 665 670
 Leu Leu Leu Leu Val Arg Lys Lys Arg Lys Ile Lys Glu Pro Leu Leu
 675 680 685
 Leu Pro Glu Asp Asp Thr Arg Asp Asn Val Phe Tyr Tyr Gly Glu Glu
 690 695 700
 Gly Gly Gly Glu Glu Asp Gln Asp Tyr Asp Ile Thr Gln Leu His Arg
 705 710 715 720
 Gly Leu Glu Ala Arg Pro Glu Val Val Leu Arg Asn Asp Val Ala Pro
 725 730 735
 Thr Ile Ile Pro Thr Pro Met Tyr Arg Pro Arg Pro Ala Asn Pro Asp
 740 745 750
 Glu Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu Lys Ala Ala Asn Thr Asp
 755 760 765
 Pro Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu Leu Val Phe Asp Tyr Glu Gly
 770 775 780
 Ser Gly Ser Asp Ala Ala Ser Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ser Ala Ser
 785 790 795 800

Asp G n Asp G n Asp Tyr Asp Tyr Leu Asn G u Trp G y Ser Arg Phe
805 810 815

Lys Lys Leu Al a Asp Met Tyr G y G y G y G u Asp Asp
820 825

<210> 3
<211> 3107
<212> DNA
<213> Homo sapi ens

<220>
<221> CDS
<222> (34) .. (2994)

<400> 3
aagcggcagg agcagcgttg gcaccggcga acc atg gct ggg att ttc tat ttc 54
Met Ala Gly Ile Phe Tyr Phe
1 5

gcc cta ttt tcg tgt ctc ttc ggg att tgc gac gct gtc aca ggt tcc 102
Al a Leu Phe Ser Cys Leu Phe Gly Ile Cys Asp Ala Val Thr Gly Ser
10 15 20

agg gta tac ccc gcg aat gaa gtt acc tta ttg gat tcc aga tct gtt 150
Arg Val Tyr Pro Al a Asn G u Val Thr Leu Leu Asp Ser Arg Ser Val
25 30 35

cag gga gaa ctt ggg tgg ata gca agc cct ctg gaa gga ggg tgg gag 198
G n G y G u Leu G y Trp Ile Al a Ser Pro Leu G u Gly Gly Trp G u
40 45 50 55

gaa gtg agt atc atg gat gaa aaa aat aca cca atc cga acc tac caa 246
G u Val Ser Ile Met Asp G u Lys Asn Thr Pro Ile Arg Thr Tyr G n
60 65 70

gtg tgc aat gtg atg gaa ccc agc cag aat aac tgg cta cga act gat 294
Val Cys Asn Val Met G u Pro Ser G n Asn Asn Trp Leu Arg Thr Asp
75 80 85

tgg atc acc cga gaa ggg gct cag agg gtg tat att gag att aaa ttc 342
Trp Ile Thr Arg G u G y Al a G n Arg Val Tyr Ile G u Ile Lys Phe
90 95 100

acc ttg agg gac tgc aat agt ctt ccg ggc gtc atg ggg act tgc aag 390
Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Leu Pro Gly Val Met Gly Thr Cys Lys
105 110 115

gag acg ttt aac ctg tac tac tat gaa tca gac aac gac aaa gag cgt 438
G u Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Tyr G u Ser Asp Asn Asp Lys G u Arg
120 125 130 135

ttc atc aga gag aac cag ttt gtc aaa att gac acc att gct gct gat 486
Phe Ile Arg G u Asn G n Phe Val Lys Ile Asp Thr Ile Al a Al a Asp
140 145 150

gag agc ttc acc caa gtg gac att ggt gac aga atc atg aag ctg aac 534
G u Ser Phe Thr G n Val Asp Ile Gly Asp Arg Ile Met Lys Leu Asn
155 160 165

acc gag atc cgg gat gta ggg cca tta agc aaa aag ggg ttt tac ctg 582
Thr G u Ile Arg Asp Val Gly Pro Leu Ser Lys Lys Gly Phe Tyr Leu
170 175 180

gct ttt cag gat gtg ggg gcc tgc atc gcc ctg gta tca gtc cgt gtg 630

Ala	Phe	Gln	Asp	Val	Gly	Ala	Cys	Ile	Ala	Leu	Val	Ser	Val	Arg	Val	
185					190					195						
t t c	t a t	a a a	a a g	t g t	c c a	c t c	a c a	g t c	c g c	a a t	c t g	g c c	c a g	t t t	c c t	678
Phe	Tyr	Lys	Lys	Cys	Pro	Leu	Thr	Val	Arg	Asn	Leu	Ala	Gln	Phe	Pro	
200					205					210					215	
g a c	a c c	a t c	a c a	g g g	g c t	g a t	a c g	t c t	t c c	c t g	g t g	g a a	g t t	c g a	g g c	726
Asp	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Leu	Val	Glu	Val	Arg	Gly	
				220					225					230		
t c c	t g t	g t c	a a c	a a c	t c a	g a a	g a g	a a a	g a t	g t g	c c a	a a a	a t g	t a c	t g t	774
Ser	Cys	Val	Asn	Asn	Ser	Glu	Glu	Lys	Asp	Val	Pro	Lys	Met	Tyr	Cys	
			235					240					245			
g g g	g c a	g a t	g g t	g a a	t g g	c t g	g t a	c c c	a t t	g g c	a a c	t g c	c t a	t g c	a a c	822
Gly	Ala	Asp	Gly	Glu	Trp	Leu	Val	Pro	Ile	Gly	Asn	Cys	Leu	Cys	Asn	
		250					255					260				
g c t	g g g	c a t	g a g	g a g	c g g	a g c	g g a	g a a	t g c	c a a	g c t	t g c	a a a	a t t	g g a	870
Ala	Gly	His	Glu	Glu	Arg	Ser	Gly	Glu	Cys	Gln	Ala	Cys	Lys	Ile	Gly	
265						270					275					
t a t	t a c	a a g	g c t	c t c	t c c	a c g	g a t	g c c	a c c	t g t	g c c	a a g	t g c	c c a	c c c	918
Tyr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Ser	Thr	Asp	Ala	Thr	Cys	Ala	Lys	Cys	Pro	Pro	
280					285					290					295	
c a c	a g c	t a c	t c t	g t c	t g g	g a a	g g a	g c c	a c c	t c g	t g c	a c c	t g t	g a c	c g a	966
His	Ser	Tyr	Ser	Val	Trp	Glu	Gly	Ala	Thr	Ser	Cys	Thr	Cys	Asp	Arg	
				300					305					310		
g g c	t t t	t t c	a g a	g c t	g a c	a a c	g a t	g c t	g c c	t c t	a t g	c c c	t g c	a c c	c g t	1014
Gly	Phe	Phe	Arg	Ala	Asp	Asn	Asp	Ala	Ala	Ser	Met	Pro	Cys	Thr	Arg	
			315					320					325			
c c a	c c a	t c t	g c t	c c c	c t g	a a c	t t g	a t t	t c a	a a t	g t c	a a c	g a g	a c a	t c t	1062
Pro	Pro	Ser	Ala	Pro	Leu	Asn	Leu	Ile	Ser	Asn	Val	Asn	Glu	Thr	Ser	
		330					335					340				
g t g	a a c	t t g	g a a	t g g	a g t	a g c	c c t	c a g	a a t	a c a	g g t	g g c	c g c	c a g	g a c	1110
Val	Asn	Leu	Glu	Trp	Ser	Ser	Pro	Gln	Asn	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Asp	
345						350					355					
a t t	t c c	t a t	a a t	g t g	g t a	t g c	a a g	a a a	t g t	g g a	g c t	g g t	g a c	c c c	a g c	1158
Ile	Ser	Tyr	Asn	Val	Val	Cys	Lys	Lys	Cys	Gly	Ala	Gly	Asp	Pro	Ser	
360					365					370					375	
a a g	t g c	c g a	c c c	t g t	g g a	a g t	g g g	g t c	c a c	t a c	a c c	c c a	c a g	c a g	a a t	1206
Lys	Cys	Arg	Pro	Cys	Gly	Ser	Gly	Val	His	Tyr	Thr	Pro	Gln	Gln	Asn	
				380					385					390		
g g c	t t g	a a g	a c c	a c c	a a a	g t c	t c c	a t c	a c t	g a c	c t c	c t a	g c t	c a t	a c c	1254
Gly	Leu	Lys	Thr	Thr	Lys	Val	Ser	Ile	Thr	Asp	Leu	Leu	Ala	His	Thr	
			395					400					405			
a a t	t a c	a c c	t t t	g a a	a t c	t g g	g c t	g t g	a a t	g g a	g t g	t c c	a a a	t a t	a a c	1302
Asn	Tyr	Thr	Phe	Glu	Ile	Trp	Ala	Val	Asn	Gly	Val	Ser	Lys	Tyr	Asn	
410							415					420				
c c t	a a c	c c a	g a c	c a a	t c a	g t t	t c t	g t c	a c t	g t g	a c c	a c c	a a c	c a a	g c a	1350
Pro	Asn	Pro	Asp	Gln	Ser	Val	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Thr	Asn	Gln	Ala	
425						430					435					
g c a	c c a	t c a	t c c	a t t	g c t	t t g	g t c	c a g	g c t	a a a	g a a	g t c	a c a	a g a	t a c	1398
Ala	Pro	Ser	Ser	Ile	Ala	Leu	Val	Gln	Ala	Lys	Glu	Val	Thr	Arg	Tyr	
440					445					450					455	
a g t	g t g	g c a	c t g	g c t	t g g	c t g	g a a	c c a	g a t	c g g	c c c	a a t	g g g	g t a	a t c	1446
Ser	Val	Ala	Leu	Ala	Trp	Leu	Glu	Pro	Asp	Arg	Pro	Asn	Gly	Val	Ile	

460				465				470									
ctg	gaa	t at	gaa	gt c	aag	t at	t at	gag	aag	gat	cag	aat	gag	cga	agc	1494	
Leu	G u	Tyr	G u	Val	Lys	Tyr	Tyr	G u	Lys	Asp	G n	Asn	G u	Arg	Ser		
475				480				485									
t at	cgt	at a	gt t	cgg	aca	gct	gcc	agg	aac	aca	gat	at c	aaa	ggc	ct g	1542	
Tyr	Arg	I le	Val	Arg	Thr	Al a	Al a	Arg	Asn	Thr	Asp	I le	Lys	G y	Leu		
490				495				500									
aac	cct	ct c	act	t cc	t at	gt t	t t c	cac	gt g	cga	gcc	agg	aca	gca	gct	1590	
Asn	Pro	Leu	Thr	Ser	Tyr	Val	Phe	His	Val	Arg	Al a	Arg	Thr	Al a	Al a		
505				510				515									
ggc	t at	gga	gac	t t c	agt	gag	ccc	t t g	gag	gt t	aca	acc	aac	aca	gt g	1638	
G y	Tyr	G y	Asp	Phe	Ser	G u	Pro	Leu	G u	Val	Thr	Thr	Asn	Thr	Val		
520				525				530									
cct	t cc	cgg	at c	att	gga	gat	ggg	gct	aac	t cc	aca	gt c	ct t	ct g	gt c	1686	
Pro	Ser	Arg	I le	I le	G y	Asp	G y	Al a	Asn	Ser	Thr	Val	Leu	Leu	Val		
540				545				550									
t ct	gt c	t cg	ggc	agt	gt g	gt g	ct g	gt g	gt a	att	ct c	att	gca	gct	tt t	1734	
Ser	Val	Ser	G y	Ser	Val	Val	Leu	Val	Val	I le	Leu	I le	Al a	Al a	Phe		
555				560				565									
gt c	at c	agc	cgg	aga	cgg	agt	aaa	t ac	agt	aaa	gcc	aaa	caa	gaa	gcg	1782	
Val	I le	Ser	Arg	Arg	Arg	Ser	Lys	Tyr	Ser	Lys	Al a	Lys	G n	G u	Al a		
570				575				580									
gat	gaa	gag	aaa	cat	t t g	aat	caa	ggt	gt a	aga	aca	t at	gt g	gac	ccc	1830	
Asp	G u	G u	Lys	His	Leu	Asn	G n	G y	Val	Arg	Thr	Tyr	Val	Asp	Pro		
585				590				595									
tt t	acg	t ac	gaa	gat	ccc	aac	caa	gca	gt g	cga	gag	tt t	gcc	aaa	gaa	1878	
Phe	Thr	Tyr	G u	Asp	Pro	Asn	G n	Al a	Val	Arg	G u	Phe	Al a	Lys	G u		
600				605				610									
att	gac	gca	t cc	t gc	att	aag	att	gaa	aaa	gt t	at a	gga	gt t	ggt	gaa	1926	
I le	Asp	Al a	Ser	Cys	I le	Lys	I le	G u	Lys	Val	I le	G y	Val	G y	G u		
620				625				630									
tt t	ggt	gag	gt a	t gc	agt	ggg	cgt	ct c	aaa	gt g	cct	ggc	aag	aga	gag	1974	
Phe	G y	G u	Val	Cys	Ser	G y	Arg	Leu	Lys	Val	Pro	G y	Lys	Arg	G u		
635				640				645									
at c	t gt	gt g	gct	at c	aag	act	ct g	aaa	gct	ggt	t at	aca	gac	aaa	cag	2022	
I le	Cys	Val	Al a	I le	Lys	Thr	Leu	Lys	Al a	G y	Tyr	Thr	Asp	Lys	G n		
650				655				660									
agg	aga	gac	t t c	ct g	agt	gag	gcc	agc	at c	at g	gga	cag	tt t	gac	cat	2070	
Arg	Arg	Asp	Phe	Leu	Ser	G u	Al a	Ser	I le	Met	G y	G n	Phe	Asp	His		
665				670				675									
ccg	aac	at c	att	cac	t t g	gaa	ggc	gt g	gt c	act	aaa	t gt	aaa	cca	gt a	2118	
Pro	Asn	I le	I le	His	Leu	G u	G y	Val	Val	Thr	Lys	Cys	Lys	Pro	Val		
680				685				690									
at g	at c	at a	aca	gag	t ac	at g	gag	aat	ggc	t cc	t t g	gat	gca	t t c	ct c	2166	
Met	I le	I le	Thr	G u	Tyr	Met	G u	Asn	G y	Ser	Leu	Asp	Al a	Phe	Leu		
700				705				710									
agg	aaa	aat	gat	ggc	aga	t t t	aca	gt c	att	cag	ct g	gt g	ggc	at g	ct t	2214	
Arg	Lys	Asn	Asp	G y	Arg	Phe	Thr	Val	I le	G n	Leu	Val	G y	Met	Leu		
715				720				725									
cgt	ggc	att	ggg	t ct	ggg	at g	aag	t at	t t a	t ct	gat	at g	agc	t at	gt g	2262	
Arg	G y	I le	G y	Ser	G y	Met	Lys	Tyr	Leu	Ser	Asp	Met	Ser	Tyr	Val		
730				735				740									

JPOXMLDCC01- seq1 . app

cat His 745	cgt Arg	gat Asp	ctg Leu	gcc Ala	gca Ala	cgg Arg 750	aac Asn	atc Ile	ctg Leu	gtg Val	aac Asn 755	agc Ser	aac Asn	ttg Leu	gtc Val	2310
tgc Cys 760	aaa Lys	gtg Val	tct Ser	gat Asp	ttt Phe 765	ggc Gly	atg Met	tcc Ser	cga Arg	gtg Val 770	ctt Leu	gag Glu	gat Asp	gat Asp	ccg Pro 775	2358
gaa Glu	gca Ala	gct Ala	tac Tyr	acc Thr 780	acc Thr	agg Arg	ggg Gly	ggc Gly	aag Lys 785	att Ile	cct Pro	atc Ile	cgg Arg	tgg Trp 790	act Thr	2406
gcg Ala	cca Pro	gaa Glu	gca Ala 795	att Ile	gcc Ala	tat Tyr	cgt Arg	aaa Lys 800	ttc Phe	aca Thr	tca Ser	gca Ala	agt Ser 805	gat Asp	gtc Val	2454
tgg Trp	agc Ser	tat Tyr 810	gga Gly	atc Ile	gtt Val	atg Met	tgg Trp 815	gaa Glu	gtg Val	atg Met	tcg Ser	tac Tyr 820	ggg Gly	gag Glu	agg Arg	2502
ccc Pro	tat Tyr 825	tgg Trp	gat Asp	atg Met	tcc Ser	aat Asn 830	caa Gln	gat Asp	gtg Val	att Ile	aaa Lys 835	gcc Ala	att Ile	gag Glu	gaa Glu	2550
ggc Gly 840	tat Tyr	cgg Arg	tta Leu	ccc Pro	cct Pro 845	cca Pro	atg Met	gac Asp	tgc Cys	ccc Pro 850	att Ile	gcg Ala	ctc Leu	cac His	cag Gln 855	2598
ctg Leu	atg Met	cta Leu	gac Asp	tgc Cys 860	tgg Trp	cag Gln	aag Lys	gag Glu	agg Arg 865	agc Ser	gac Asp	agg Arg	cct Pro	aaa Lys 870	ttt Phe	2646
ggg Gly	cag Gln	att Ile	gtc Val 875	aac Asn	atg Met	ttg Leu	gac Asp	aaa Lys 880	ctc Leu	atc Ile	cgc Arg	aac Asn	ccc Pro 885	aac Asn	agc Ser	2694
ttg Leu	aag Lys	agg Arg 890	aca Thr	ggg Gly	acg Thr	gag Glu	agc Ser 895	tcc Ser	aga Arg	cct Pro	aac Asn	act Thr 900	gcc Ala	ttg Leu	ttg Leu	2742
gat Asp 905	cca Pro	agc Ser	tcc Ser	cct Pro	gaa Glu	ttc Phe 910	tct Ser	gct Ala	gtg Val	gta Val	tca Ser 915	gtg Val	ggc Gly	gat Asp	tgg Trp	2790
ctc Leu 920	cag Gln	gcc Ala	att Ile	aaa Lys	atg Met 925	gac Asp	cgg Arg	tat Tyr	aag Lys	gat Asp 930	aac Asn	ttc Phe	aca Thr	gct Ala	gct Ala 935	2838
ggg Gly	tat Tyr	acc Thr	aca Thr	cta Leu 940	gag Glu	gct Ala	gtg Val	gtg Val	cac His 945	gtg Val	aac Asn	cag Gln	gag Glu	gac Asp 950	ctg Leu	2886
gca Ala	aga Arg	att Ile	ggg Gly 955	atc Ile	aca Thr	gcc Ala	atc Ile	acg Thr 960	cac His	cag Gln	aat Asn	aag Lys	att Ile 965	ttg Leu	agc Ser	2934
agt Ser	gtc Val	cag Gln 970	gca Ala	atg Met	cga Arg	acc Thr	caa Gln 975	atg Met	cag Gln	cag Gln	atg Met	cac His 980	ggc Gly	aga Arg	atg Met	2982
gtt Val 985	ccc Pro	gtc Val	tga	gccagt	actg	aataaact	ca	aaact	cttga	aattag	ttta					3034
cctcat	ccat	gcacttta	aat	tgaaga	actg	cacttttttt	acttcgt	ctt	cgccct	ctga						3094
aatt	aaagaa	atg														3107

<210> 4
 <211> 986
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Gly Ile Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe Gly Ile
 1 5 10 15

Cys Asp Ala Val Thr Gly Ser Arg Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr
 20 25 30

Leu Leu Asp Ser Arg Ser Val Gln Gly Glu Leu Gly Trp Ile Ala Ser
 35 40 45

Pro Leu Glu Gly Gly Trp Glu Glu Val Ser Ile Met Asp Glu Lys Asn
 50 55 60

Thr Pro Ile Arg Thr Tyr Gln Val Cys Asn Val Met Glu Pro Ser Gln
 65 70 75 80

Asn Asn Trp Leu Arg Thr Asp Trp Ile Thr Arg Glu Gly Ala Gln Arg
 85 90 95

Val Tyr Ile Glu Ile Lys Phe Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Leu Pro
 100 105 110

Gly Val Met Gly Thr Cys Lys Glu Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Tyr Glu
 115 120 125

Ser Asp Asn Asp Lys Glu Arg Phe Ile Arg Glu Asn Gln Phe Val Lys
 130 135 140

Ile Asp Thr Ile Ala Ala Asp Glu Ser Phe Thr Gln Val Asp Ile Gly
 145 150 155 160

Asp Arg Ile Met Lys Leu Asn Thr Glu Ile Arg Asp Val Gly Pro Leu
 165 170 175

Ser Lys Lys Gly Phe Tyr Leu Ala Phe Gln Asp Val Gly Ala Cys Ile
 180 185 190

Ala Leu Val Ser Val Arg Val Phe Tyr Lys Lys Cys Pro Leu Thr Val
 195 200 205

Arg Asn Leu Ala Gln Phe Pro Asp Thr Ile Thr Gly Ala Asp Thr Ser
 210 215 220

Ser Leu Val Glu Val Arg Gly Ser Cys Val Asn Asn Ser Glu Glu Lys
 225 230 235 240

Asp Val Pro Lys Met Tyr Cys Gly Ala Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro
 Page 12

245

250

255

I l e G l y A s n O y s L e u O y s A s n A l a G l y H i s G l u G l u A r g S e r G l y G l u
260 265 270

O y s G l n A l a O y s L y s I l e G l y T y r T y r L y s A l a L e u S e r T h r A s p A l a
275 280 285

T h r O y s A l a L y s O y s P r o P r o H i s S e r T y r S e r V a l T r p G l u G l y A l a
290 295 300

T h r S e r O y s T h r O y s A s p A r g G l y P h e P h e A r g A l a A s p A s n A s p A l a
305 310 315 320

A l a S e r M e t P r o O y s T h r A r g P r o P r o S e r A l a P r o L e u A s n L e u I l e
325 330 335

S e r A s n V a l A s n G l u T h r S e r V a l A s n L e u G l u T r p S e r S e r P r o G l n
340 345 350

A s n T h r G l y G l y A r g G l n A s p I l e S e r T y r A s n V a l V a l O y s L y s L y s
355 360 365

O y s G l y A l a G l y A s p P r o S e r L y s O y s A r g P r o O y s G l y S e r G l y V a l
370 375 380

H i s T y r T h r P r o G l n G l n A s n G l y L e u L y s T h r T h r L y s V a l S e r I l e
385 390 395 400

T h r A s p L e u L e u A l a H i s T h r A s n T y r T h r P h e G l u I l e T r p A l a V a l
405 410 415

A s n G l y V a l S e r L y s T y r A s n P r o A s n P r o A s p G l n S e r V a l S e r V a l
420 425 430

T h r V a l T h r T h r A s n G l n A l a A l a P r o S e r S e r I l e A l a L e u V a l G l n
435 440 445

A l a L y s G l u V a l T h r A r g T y r S e r V a l A l a L e u A l a T r p L e u G l u P r o
450 455 460

A s p A r g P r o A s n G l y V a l I l e L e u G l u T y r G l u V a l L y s T y r T y r G l u
465 470 475 480

L y s A s p G l n A s n G l u A r g S e r T y r A r g I l e V a l A r g T h r A l a A l a A r g
485 490 495

A s n T h r A s p I l e L y s G l y L e u A s n P r o L e u T h r S e r T y r V a l P h e H i s
500 505 510

V a l A r g A l a A r g T h r A l a A l a G l y T y r G l y A s p P h e S e r G l u P r o L e u
515 520 525

G u Val Thr Thr Asn Thr Val Pro Ser Arg Ile Ile Gly Asp Gly Ala
 530 535 540
 Asn Ser Thr Val Leu Leu Val Ser Val Ser Gly Ser Val Val Leu Val
 545 550 555 560
 Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe Val Ile Ser Arg Arg Arg Ser Lys Tyr
 565 570
 Ser Lys Ala Lys G n G u Ala Asp G u G u Lys His Leu Asn G n Gly
 580 585 590
 Val Arg Thr Tyr Val Asp Pro Phe Thr Tyr G u Asp Pro Asn G n Ala
 595 600 605
 Val Arg G u Phe Ala Lys G u Ile Asp Ala Ser Cys Ile Lys Ile G u
 610 615 620
 Lys Val Ile Gly Val Gly G u Phe Gly G u Val Cys Ser Gly Arg Leu
 625 630 635 640
 Lys Val Pro Gly Lys Arg G u Ile Cys Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys
 645 650 655
 Ala Gly Tyr Thr Asp Lys G n Arg Arg Asp Phe Leu Ser G u Ala Ser
 660 665 670
 Ile Met Gly G n Phe Asp His Pro Asn Ile Ile His Leu G u Gly Val
 675 680 685
 Val Thr Lys Cys Lys Pro Val Met Ile Ile Thr G u Tyr Met G u Asn
 690 695 700
 Gly Ser Leu Asp Ala Phe Leu Arg Lys Asn Asp Gly Arg Phe Thr Val
 705 710 715 720
 Ile G n Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr
 725 730 735
 Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
 740 745 750
 Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Met Ser
 755 760 765
 Arg Val Leu G u Asp Asp Pro G u Ala Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly
 770 775 780
 Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro G u Ala Ile Ala Tyr Arg Lys
 785 790 795 800

JPOXMLDCC01- seq1 . app

Phe Thr Ser Ala Ser₈₀₅ Asp Val Trp Ser Tyr₈₁₀ Gly Ile Val Met Trp₈₁₅ Glu

Val Met Ser Tyr₈₂₀ Gly Glu Arg Pro Tyr₈₂₅ Trp Asp Met Ser Asn₈₃₀ Glu Asp

Val Ile Lys₈₃₅ Ala Ile Glu Glu Gly₈₄₀ Tyr Arg Leu Pro Pro₈₄₅ Pro Met Asp

Cys Pro Ile Ala Leu His₈₅₅ Glu Leu Met Leu Asp Cys₈₆₀ Trp Glu Lys Glu

Arg₈₆₅ Ser Asp Arg Pro Lys₈₇₀ Phe Gly Glu Ile Val₈₇₅ Asn Met Leu Asp Lys₈₈₀

Leu Ile Arg Asn₈₈₅ Pro Asn Ser Leu Lys Arg₈₉₀ Thr Gly Thr Glu Ser₈₉₅ Ser

Arg Pro Asn Thr₉₀₀ Ala Leu Leu Asp Pro₉₀₅ Ser Ser Pro Glu Phe₉₁₀ Ser Ala

Val Val Ser₉₁₅ Val Gly Asp Trp Leu₉₂₀ Glu Ala Ile Lys Met₉₂₅ Asp Arg Tyr

Lys Asp₉₃₀ Asn Phe Thr Ala Ala₉₃₅ Gly Tyr Thr Thr Leu₉₄₀ Glu Ala Val Val

His₉₄₅ Val Asn Glu Glu Asp₉₅₀ Leu Ala Arg Ile Gly₉₅₅ Ile Thr Ala Ile Thr₉₆₀

His Glu Asn Lys Ile₉₆₅ Leu Ser Ser Val Glu₉₇₀ Ala Met Arg Thr Glu₉₇₅ Met

Glu Glu Met His₉₈₀ Gly Arg Met Val Pro₉₈₅ Val

<210> 5
 <211> 4349
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (445)..(3093)

<400> 5
 tttttgaatc ggttgtggcg gccgcggcga ggaatggcgg tatttgtgag aggagt cggc 60
 gt ttgaagag gtggaactcc tagggctttt ttgagagtga cggagtctac ctcttgttac 120
 ct agactgga gtgcagtggc acgatctcgg ct cactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa 180
 gcgattctcc tgcctcagcc tcctgagt ag ctgggattac aggtgcctgc caccaagccc 240
 agctaatttt tgtattttta gt agagatgg ggtttcattg tgttggccag gctggtctcg 300

aact cct gac ct cgt gat cc gcccgccttg gcct cccaaa gt gct aggat tacaagt gt g	360
agccaccgcg tccggccttt caaat ggtat ttttgatttt cctcttccag tccttaaaagc	420
agct gat tta gaagaataca aatc atg gct gaa aat agt gta tta aca tcc Met Ala Gu Asn Ser Val Leu Thr Ser 1 5	471
act act ggg agg act agc ttg gca gac tct tcc att ttt gat tct aaa Thr Thr Gly Arg Thr Ser Leu Ala Asp Ser Ser Ile Phe Asp Ser Lys 10 15 20 25	519
gtt act gag att tcc aag gaa aac tta ctt att gga tct act tca tat Val Thr Gu Ile Ser Lys Gu Asn Leu Leu Ile Gly Ser Thr Ser Tyr 30 35 40	567
gta gaa gag atg cct cag att gaa aca aga gtg ata ttg gtt caa gaa Val Gu Gu Met Pro Gn Ile Gu Thr Arg Val Ile Leu Val Gn Gu 45 50 55	615
gct gga aaa caa gaa gaa ctt ata aaa gcc tta aag gac att aaa gtg Ala Gly Lys Gn Gu Gu Leu Ile Lys Ala Leu Lys Asp Ile Lys Val 60 65 70	663
ggc ttt gta aag atg gag tca gtg gaa gaa ttt gaa ggt ttg gat tct Gly Phe Val Lys Met Gu Ser Val Gu Gu Phe Gu Gly Leu Asp Ser 75 80 85	711
ccg gaa ttt gaa aat gta ttt gta gtc acg gac ttt cag gat tct gtc Pro Gu Phe Gu Asn Val Phe Val Val Thr Asp Phe Gn Asp Ser Val 90 95 100 105	759
ttt aat gac ctg tac aag gct gat tgt aga gtt att gga cca cca gtt Phe Asn Asp Leu Tyr Lys Ala Asp Oys Arg Val Ile Gly Pro Pro Val 110 115 120	807
gta tta aat tgt tca caa aaa gga gag cct ttg cca ttt tca tgt cgc Val Leu Asn Cys Ser Gn Lys Gly Gu Pro Leu Pro Phe Ser Cys Arg 125 130 135	855
ccg ttg tat tgt aca agt atg atg aat cta gta cta tgc ttt act gga Pro Leu Tyr Cys Thr Ser Met Met Asn Leu Val Leu Cys Phe Thr Gly 140 145 150	903
ttt agg aaa aaa gaa gaa cta gtc agg ttg gtg aca ttg gtc cat cac Phe Arg Lys Lys Gu Gu Leu Val Arg Leu Val Thr Leu Val His His 155 160 165	951
atg ggt gga gtt att cga aaa gac ttt aat tca aaa gtt aca cat ttg Met Gly Gly Val Ile Arg Lys Asp Phe Asn Ser Lys Val Thr His Leu 170 175 180 185	999
gtg gca aat tgt aca caa gga gaa aaa ttc agg gtt gct gtg agt cta Val Ala Asn Cys Thr Gn Gly Gu Lys Phe Arg Val Ala Val Ser Leu 190 195 200	1047
ggt act cca att atg aag cca gaa tgg att tat aaa gct tgg gaa agg Gly Thr Pro Ile Met Lys Pro Gu Trp Ile Tyr Lys Ala Trp Gly Arg 205 210 215	1095
cgg aat gaa cag gat ttc tat gca gca gtt gat gac ttt aga aat gaa Arg Asn Gu Gn Asp Phe Tyr Ala Ala Val Asp Asp Phe Arg Asn Gu 220 225 230	1143
ttt aaa gtt cct cca ttt caa gat tgt att tta agt ttc ctg gga ttt Phe Lys Val Pro Pro Phe Gn Asp Cys Ile Leu Ser Phe Leu Gly Phe 235 240 245	1191

JPOXMLD0001- seq1 . app

t ca Ser 250	gat Asp	gaa G u	gag G u	aaa Lys	acc Thr 255	aat Asn	atg Met	gaa G u	gaa G u	atg Met 260	act Thr	gaa G u	atg Met	caa G n	gga G y 265	1239
ggg G y	aaa Lys	tat Tyr	tta Leu	ccg Pro 270	ctt Leu	gga G y	gat Asp	gaa G u	aga Arg 275	tgc Cys	act Thr	cac His	ctt Leu	gta Val 280	gtt Val	1287
gaa G u	gag G u	aat Asn	ata Ile 285	gta Val	aaa Lys	gat Asp	ctt Leu	ccc Pro 290	ttt Phe	gaa G u	cct Pro	tca Ser	aag Lys 295	aaa Lys	ctt Leu	1335
tat Tyr	gtt Val	gtc Val 300	aag Lys	caa G n	gag G u	tgg Trp	ttc Phe 305	tgg Trp	gga G y	agc Ser	att Ile	caa G n 310	atg Met	gat Asp	gcc Ala	1383
cga Arg 315	gct Ala	gga G y	gaa G u	act Thr	atg Met	tat Tyr 320	tta Leu	tat Tyr	gaa G u	aag Lys	gca Ala 325	aat Asn	act Thr	cct Pro	gag G u	1431
ctc Leu 330	aag Lys	aaa Lys	tca Ser	gtg Val	tca Ser 335	atg Met	ctt Leu	tct Ser	cta Leu	aat Asn 340	acc Thr	cct Pro	aac Asn	agc Ser	aat Asn 345	1479
cgc Arg	aaa Lys	cga Arg	cgt Arg 350	cgt Arg	tta Leu	aaa Lys	gaa G u	aca Thr	ctt Leu 355	gct Ala	cag G n	ctt Leu	tca Ser	aga Arg 360	gag G u	1527
aca Thr	gac Asp	gtg Val	tca Ser 365	cca Pro	ttt Phe	cca Pro	ccc Pro	cgt Arg 370	aag Lys	cgc Arg	cca Pro	tca Ser	gct Ala 375	gag G u	cat His	1575
tcc Ser	ctt Leu	tcc Ser 380	ata Ile	ggg G y	tca Ser	ctc Leu	cta Leu 385	gat Asp	atc Ile	tcc Ser	aac Asn	aca Thr 390	cca Pro	gag G u	tct Ser	1623
agc Ser	att Ile 395	aac Asn	tat Tyr	gga G y	gac Asp	acc Thr 400	cca Pro	aag Lys	tct Ser	tgt Cys	act Thr 405	aag Lys	tct Ser	tct Ser	aaa Lys	1671
agc Ser 410	tcc Ser	act Thr	cca Pro	gtt Val	cct Pro 415	tca Ser	aag Lys	cag G n	tca Ser	gca Ala 420	agg Arg	tgg Trp	caa G n	gtt Val	gca Ala 425	1719
aaa Lys	gag G u	ctt Leu	tat Tyr	caa G n 430	act Thr	gaa G u	agt Ser	aat Asn	tat Tyr 435	gtt Val	aat Asn	ata Ile	ttg Leu	gca Ala 440	aca Thr	1767
att Ile	att Ile	cag G n	tta Leu 445	ttt Phe	caa G n	gta Val	cca Pro	ttg Leu 450	gaa G u	gag G u	gaa G u	gga G y	caa G n 455	cgt Arg	ggg G y	1815
gga G y	cct Pro	atc Ile 460	ctt Leu	gca Ala	cca Pro	gag G u	gag G u 465	att Ile	aag Lys	act Thr	att Ile	ttt Phe 470	ggg G y	agc Ser	atc Ile	1863
cca Pro	gat Asp 475	atc Ile	ttt Phe	gat Asp	gta Val	cac His 480	act Thr	aag Lys	ata Ile	aag Lys	gat Asp 485	gat Asp	ctt Leu	gaa G u	gac Asp	1911
ctt Leu 490	ata Ile	gtt Val	aat Asn	tgg Trp	gat Asp 495	gag G u	agc Ser	aaa Lys	agc Ser	att Ile 500	ggg G y	gac Asp	att Ile	ttt Phe	ctg Leu 505	1959
aaa Lys	tat Tyr	tca Ser	aaa Lys	gat Asp 510	ttg Leu	gta Val	aaa Lys	acc Thr	tac Tyr 515	cct Pro	ccc Pro	ttt Phe	gta Val	aac Asn 520	ttc Phe	2007
ttt G u	gaa G u	atg G u	agc G u	aag G u	gaa G u	aca G u	att G u	att G u	aaa G u	tgt G u	gaa G u	aaa G u	cag G u	aaa G u	cca G u	2055

Phe	G u	Met	Ser	Lys	G u	Thr	I l e	I l e	Lys	Oys	G u	Lys	G n	Lys	Pro		
			525					530					535				
aga	t t t	cat	g c t	t t t	c t c	a a g	a t a	a a c	c a a	g c a	a a a	c c a	g a a	t g t	g g a	2103	
Arg	Phe	His	Ala	Phe	Leu	Lys	Ile	Asn	G n	Ala	Lys	Pro	G u	Oys	Gly		
		540					545					550					
c g g	c a g	a g c	c t t	g t t	g a a	c t t	c t t	a t c	c g a	c c a	g t a	c a g	a g g	t t a	c c c	2151	
Arg	G n	Ser	Leu	Val	G u	Leu	Leu	Ile	Arg	Pro	Val	G n	Arg	Leu	Pro		
	555					560					565						
a g t	g t t	g c a	t t a	c t t	t t a	a a t	g a t	c t t	a a g	a a g	c a t	a c a	g c t	g a t	g a a	2199	
Ser	Val	Ala	Leu	Leu	Leu	Asn	Asp	Leu	Lys	Lys	His	Thr	Ala	Asp	G u		
570					575					580					585		
a a t	c c a	g a c	a a a	a g c	a c t	t t a	g a a	a a a	g c t	a t t	g g a	t c a	c t g	a a g	g a a	2247	
Asn	Pro	Asp	Lys	Ser	Thr	Leu	G u	Lys	Ala	Ile	G y	Ser	Leu	Lys	G u		
				590					595					600			
g t a	a t g	a c g	c a t	a t t	a a t	g a g	g a t	a a g	a g a	a a a	a c a	g a a	g c t	c a a	a a g	2295	
Val	Met	Thr	His	Ile	Asn	G u	Asp	Lys	Arg	Lys	Thr	G u	Ala	G n	Lys		
			605					610					615				
c a a	a t t	t t t	g a t	g t t	g t t	t a t	g a a	g t a	g a t	g g a	t g c	c c a	g c t	a a t	c t t	2343	
G n	Ile	Phe	Asp	Val	Val	Tyr	G u	Val	Asp	G y	Oys	Pro	Ala	Asn	Leu		
		620					625					630					
t t a	t c t	t c t	c a c	c g a	a g c	t t a	g t a	c a g	c g g	g t t	g a a	a c a	a t t	t c t	c t a	2391	
Leu	Ser	Ser	His	Arg	Ser	Leu	Val	G n	Arg	Val	G u	Thr	Ile	Ser	Leu		
	635					640					645						
g g t	g a g	c a c	c c c	t g t	g a c	a g a	g g a	g a a	c a a	g t a	a c t	c t c	t t c	c t c	t t c	2439	
Gly	G u	His	Pro	Oys	Asp	Arg	G y	G u	G n	Val	Thr	Leu	Phe	Leu	Phe		
650				655						660					665		
a a t	g a t	t g c	c t a	g a g	a t a	g c a	a g a	a a a	c g g	c a c	a a g	g t t	a t t	g g c	a c t	2487	
Asn	Asp	Oys	Leu	G u	Ile	Ala	Arg	Lys	Arg	His	Lys	Val	Ile	Gly	Thr		
				670					675					680			
t t t	a g g	a g t	c c t	c a t	g g c	c a a	a c c	c g a	c c c	c c a	g c t	t c t	c t t	a a g	c a t	2535	
Phe	Arg	Ser	Pro	His	G y	G n	Thr	Arg	Pro	Pro	Ala	Ser	Leu	Lys	His		
			685					690					695				
a t t	c a c	c t a	a t g	c c t	c t t	t c t	c a g	a t t	a a g	a a g	g t a	t t g	g a c	a t a	a g a	2583	
Ile	His	Leu	Met	Pro	Leu	Ser	G n	Ile	Lys	Lys	Val	Leu	Asp	Ile	Arg		
		700					705					710					
g a g	a c a	g a a	g a t	t g c	c a t	a a t	g c t	t t t	g c c	t t g	c t t	g t g	a g g	c c a	c c a	2631	
G u	Thr	G u	Asp	Oys	His	Asn	Ala	Phe	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Pro	Pro		
	715					720					725						
a c a	g a g	c a g	g c a	a a t	g t g	c t a	c t c	a g t	t t c	c a g	a t g	a c a	t c a	g a t	g a a	2679	
Thr	G u	G n	Ala	Asn	Val	Leu	Leu	Ser	Phe	G n	Met	Thr	Ser	Asp	G u		
					735					740					745		
c t t	c c a	a a a	g a a	a a c	t g g	c t a	a a g	a t g	c t g	t g t	c g a	c a t	g t a	g c t	a a c	2727	
Leu	Pro	Lys	G u	Asn	Trp	Leu	Lys	Met	Leu	Oys	Arg	His	Val	Ala	Asn		
				750					755					760			
a c c	a t t	t g t	a a a	g c a	g a t	g c t	g a g	a a t	c t t	a t t	t a t	a c t	g c t	g a t	c c a	2775	
Thr	Ile	Oys	Lys	Ala	Asp	Ala	G u	Asn	Leu	Ile	Tyr	Thr	Ala	Asp	Pro		
			765					770					775				
g a a	t c c	t t t	g a a	g t a	a a t	a c a	a a a	g a t	a t g	g a c	a g t	a c a	t t g	a g t	a g a	2823	
G u	Ser	Phe	G u	Val	Asn	Thr	Lys	Asp	Met	Asp	Ser	Thr	Leu	Ser	Arg		
		780					785					790					
g c a	t c a	a g a	g c a	a t a	a a a	a a g	a c t	t c a	a a a	a a g	g t t	a c a	a g a	g c a	t t c	2871	
Ala	Ser	Arg	Ala	Ile	Lys	Lys	Thr	Ser	Lys	Lys	Val	Thr	Arg	Ala	Phe		

<400> 6

Met 1 Ala 2 Glu 3 Asn 4 Ser 5 Val 6 Leu 7 Thr 8 Ser 9 Thr 10 Thr 11 Gly 12 Arg 13 Thr 14 Ser 15 Leu
Ala 16 Asp 17 Ser 18 Ser 19 Ile 20 Phe 21 Asp 22 Ser 23 Lys 24 Val 25 Thr 26 Glu 27 Ile 28 Ser 29 Lys 30 Glu
Asn 31 Leu 32 Leu 33 Ile 34 Gly 35 Ser 36 Thr 37 Ser 38 Tyr 39 Val 40 Glu 41 Glu 42 Met 43 Pro 44 Gln 45 Ile
Glu 46 Thr 47 Arg 48 Val 49 Ile 50 Leu 51 Val 52 Gln 53 Glu 54 Ala 55 Gly 56 Lys 57 Gln 58 Glu 59 Glu 60 Leu
Ile 61 Lys 62 Ala 63 Leu 64 Lys 65 Asp 66 Ile 67 Lys 68 Val 69 Gly 70 Phe 71 Val 72 Lys 73 Met 74 Glu 75 Ser 76
Val 77 Glu 78 Glu 79 Phe 80 Glu 81 Gly 82 Leu 83 Asp 84 Ser 85 Pro 86 Glu 87 Phe 88 Glu 89 Asn 90 Val 91 Phe 92
Val 93 Val 94 Thr 95 Asp 96 Phe 97 Gln 98 Asp 99 Ser 100 Val 101 Phe 102 Asn 103 Asp 104 Leu 105 Tyr 106 Lys 107 Ala
Asp 108 Cys 109 Arg 110 Val 111 Ile 112 Gly 113 Pro 114 Pro 115 Val 116 Val 117 Leu 118 Asn 119 Cys 120 Ser 121 Gln 122 Lys
Gly 123 Glu 124 Pro 125 Leu 126 Pro 127 Phe 128 Ser 129 Cys 130 Arg 131 Pro 132 Leu 133 Tyr 134 Cys 135 Thr 136 Ser 137 Met
Met 138 Asn 139 Leu 140 Val 141 Leu 142 Cys 143 Phe 144 Thr 145 Gly 146 Phe 147 Arg 148 Lys 149 Lys 150 Glu 151 Glu 152 Leu 153
Val 154 Arg 155 Leu 156 Val 157 Thr 158 Leu 159 Val 160 His 161 His 162 Met 163 Gly 164 Gly 165 Val 166 Ile 167 Arg 168 Lys
Asp 169 Phe 170 Asn 171 Ser 172 Lys 173 Val 174 Thr 175 His 176 Leu 177 Val 178 Ala 179 Asn 180 Cys 181 Thr 182 Gln 183 Gly
Glu 184 Lys 185 Phe 186 Arg 187 Val 188 Ala 189 Val 190 Ser 191 Leu 192 Gly 193 Thr 194 Pro 195 Ile 196 Met 197 Lys 198 Pro
Glu 199 Trp 200 Ile 201 Tyr 202 Lys 203 Ala 204 Trp 205 Glu 206 Arg 207 Arg 208 Asn 209 Glu 210 Gln 211 Asp 212 Phe 213 Tyr
Ala 214 Ala 215 Val 216 Asp 217 Asp 218 Phe 219 Arg 220 Asn 221 Glu 222 Phe 223 Lys 224 Val 225 Pro 226 Pro 227 Phe 228 Gln 229
Asp 230 Cys 231 Ile 232 Leu 233 Ser 234 Phe 235 Leu 236 Gly 237 Phe 238 Ser 239 Asp 240 Glu 241 Glu 242 Lys 243 Thr 244 Asn 245
Met 246 Glu 247 Glu 248 Met 249 Thr 250 Glu 251 Met 252 Gln 253 Gly 254 Gly 255 Lys 256 Tyr 257 Leu 258 Pro 259 Leu 260 Gly 261

Asp Glu Arg Cys Thr His Leu Val Val Glu Glu Asn Ile Val Lys Asp
 275 280 285
 Leu Pro Phe Glu Pro Ser Lys Lys Leu Tyr Val Val Lys Gln Glu Trp
 290 295 300
 Phe Trp Gly Ser Ile Gln Met Asp Ala Arg Ala Gly Glu Thr Met Tyr
 305 310 315 320
 Leu Tyr Glu Lys Ala Asn Thr Pro Glu Leu Lys Lys Ser Val Ser Met
 325 330 335
 Leu Ser Leu Asn Thr Pro Asn Ser Asn Arg Lys Arg Arg Arg Leu Lys
 340 345 350
 Glu Thr Leu Ala Gln Leu Ser Arg Glu Thr Asp Val Ser Pro Phe Pro
 355 360 365
 Pro Arg Lys Arg Pro Ser Ala Glu His Ser Leu Ser Ile Gly Ser Leu
 370 375 380
 Leu Asp Ile Ser Asn Thr Pro Glu Ser Ser Ile Asn Tyr Gly Asp Thr
 385 390 395 400
 Pro Lys Ser Cys Thr Lys Ser Ser Lys Ser Thr Pro Val Pro Ser
 405 410 415
 Lys Gln Ser Ala Arg Trp Gln Val Ala Lys Glu Leu Tyr Gln Thr Glu
 420 425 430
 Ser Asn Tyr Val Asn Ile Leu Ala Thr Ile Ile Gln Leu Phe Gln Val
 435 440 445
 Pro Leu Glu Glu Glu Gly Gln Arg Gly Gly Pro Ile Leu Ala Pro Glu
 450 455 460
 Glu Ile Lys Thr Ile Phe Gly Ser Ile Pro Asp Ile Phe Asp Val His
 465 470 475 480
 Thr Lys Ile Lys Asp Asp Leu Glu Asp Leu Ile Val Asn Trp Asp Glu
 485 490 495
 Ser Lys Ser Ile Gly Asp Ile Phe Leu Lys Tyr Ser Lys Asp Leu Val
 500 505 510
 Lys Thr Tyr Pro Pro Phe Val Asn Phe Phe Glu Met Ser Lys Glu Thr
 515 520 525
 Ile Ile Lys Cys Glu Lys Gln Lys Pro Arg Phe His Ala Phe Leu Lys
 530 535 540

JPOXMLDCC01- seq1 . app

Ile Asn Gln Ala Lys Pro Glu Cys Gly Arg Gln Ser Leu Val Glu Leu
 545 550 555 560
 Leu Ile Arg Pro Val Gln Arg Leu Pro Ser Val Ala Leu Leu Leu Asn
 565 570 575
 Asp Leu Lys Lys His Thr Ala Asp Glu Asn Pro Asp Lys Ser Thr Leu
 580 585 590
 Glu Lys Ala Ile Gly Ser Leu Lys Glu Val Met Thr His Ile Asn Glu
 595 600 605
 Asp Lys Arg Lys Thr Glu Ala Gln Lys Gln Ile Phe Asp Val Val Tyr
 610 615 620
 Glu Val Asp Gly Cys Pro Ala Asn Leu Leu Ser Ser His Arg Ser Leu
 625 630 635
 Val Gln Arg Val Glu Thr Ile Ser Leu Gly Glu His Pro Cys Asp Arg
 645 650 655
 Gly Glu Gln Val Thr Leu Phe Leu Phe Asn Asp Cys Leu Glu Ile Ala
 660 665 670
 Arg Lys Arg His Lys Val Ile Gly Thr Phe Arg Ser Pro His Gly Gln
 675 680 685
 Thr Arg Pro Pro Ala Ser Leu Lys His Ile His Leu Met Pro Leu Ser
 690 695 700
 Gln Ile Lys Lys Val Leu Asp Ile Arg Glu Thr Glu Asp Cys His Asn
 705 710 715 720
 Ala Phe Ala Leu Leu Val Arg Pro Pro Thr Glu Gln Ala Asn Val Leu
 725 730 735
 Leu Ser Phe Gln Met Thr Ser Asp Glu Leu Pro Lys Glu Asn Trp Leu
 740 745 750
 Lys Met Leu Cys Arg His Val Ala Asn Thr Ile Cys Lys Ala Asp Ala
 755 760 765
 Glu Asn Leu Ile Tyr Thr Ala Asp Pro Glu Ser Phe Glu Val Asn Thr
 770 775 780
 Lys Asp Met Asp Ser Thr Leu Ser Arg Ala Ser Arg Ala Ile Lys Lys
 785 790 795 800
 Thr Ser Lys Lys Val Thr Arg Ala Phe Ser Phe Ser Lys Thr Pro Lys
 805 810 815

Arg Ala Leu Arg Arg Ala Leu Met Thr Ser His Gly Ser Val Glu Gly
820 825 830

Arg Ser Pro Ser Ser Asn Asp Lys His Val Met Ser Arg Leu Ser Ser
835 840 845

Thr Ser Ser Leu Ala Gly Ile Pro Ser Pro Ser Leu Val Ser Leu Pro
850 855 860

Ser Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr Leu Ser Arg Ser Thr Thr His
865 870 875 880

Leu Ile

<210> 7
<211> 1372
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (206)..(397)

<400> 7
gcacgagggc gcttttgtct ccggtgagtt ttgtggcggg aagcttctgc gctggtgctt 60
agtaaccgac ttctctccgg actcctgcac gacctgctcc tacagccggc gatccactcc 120
cggctgttcc cccggagggt ccagaggcct ttcagaagga gaaggcagct ctgtttctct 180
gcagaggagt agggtccttt cagcc atg aag cat gtg ttg aac ctg tac ctg 232
Met Lys His Val Leu Asn Leu Tyr Leu
1 5
tta ggt gtg gta ctg acc cta ctg tcc atc ttc gtt aga gtg atg gag 280
Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu
10 15 20 25
tcc cta gaa ggc tta cta gag agc cca tgc cct ggg acc tcc tgg acc 328
Ser Leu Gu Gly Leu Leu Gu Ser Pro Ser Pro Gly Thr Ser Trp Thr
30 35 40
acc aga agc caa cta gcc aac aca gag ccc acc aag ggc ctt cca gac 376
Thr Arg Ser Gn Leu Ala Asn Thr Gu Pro Thr Lys Gly Leu Pro Asp
45 50 55
cat cca tcc aga agc atg tga taagacctcc ttccatactg gccatatttt 427
His Pro Ser Arg Ser Met
60
ggaacactga cctagacatg tccagatggg agtcccattc ctacgagaca agctgagcac 487
cgttgttaacc agagaactat tactaggcct tgaagaacct gtctaactgg atgctcattg 547
cctgggcaag gcctgtttag gccggttgcg gtggctcatg cctgtaatcc tagcactttg 607
ggaggctgag gtgggtggat cacctgaggt caggagttcg agaccagcct cgccaacatg 667
gcgaaacccc atctctacta aaaatacaaa agttagctgg gtgtggtggc agaggcctgt 727
aatcccagtt ccttgggagg ctgaggcggg agaattgctt gaaccggggg acggaggttg 787

```

cagt gaaccg agat cgcact gct gt accca gcct gggcca cagt gcaaga ct ccat ct ca      847
aaaaaaaaa gaaaagaaaa agcct gt t t a at gcacaggt gt gagt ggat t gct t at ggc      907
t at gagat ag gt t gat ct cg ccct t acccc ggggt ct ggt gt at gct gt g ct t t cct cag      967
cagt at ggct ct gacat ct c t t agat gt cc caact t cagc t gt t gggaga t ggt gat at t      1027
t t caaccct a ct t cct aaac at ct gt ct gg ggt t cct t t a gt ct t gaat g t ct t at gct c      1087
aat t at t t gg t gt t gagcct ct ct t ccaca agagct cct c cat gt t t gga t agcagt t ga      1147
agaggt t gt g t ggggt gggct gt t gggagt g aggat ggagt gt t cagt gcc cat t t ct cat      1207
t t t acat t t t aaagt cgt t c ct ccaacat a gt gt gt at t g gt ct gaaggg ggt ggt ggga      1267
t gccaaagcc t gct caagt t at ggacat t g t ggccacat gt ggct t aaa t gat t t t t c      1327
t aact aat aa agt ggaat at at at t t caaa aaaaaaaaaa aaaaa      1372

```

```

<210> 8
<211> 63
<212> PRT
<213> Homo sapi ens

```

```
<400> 8
```

```

Met Lys His Val Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu
1      5      10      15

```

```

Leu Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu Glu
20      25      30

```

```

Ser Pro Ser Pro Gly Thr Ser Trp Thr Thr Arg Ser Glu Leu Ala Asn
35      40      45

```

```

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

```

```

<210> 9
<211> 3516
<212> DNA
<213> Homo sapi ens

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (767) .. (1990)

```

```

<400> 9
ggat cct gga gacaact t t g ccgt gt gacg cgccgggagg act gcagggc ccgcgggcca      60
gggct cggcg ccgcct gt ga gcgggcccgc gcggccggct ct cccgggca ccaagct t gc      120
t ccgcgccac t gcccgccgg cccgcggcga ggacgacct g cccgt ct ccg ccgcccggcg      180
ccct t cct gg cgcgaggcag t gaggggcgag gcgct caggt gcgagcgcg ggccccgccg      240
cagcgcccgc cgcagcgccg cgccaagccg cgcccggct c cgct ccgggg ggct ccagcg      300
cct t cgct t c cgt ct cagcc aagt t gcgt g gaccgct ct t t cgccacct t cccagccg      360
ccggccgaac cgccgct ccc act gacgct g ct t t cgct t c acccgaaccg gggct gcggg      420

```

gcccccgacg cggaagggat ggggagaagg ctgcagatgc cgaggcgccc cgagacgccc	480
gtgcggcagt gacccgcgac ctccgccccg cccggcgcgcc ccctcgggcc cccggggccc	540
tccggcggccc ttccctgccg cgcgggaacc cccgaggccc ggccgggccc ctccccctgc	600
gagccggcgcg cagccctccc ggccgggccc cgggcccggagg cccgggcccgg cgcgggcccgcg	660
ggcggggggcg gggcggggcg gcgcgcccgg agcccggagc ccggccctgc gctcggctcg	720
actcggctcg cctcgcggcg ggcccccctcg tccccagcgg cgcacc atg gac ggg Met Asp Gly 1	775
ctg ccc ggt cgg gcg ctg ggg gcc gcc tgc ctt ctg ctg ctg gcg gcc Leu Pro Gly Arg Ala Leu Gly Ala Ala Oys Leu Leu Leu Ala Ala	823
5 10 15	
ggc tgg ctg ggg cct gag gcc tgg ggc tca ccc acg ccc ccg ccg acg Gly Trp Leu Gly Pro Gu Ala Trp Gly Ser Pro Thr Pro Pro Thr 20 25 30 35	871
cct gcc gcg ccg ccg cca ccc ccg cca ccc gga gcc ccg ggt ggc tgc Pro Ala Ala Pro Pro Pro Pro Pro Gly Ala Pro Gly Gly Ser 40 45 50	919
cag gac acc tgt acg tgc tgc ggc ggc ttc cgg ccg cca gag gag ctg Gln Asp Thr Cys Thr Ser Cys Gly Gly Phe Arg Arg Pro Gu Gu Leu 55 60 65	967
ggc cga gtg gac ggc gac ttc ctg gag gcg gtg aag ccg cac atc ttg Gly Arg Val Asp Gly Asp Phe Leu Gu Ala Val Lys Arg His Ile Leu 70 75 80	1015
agc cgc ctg cag atg ccg ggc ccg ccc aac atc acg cac gcc gtg cct Ser Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile Thr His Ala Val Pro 85 90 95	1063
aag gcc gcc atg gtg acg gcc ctg cgc aag ctg cac gcg ggc aag gtg Lys Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu His Ala Gly Lys Val 100 105 110 115	1111
cgc gag gac ggc cgc gtg gag atc ccg cac ctg gac ggc cac gcc agc Arg Gu Asp Gly Arg Val Gu Ile Pro His Leu Asp Gly His Ala Ser 120 125 130	1159
ccg ggc gcc gac ggc cag gag cgc gtt tcc gaa atc atc agc ttc gcc Pro Gly Ala Asp Gly Gln Gu Arg Val Ser Gu Ile Ile Ser Phe Ala 135 140 145	1207
gag aca gat ggc ctg gcc tcc tcc ccg gtg cgc cta tac ttc ttc atc Gu Thr Asp Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu Tyr Phe Phe Ile 150 155 160	1255
tcc aac gaa ggc aac cag aac ctg ttt gtg gtg cag gcc agc ctg tgg Ser Asn Gu Gly Asn Gln Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp 165 170 175	1303
ctt tac ctg aaa ctg ctg ccc tac gtg ctg gag aag ggc agc ccg ccg Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val Leu Gu Lys Gly Ser Arg Arg 180 185 190 195	1351
aag gtg ccg gtg aaa gtg tac ttc cag gag cag gcc cac ggt gac agg Lys Val Arg Val Lys Val Tyr Phe Gln Gu Gln Gly His Gly Asp Arg 200 205 210	1399
tgg aac atg gtg gag aag agg gtg gac ctg aag cgc agc ggc tgg cat Trp Asn Met Val Gu Lys Arg Val Asp Leu Lys Arg Ser Gly Trp His 215 220 225	1447

JPOXMLDCC01- seq1 . app

acc ttc cca ctg acg gag gcc atc cag gcc ttg ttt gag cgg ggc gag Thr Phe Pro Leu Thr Gu Ala lle Gn Ala Leu Phe Gu Arg Gly Gu	1495
230 235 240	
cgg cga ctg aac cta gac gtg cag tgt gac agc tgc cag gag ctg gcc Arg Arg Leu Asn Leu Asp Val Gn Oys Asp Ser Cys Gn Gu Leu Ala	1543
245 250 255	
gtg gtg ccg gtg ttc gtg gac cca ggc gaa gag tgc cac cga ccc ttt Val Val Pro Val Phe Val Asp Pro Gly Gu Gu Ser His Arg Pro Phe	1591
260 265 270 275	
gtg gtg gtg cag gct cgg ctg ggc gac agc agg cac cgc att cgc aag Val Val Val Gn Ala Arg Leu Gly Asp Ser Arg His Arg lle Arg Lys	1639
280 285 290	
cga ggc ctg gag tgc gat ggc cgg acc aac ctg tgt tgc agg caa cag Arg Gly Leu Gu Cys Asp Gly Arg Thr Asn Leu Cys Cys Arg Gn Gn	1687
295 300 305	
ttc ttc att gac ttc cgc ctg atc ggc tgg aac gac tgg atc ata gca Phe Phe lle Asp Phe Arg Leu lle Gly Trp Asn Asp Trp lle lle Ala	1735
310 315 320	
ccc acc ggc tac tac ggc aac tac tgt gag ggc agc tgc cca gcc tac Pro Thr Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Oys Gu Gly Ser Cys Pro Ala Tyr	1783
325 330 335	
ctg gca ggg gtg ccc ggc tct gcc tcc tcc ttc cac acg gct gtg gtg Leu Ala Gly Val Pro Gly Ser Ala Ser Ser Phe His Thr Ala Val Val	1831
340 345 350 355	
aac cag tac cgc atg cgg ggt ctg aac ccc ggc acg gtg aac tcc tgc Asn Gn Tyr Arg Met Arg Gly Leu Asn Pro Gly Thr Val Asn Ser Oys	1879
360 365 370	
tgc att ccc acc aag ctg agc acc atg tcc atg ctg tac ttc gat gat Cys lle Pro Thr Lys Leu Ser Thr Met Ser Met Leu Tyr Phe Asp Asp	1927
375 380 385	
gag tac aac atc gtg aag cgg gac gtg ccc aac atg att gtg gag gag Gu Tyr Asn lle Val Lys Arg Asp Val Pro Asn Met lle Val Gu Gu	1975
390 395 400	
tgc ggc tgc gcc tga cagt gcaagg caggggcacg gt ggt ggggc acggagggca Cys Gly Cys Ala	2030
405	
gt cccgggtg ggcttcttcc agccccccgc gggaacgggg tacacggt gg gct gagt aca	2090
gt cat t ct gt tgggct gt gg agat agt gcc aggggt gcggc ct gagat att ttt ct acagc	2150
tt cat agagc aaccagt caa aaccagagcg agaaccct ca act gacat ga aat act t t aa	2210
aat gcacacg tagccacgca cagccagacg cat cct gccca cccacacagc agcct ccagg	2270
at accagcaa at ggat gcgg tgacaaat gg cagct tagct acaaat gcct gt cagt cgga	2330
gagaat gggg tgagcagcca ccat t ccacc agct ggcccc gccacgt ct c gaagt t gcgc	2390
ct t cccgagc acacat aaaa gcacaaagac agagacgcag agagagagag agagccacgg	2450
agaggaaaag cagat gcagg ggt ggggagc gcagct cggc ggaggct gcg t gt gccccgt	2510
ggct ttt acc aggcct gct c tgcct ggct c gat gt ct gct tct t cccagc ct gggat cct	2570
t cgt gct t ca aggcct gggg agcct gt cct tccat gccct t gt cgaggga aagagaccca	2630

gaaaggacac aacccgtcag agacctggga gcagggggcaa tgaccgtttg actgtttgtg 2690
 gcttgggcct ctgacatgac ttatgtgtgt gtgtgttttt ggggtgggga gggagggaga 2750
 gaagaggggg ct aaatttga tgctttaact gatctccaac agttgacagg tcatccttgc 2810
 cagttgtata actgaaaaag gacttttcta ccaggtatga ccttttaagt gaaaatctga 2870
 attgttctaa atggaaagaa aaaaagtgc aatctgtgcc cttcattggg gacattcctc 2930
 taggactggg ttggggacgg gtgggaatga cccctaggca aggggatgag accgcaggag 2990
 gaaatggcgg ggaggtggca ttcttgaact gctgaggatg ggggggtgtcc cctcagcgga 3050
 ggccaaggga ggggagcagc ctagtgggtc ttggagagat ggggaaggct tt cagctgat 3110
 ttgcagaagt tgcccatgtg ggcccaacca tcagggctgg ccgtggacgt ggcccctgcc 3170
 cactcacctg cccgcctgcc cgcccgcccg catagcactt gcagacctgc ctgaacgcac 3230
 atgacatagc acttgccgat ctgctgtgtc ccagaagtgg cccttggccg agcgccgaac 3290
 tcgctcgccc tctagatgtc caagtgccac gtgaactatg caatttaaag ggttgaccca 3350
 cactagacga aactggactc gtacgactct ttttatattt tttatacttg aaatgaaatc 3410
 ctttgcttct tttttaagcg aatgattgct tttaatgttt gcactgattt agttgcatga 3470
 ttagtcagaa actgccattt gaaaaaaaaag ttatttttat agcagc 3516

<210> 10
 <211> 407
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10

Met Asp Gly Leu Pro Gly Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Gly Trp Leu Gly Pro Gu Ala Trp Gly Ser Pro Thr Pro
20 25 30

Pro Pro Thr Pro Ala Ala Pro Pro Pro Pro Pro Gly Ala Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Gln Asp Thr Cys Thr Ser Cys Gly Gly Phe Arg Arg Pro
50 55 60

Glu Glu Leu Gly Arg Val Asp Gly Asp Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg
65 70 75 80

His Ile Leu Ser Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile Thr His
85 90 95

Ala Val Pro Lys Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu His Ala
100 105 110

Gly Lys Val Arg Glu Asp Gly Arg Val Glu Ile Pro His Leu Asp Gly
115 120 125

JPOXMLDCC01- seq1 . app

His Ala Ser Pro Gly Ala Asp Gly Gln Gu Arg Val Ser Gu Ile Ile
 130 135 140
 Ser Phe Ala Gu Thr Asp Gly Leu Ala Ser Ser Arg Val Arg Leu Tyr
 145 150 155 160
 Phe Phe Ile Ser Asn Gu Gly Asn Gln Asn Leu Phe Val Val Gln Ala
 165 170 175
 Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val Leu Gu Lys Gly
 180 185 190
 Ser Arg Arg Lys Val Arg Val Lys Val Tyr Phe Gln Gu Gln Gly His
 195 200 205
 Gly Asp Arg Trp Asn Met Val Gu Lys Arg Val Asp Leu Lys Arg Ser
 210 215 220
 Gly Trp His Thr Phe Pro Leu Thr Gu Ala Ile Gln Ala Leu Phe Gu
 225 230 235 240
 Arg Gly Gu Arg Arg Leu Asn Leu Asp Val Gln Cys Asp Ser Cys Gln
 245 250 255
 Gu Leu Ala Val Val Pro Val Phe Val Asp Pro Gly Gu Gu Ser His
 260 265 270
 Arg Pro Phe Val Val Val Gln Ala Arg Leu Gly Asp Ser Arg His Arg
 275 280 285
 Ile Arg Lys Arg Gly Leu Gu Cys Asp Gly Arg Thr Asn Leu Cys Cys
 290 295 300
 Arg Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu Ile Gly Trp Asn Asp Trp
 305 310 315 320
 Ile Ile Ala Pro Thr Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Gu Gly Ser Cys
 325 330 335
 Pro Ala Tyr Leu Ala Gly Val Pro Gly Ser Ala Ser Ser Phe His Thr
 340 345 350
 Ala Val Val Asn Gln Tyr Arg Met Arg Gly Leu Asn Pro Gly Thr Val
 355 360 365
 Asn Ser Cys Cys Ile Pro Thr Lys Leu Ser Thr Met Ser Met Leu Tyr
 370 375 380
 Phe Asp Asp Gu Tyr Asn Ile Val Lys Arg Asp Val Pro Asn Met Ile
 385 390 395 400

Val G u G u Oys G y Oys Al a
405

<210> 11
<211> 2972
<212> DNA
<213> Homo sapi ens

<220>
<221> CDS
<222> (28) .. (2700)

<400> 11
t c t t c g g a c c t a g g c t g c c c t g c c g t c a t g t c g c a a g g g a t c c t t t c t c c g c c a 54
Met Ser G n G y I l e Leu Ser Pro Pro
1 5

g c g g g c t t g c t g t c c g a t g a c g a t g t c g t a g t t t c t c c c a t g t t t g a g 102
Al a G y Leu Leu Ser Asp Asp Asp Val Val Val Ser Pro Met Phe G u
10 15 20 25

t c c a c a g c t g c a g a t t t g g g t c t g t g g t a c g c a a g a a c c t g c t a t c a 150
Ser Thr Al a Al a Asp Leu G y Ser Val Val Arg Lys Asn Leu Leu Ser
30 35 40

g a c t g c t c t g t c g t c t c t a c c t c c c t a g a g g a c a a g c a g c a g g t t c c a 198
Asp Oys Ser Val Val Ser Thr Ser Leu G u Asp Lys G n G n Val Pro
45 50 55

t c t g a g g a c a g t a t g g a g a a g g t g a a a g t a t a c t t g a g g g t t a g g c c c 246
Ser G u Asp Ser Met G u Lys Val Lys Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro
60 65 70

t t g t t a c c t t c a g a g t t g g a a c g a c a g g a a g a t c a g g g t g t g t c c g t 294
Leu Leu Pro Ser G u Leu G u Arg G n G u Asp G n G y Oys Val Arg
75 80 85

a t t g a g a a t g t g g a g a c c c t t g t t c t a c a a g c a c c c a a g g a c t c g t t t 342
I l e G u Asn Val G u Thr 95 Leu Val Leu G n Al a Pro Lys Asp Ser Phe
90 100 105

g c c c t g a a g a g c a a t g a a c g g g g g a a t t g g c c a a g c c a c a c a g g t t c 390
Al a Leu Lys Ser Asn G u Arg G y I l e G y G n Al a Thr H i s Arg Phe
110 115 120

a c c t t t t c c c a g a t c t t t g g g c c a g a a g t g g g a c a g g c a t c c t t c t t c 438
Thr Phe Ser G n I l e Phe G y Pro G u Val G y G n Al a Ser Phe Phe
125 130 135

a a c c t a a c t g t g a a g g a g a t g t a a a g g a t g t a c t c a a a g g g c a g a a c 486
Asn Leu Thr Val Lys G u Met Val Lys Asp Val Leu Lys G y G n Asn
140 145 150

t g g c t c a t c t a t a c a t a t g g a g t c a c t a a c t c a g g g a a a a c c a c a c g 534
Trp Leu I l e Tyr Thr Tyr G y Val Thr Asn Ser G y Lys Thr H i s Thr
155 160 165

a t t c a a g g t a c c a t c a a g g a t g g a g g g a t t c t c c c c g g t c c c t g g c g 582
I l e G n G y Thr I l e Lys Asp G y G y I l e Leu Pro Arg Ser Leu Al a
170 175 180 185

c t g a t c t t c a a t a g c c t c c a a g g c c a a c t t c a t c c a a c a c c t g a t c t g 630
Leu I l e Phe Asn Ser Leu G n G y G n Leu H i s Pro Thr Pro Asp Leu
190 195 200

a a g c c c t t g c t c t c c a a t g a g g t a a t c t g g c t a g a c a g c a a g c a g a t c 678
Lys Pro Leu Leu Ser Asn G u Val I l e Trp Leu Asp Ser Lys G n I l e

205				210				215								
cga Arg	cag Gln	gag Glu 220	gaa Glu	atg Met	aag Lys	aag Lys	ctg Leu 225	tcc Ser	ctg Leu	cta Leu	aat Asn	gga Gly 230	ggc Gly	ctc Leu	caa Gln	726
gag Glu	gag Glu 235	gag Glu	ctg Leu	tcc Ser	act Thr	tcc Ser 240	tig Leu	aag Lys	agg Arg	agt Ser	gtc Val 245	tac Tyr	atc Ile	gaa Glu	agt Ser	774
cgg Arg 250	ata Ile	ggt Gly	acc Thr	agc Ser	acc Thr 255	agc Ser	ttc Phe	gac Asp	agt Ser	ggc Gly 260	att Ile	gct Ala	ggg Gly	ctc Leu	tct Ser 265	822
tct Ser	atc Ile	agt Ser	cag Gln	tgt Cys 270	acc Thr	agc Ser	agt Ser	agc Ser	cag Gln 275	ctg Leu	gat Asp	gaa Glu	aca Thr	agt Ser 280	cat His	870
cga Arg	tgg Trp	gca Ala	cag Gln 285	cca Pro	gac Asp	act Thr	gcc Ala	cca Pro 290	cta Leu	cct Pro	gtc Val	ccg Pro	gca Ala 295	aac Asn	att Ile	918
cgc Arg	ttc Phe	tcc Ser 300	atc Ile	tgg Trp	atc Ile	tca Ser	ttc Phe 305	ttt Phe	gag Glu	atc Ile	tac Tyr	aac Asn 310	gaa Glu	ctg Leu	ctt Leu	966
tat Tyr	gac Asp 315	cta Leu	tta Leu	gaa Glu	ccg Pro	cct Pro 320	agc Ser	caa Gln	cag Gln	cgc Arg	aag Lys 325	agg Arg	cag Gln	act Thr	tig Leu	1014
cgg Arg 330	cta Leu	tgc Cys	gag Glu	gat Asp	caa Gln 335	aat Asn	ggc Gly	aat Asn	ccc Pro	tat Tyr 340	gtg Val	aaa Lys	gat Asp	ctc Leu	aac Asn 345	1062
tgg Trp	att Ile	cat His	gtg Val	caa Gln 350	gat Asp	gct Ala	gag Glu	gag Glu	gcc Ala 355	tgg Trp	aag Lys	ctc Leu	cta Leu	aaa Lys 360	gtg Val	1110
ggt Gly	cgt Arg	aag Lys	aac Asn 365	cag Gln	agc Ser	ttt Phe	gcc Ala	agc Ser 370	acc Thr	cac His	ctc Leu	aac Asn	cag Gln 375	aac Asn	tcc Ser	1158
agc Ser	cgc Arg	agt Ser 380	cac His	agc Ser	atc Ile	ttc Phe	tca Ser 385	atc Ile	agg Arg	atc Ile	cta Leu	cac His 390	ctt Leu	cag Gln	ggg Gly	1206
gaa Glu	gga Gly 395	gat Asp	ata Ile	gtc Val	ccc Pro	aag Lys 400	atc Ile	agc Ser	gag Glu	ctg Leu	tca Ser 405	ctc Leu	tgt Cys	gat Asp	ctg Leu	1254
gct Ala 410	ggc Gly	tca Ser	gag Glu	cgc Arg	tgc Cys 415	aaa Lys	gat Asp	cag Gln	aag Lys	agt Ser 420	ggt Gly	gaa Glu	cgg Arg	tig Leu	aag Lys 425	1302
gaa Glu	gca Ala	gga Gly	aac Asn	att Ile 430	aac Asn	acc Thr	tct Ser	cta Leu	cac His 435	acc Thr	ctg Leu	ggc Gly	cgc Arg	tgt Cys 440	att Ile	1350
gct Ala	gcc Ala	ctt Leu	cgt Arg 445	caa Gln	aac Asn	cag Gln	cag Gln	aac Asn 450	cgg Arg	tca Ser	aag Lys	cag Gln	aac Asn 455	ctg Leu	gtt Val	1398
ccc Pro	ttc Phe	cgt Arg 460	gac Asp	agc Ser	aag Lys	tig Leu	act Thr 465	cga Arg	gtg Val	ttc Phe	caa Gln	ggt Gly 470	ttc Phe	ttc Phe	aca Thr	1446
ggc Gly	cga Arg 475	ggc Gly	cgt Arg	tcc Ser	tgc Cys	atg Met 480	att Ile	gtc Val	aat Asn	gtg Val	aat Asn 485	ccc Pro	tgt Cys	gca Ala	tct Ser	1494

JPOXMLDCC01- seq1 . app

acc Thr 490	tat Tyr	gat Asp	gaa G u	act Thr	ctt Leu 495	cat His	gtg Val	gcc Ala	aag Lys	ttc Phe 500	tca Ser	gcc Ala	att Ile	gct Ala	agc Ser 505	1542
cag G n	ctt Leu	gtg Val	cat His 510	gcc Ala	cca Pro	cct Pro	atg Met	caa G n 515	ctg Leu 515	gga G y	ttc Phe	cca Pro	tcc Ser	ctg Leu 520	cac His	1590
tcg Ser	ttc Phe	atc Ile	aag Lys 525	gaa G u	cat His	agt Ser	ctt Leu	cag G n 530	gta Val	tcc Ser	ccc Pro	agc Ser	tta Leu 535	gag G u	aaa Lys	1638
ggg G y	gct Ala	aag Lys 540	gca Ala	gac Asp	aca Thr	ggc G y	ctt Leu 545	gat Asp	gat Asp	gat Asp	att Ile	gaa G u 550	aat Asn	gaa G u	gct Ala	1686
gac Asp	atc Ile 555	tcc Ser	atg Met	tat Tyr	ggc G y	aaa Lys 560	gag G u	gag G u	ctc Leu	cta Leu	caa G n 565	gtt Val	gtg Val	gaa G u	gcc Ala	1734
atg Met 570	aag Lys	aca Thr	ctg Leu	ctt Leu	tig Leu 575	aag Lys	gaa G u	cga Arg	cag G n	gaa G u 580	aag Lys	cta Leu	cag G n	ctg Leu	gag G u 585	1782
atg Met	cat His	ctc Leu	cga Arg	gat Asp 590	gaa G u	att Ile	tgc Oys	aat Asn	gag G u 595	atg Met	gta Val	gaa G u	cag G n	atg Met 600	caa G n	1830
cag G n	cgg Arg	gaa G u	cag G n 605	tgg Trp	tgc Oys	agt Ser	gaa G u	cat His 610	tig Leu	gac Asp	acc Thr	caa G n	aag Lys 615	gaa G u	cta Leu	1878
tig Leu	gag G u	gaa G u 620	atg Met	tat Tyr	gaa G u	gaa G u	aaa Lys 625	cta Leu	aat Asn	atc Ile	ctc Leu	aag Lys 630	gag G u	tca Ser	ctg Leu	1926
aca Thr	agt Ser 635	ttt Phe	tac Tyr	caa G n	gaa G u	gag G u 640	att Ile	cag G n	gag G u	cgg Arg	gat Asp 645	gaa G u	aag Lys	att Ile	gaa G u	1974
gag G u 650	cta Leu	gaa G u	gct Ala	ctc Leu	tig Leu 655	cag G n	gaa G u	gcc Ala	aga Arg	caa G n 660	cag G n	tca Ser	gtg Val	gcc Ala	cat His 665	2022
cag G n	caa G n	tca Ser	ggg G y	tct Ser 670	gaa G u	tig Leu	gcc Ala	cta Leu	cgg Arg 675	cgg Arg	tca Ser	caa G n	agg Arg	tig Leu 680	gca Ala	2070
gct Ala	tct Ser	gcc Ala	tcc Ser 685	acc Thr	cag G n	cag G n	ctt Leu	cag G n 690	gag G u	gtt Val	aaa Lys	gct Ala	aaa Lys 695	tta Leu	cag G n	2118
cag G n	tgc Oys	aaa Lys 700	gca Ala	gag G u	cta Leu	aac Asn	tct Ser 705	acc Thr	act Thr	gaa G u	gag G u	tig Leu 710	cat His	aag Lys	tat Tyr	2166
cag G n	aaa Lys 715	atg Met	tta Leu	gaa G u	cca Pro	cca Pro 720	ccc Pro	tca Ser	gcc Ala	aag Lys	ccc Pro 725	ttc Phe	acc Thr	att Ile	gat Asp	2214
gtg Val 730	gac Asp	aag Lys	aag Lys	tta Leu	gaa G u 735	gag G u	ggc G y	cag G n	aag Lys	aat Asn 740	ata Ile	agg Arg	ctg Leu	tig Leu	cgg Arg 745	2262
aca Thr	gag G u	ctt Leu	cag G n	aaa Lys 750	ctt Leu	ggt G y	gag G u	tct Ser	ctc Leu 755	caa G n	tca Ser	gca Ala	gag G u	aga Arg 760	gct Ala	2310

JPOXMLDOC01-seql . app

tgt	tgc	cac	agc	act	ggg	gca	gga	aaa	ctt	cgt	caa	gcc	ttg	acc	act	2358
Cys	Cys	His	Ser	Thr	Gly	Ala	Gly	Lys	Leu	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Thr	
			765					770					775			
tgt	gat	gac	atc	tta	atc	aaa	cag	gac	cag	act	ctg	gct	gaa	ctg	cag	2406
Cys	Asp	Asp	Ile	Leu	Ile	Lys	Gln	Asp	Gln	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Gln	
		780					785					790				
aac	aac	atg	gtg	cta	gtg	aaa	ctg	gac	ctt	cgg	aag	aag	gca	gca	tgt	2454
Asn	Asn	Met	Val	Leu	Val	Lys	Leu	Asp	Leu	Arg	Lys	Lys	Ala	Ala	Oys	
		795				800					805					
att	gct	gag	cag	tat	cat	act	gtg	ttg	aaa	ctc	caa	ggc	cag	gtt	tct	2502
Ile	Ala	Glu	Gln	Tyr	His	Thr	Val	Leu	Lys	Leu	Gln	Gly	Gln	Val	Ser	
810					815					820					825	
gcc	aaa	aag	cgc	ctt	ggt	acc	aac	cag	gaa	aat	cag	caa	cca	aac	caa	2550
Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Gly	Thr	Asn	Gln	Glu	Asn	Gln	Gln	Pro	Asn	Gln	
				830					835					840		
caa	cca	cca	ggg	aag	aaa	cca	ttc	ctt	cga	aat	tta	ctt	ccc	cga	aca	2598
Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Lys	Pro	Phe	Leu	Arg	Asn	Leu	Leu	Pro	Arg	Thr	
			845					850					855			
cca	acc	tgc	caa	agc	tca	aca	gac	tgc	agc	cct	tat	gcc	cgg	atc	cta	2646
Pro	Thr	Cys	Gln	Ser	Ser	Thr	Asp	Cys	Ser	Pro	Tyr	Ala	Arg	Ile	Leu	
		860					865					870				
cgc	tca	cgg	cgt	tcc	cct	tta	ctc	aaa	tct	ggg	cct	ttt	ggc	aaa	aag	2694
Arg	Ser	Arg	Arg	Ser	Pro	Leu	Leu	Lys	Ser	Gly	Pro	Phe	Gly	Lys	Lys	
		875				880				885						
tac	taa	ggct	gtgggg	aaagagaaga	gcagt	cat	gg	ccct	gaggt	g	ggt	cagct	ac			2750
Tyr																
890																
tct	cct	gaag	aaat	aggt	ct	cttt	atgct	tt	acat	ata	t	cagga	atta	t	atcc	2810
gcaat	act	ca	gacact	agct	tttt	ctcac	tttt	gtatta	ta	accac	cta	tgt	aat	ct	ca	2870
tgt	tgt	tgt	tttt	tttt	att	tact	tatat	g	att	tct	atgc	acacaaaa	ac	agtt	atatta	2930
aagat	att	at	tgt	t	cacatt	tttt	attgaa	aaaaaaaa	aa							2972

<210> 12
 <211> 890
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12

Met	Ser	Gln	Gly	Ile	Leu	Ser	Pro	Pro	Ala	Gly	Leu	Leu	Ser	Asp	Asp
1				5					10					15	
Asp	Val	Val	Val	Ser	Pro	Met	Phe	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Asp	Leu	Gly
			20					25					30		
Ser	Val	Val	Arg	Lys	Asn	Leu	Leu	Ser	Asp	Oys	Ser	Val	Val	Ser	Thr
		35				40						45			
Ser	Leu	Glu	Asp	Lys	Gln	Gln	Val	Pro	Ser	Glu	Asp	Ser	Met	Glu	Lys
	50					55					60				
Val	Lys	Val	Tyr	Leu	Arg	Val	Arg	Pro	Leu	Leu	Pro	Ser	Glu	Leu	Glu

65 70 75 80
 Arg G n G u Asp G n G y Cys Val Arg I l e G u Asn Val G u Thr Leu
 85 90 95
 Val Leu G n Al a Pro Lys Asp Ser Phe Al a Leu Lys Ser Asn G u Arg
 100 105 110
 G y I l e G y G n Al a Thr H i s Arg Phe Thr Phe Ser G n I l e Phe G y
 115 120 125
 Pro G u Val G y G n Al a Ser Phe Phe Asn Leu Thr Val Lys G u Met
 130 135 140
 Val Lys Asp Val Leu Lys G y G n Asn Trp Leu I l e Tyr Thr Tyr G y
 145 150 155 160
 Val Thr Asn Ser G y Lys Thr H i s Thr I l e G n G y Thr I l e Lys Asp
 165 170 175
 G y G y I l e Leu Pro Arg Ser Leu Al a Leu I l e Phe Asn Ser Leu G n
 180 185 190
 G y G n Leu H i s Pro Thr Pro Asp Leu Lys Pro Leu Leu Ser Asn G u
 195 200 205
 Val I l e Trp Leu Asp Ser Lys G n I l e Arg G n G u G u Met Lys Lys
 210 215 220
 Leu Ser Leu Leu Asn G y G y Leu G n G u G u G u Leu Ser Thr Ser
 225 230 235 240
 Leu Lys Arg Ser Val Tyr I l e G u Ser Arg I l e G y Thr Ser Thr Ser
 245 250 255
 Phe Asp Ser G y I l e Al a G y Leu Ser Ser I l e Ser G n Cys Thr Ser
 260 265 270
 Ser Ser G n Leu Asp G u Thr Ser H i s Arg Trp Al a G n Pro Asp Thr
 275 280 285
 Al a Pro Leu Pro Val Pro Al a Asn I l e Arg Phe Ser I l e Trp I l e Ser
 290 295 300
 Phe Phe G u I l e Tyr Asn G u Leu Leu Tyr Asp Leu Leu G u Pro Pro
 305 310 315 320
 Ser G n G n Arg Lys Arg G n Thr Leu Arg Leu Cys G u Asp G n Asn
 325 330 335
 G y Asn Pro Tyr Val Lys Asp Leu Asn Trp I l e H i s Val G n Asp Al a
 340 345 350

G u G u A l a T r p L y s L e u L e u L y s V a l G l y A r g L y s A s n G l n S e r P h e
 355 360 365
 A l a S e r T h r H i s L e u A s n G l n A s n S e r S e r A r g S e r H i s S e r I l e P h e
 370 375 380
 S e r I l e A r g I l e L e u H i s L e u G l n G l y G u G l y A s p I l e V a l P r o L y s
 385 390 395 400
 I l e S e r G u L e u S e r L e u C y s A s p L e u A l a G l y S e r G u A r g C y s L y s
 405 410 415
 A s p G l n L y s S e r G l y G u A r g L e u L y s G u A l a G l y A s n I l e A s n T h r
 420 425 430
 S e r L e u H i s T h r L e u G l y A r g C y s I l e A l a A l a L e u A r g G l n A s n G l n
 435 440 445
 G l n A s n A r g S e r L y s G l n A s n L e u V a l P r o P h e A r g A s p S e r L y s L e u
 450 455 460
 T h r A r g V a l P h e G l n G l y P h e P h e T h r G l y A r g G l y A r g S e r C y s M e t
 465 470 475 480
 I l e V a l A s n V a l A s n P r o C y s A l a S e r T h r T y r A s p G u T h r L e u H i s
 485 490 495
 V a l A l a L y s P h e S e r A l a I l e A l a S e r G l n L e u V a l H i s A l a P r o P r o
 500 505 510
 M e t G l n L e u G l y P h e P r o S e r L e u H i s S e r P h e I l e L y s G u H i s S e r
 515 520 525
 L e u G l n V a l S e r P r o S e r L e u G u L y s G l y A l a L y s A l a A s p T h r G l y
 530 535 540
 L e u A s p A s p A s p I l e G u A s n G u A l a A s p I l e S e r M e t T y r G l y L y s
 545 550 555 560
 G u G u L e u L e u G l n V a l V a l G u A l a M e t L y s T h r L e u L e u L e u L y s
 565 570 575
 G u A r g G l n G u L y s L e u G l n L e u G u M e t H i s L e u A r g A s p G u I l e
 580 585 590
 C y s A s n G u M e t V a l G u G l n M e t G l n G l n A r g G u G l n T r p C y s S e r
 595 600 605
 G u H i s L e u A s p T h r G l n L y s G u L e u L e u G u G u M e t T y r G u G u
 610 615 620

Lys 625 Leu Asn Ile Leu 630 Lys 630 Glu Ser Leu Thr Ser 635 Phe Tyr Gl n Gl u Gl u 640
 Ile Gl n Gl u Arg Asp 645 Gl u Lys Ile Gl u Gl u 650 Leu Gl u Ala Leu 655 Leu Gl n
 Gl u Ala Arg Gl n 660 Gl n Ser Val Ala His 665 Gl n Gl n Ser Gly Ser 670 Gl u Leu
 Ala Leu Arg 675 Arg Ser Gl n Arg Leu 680 Ala Ala Ser Ala Ser 685 Thr Gl n Gl n
 Leu 690 Gl n Gl u Val Lys Ala 695 Lys Leu Gl n Gl n Cys Lys 700 Ala Gl u Leu Asn
 Ser 705 Thr Thr Gl u Gl u Leu 710 His Lys Tyr Gl n Lys 715 Met Leu Gl u Pro Pro 720
 Pro Ser Ala Lys 725 Pro Phe Thr Ile Asp Val 730 Asp Lys Lys Leu Gl u Gl u 735
 Gly Gl n Lys Asn 740 Ile Arg Leu Leu Arg 745 Thr Gl u Leu Gl n Lys 750 Leu Gly
 Gl u Ser Leu 755 Gl n Ser Ala Gl u Arg 760 Ala Cys Cys His Ser 765 Thr Gly Ala
 Gly Lys 770 Leu Arg Gl n Ala Leu 775 Thr Thr Cys Asp Asp 780 Ile Leu Ile Lys
 Gl n 785 Asp Gl n Thr Leu Ala 790 Gl u Leu Gl n Asn Asn 795 Met Val Leu Val Lys 800
 Leu Asp Leu Arg 805 Lys Lys Ala Ala Cys Ile 810 Ala Gl u Gl n Tyr His 815 Thr
 Val Leu Lys Leu 820 Gl n Gly Gl n Val Ser 825 Ala Lys Lys Arg Leu 830 Gly Thr
 Asn Gl n Gl u 835 Asn Gl n Gl n Pro Asn 840 Gl n Gl n Pro Pro Gly 845 Lys Lys Pro
 Phe Leu 850 Arg Asn Leu Leu Pro 855 Arg Thr Pro Thr Cys 860 Gl n Ser Ser Thr
 Asp 865 Cys Ser Pro Tyr Ala 870 Arg Ile Leu Arg Ser 875 Arg Arg Ser Pro Leu 880
 Leu Lys Ser Gly Pro 885 Phe Gly Lys Lys Tyr 890

<210> 13
 <211> 2150
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (105)..(2033)

<400> 13
 ct cgagccac gaaggcccg ctgtcctgtc tagcagat ac ttgcacggtt tacagaaat t 60
 cgggtccctgg gt cgtgtcag gaaactggaa aaaaggtcat aagc atg aag cgc agt 116
 Met Lys Arg Ser
 1
 tca gtt tcc agc ggt ggt gct ggc cgc ct c tcc atg cag gag tta aga 164
 Ser Val Ser Ser Gly Gly Ala Gly Arg Leu Ser Met Gln Glu Leu Arg
 5 10 15 20
 tcc cag gat gta aat aaa caa ggc ct c tat acc cct caa acc aaa gag 212
 Ser Gln Asp Val Asn Lys Gln Gly Leu Tyr Thr Pro Gln Thr Lys Glu
 25 30 35
 aaa cca acc ttt gga aag ttg agt ata aac aaa ccg aca tct gaa aga 260
 Lys Pro Thr Phe Gly Lys Leu Ser Ile Asn Lys Pro Thr Ser Glu Arg
 40 45 50
 aaa gtc tcc cta ttt ggc aaa aga act agt gga cat gga tcc cgg aat 308
 Lys Val Ser Leu Phe Gly Lys Arg Thr Ser Gly His Gly Ser Arg Asn
 55 60 65
 agt caa ctt ggt ata ttt tcc agt tct gag aaa at c aag gac ccg aga 356
 Ser Gln Leu Gly Ile Phe Ser Ser Glu Lys Ile Lys Asp Pro Arg
 70 75 80
 cca ctt aat gac aaa gca ttc att cag cag tgt att cga caa ct c tgt 404
 Pro Leu Asn Asp Lys Ala Phe Ile Gln Gln Cys Ile Arg Gln Leu Cys
 85 90 95 100
 gag ttt ctt aca gaa aat ggt tat gca cat aat gtg tcc atg aaa tct 452
 Glu Phe Leu Thr Glu Asn Gly Tyr Ala His Asn Val Ser Met Lys Ser
 105 110 115
 cta caa gct ccc tct gtt aaa gac ttc ctg aag at c ttc aca ttt ctt 500
 Leu Gln Ala Pro Ser Val Lys Asp Phe Leu Lys Ile Phe Thr Phe Leu
 120 125 130
 tat ggc ttc ctg tgc ccc tca tac gaa ctt cct gac aca aag ttt gaa 548
 Tyr Gly Phe Leu Cys Pro Ser Tyr Glu Leu Pro Asp Thr Lys Phe Glu
 135 140 145
 gaa gag gtt cca aga atc ttt aaa gac ctt ggg tat cct ttt gca cta 596
 Glu Glu Val Pro Arg Ile Phe Lys Asp Leu Gly Tyr Pro Phe Ala Leu
 150 155 160
 tcc aaa agc tcc atg tac aca gtg ggg gct cct cat aca tgg cct cac 644
 Ser Lys Ser Ser Met Tyr Thr Val Gly Ala Pro His Thr Trp Pro His
 165 170 175 180
 att gtg gca gcc tta gtt tgg cta ata gac tgc at c aag ata cat act 692
 Ile Val Ala Ala Leu Val Trp Leu Ile Asp Cys Ile Lys Ile His Thr
 185 190 195
 gcc atg aaa gaa agc tca cct tta ttt gat gat ggg cag cct tgg gga 740
 Ala Met Lys Glu Ser Ser Pro Leu Phe Asp Asp Gly Gln Pro Trp Gly
 200 205 210

gaa G u	gaa G u	act Thr 215	gaa G u	gat Asp	gga G y	att Ile	atg Met 220	cat His	aat Asn	aag Lys	ttg Leu	ttt Phe 225	ttg Leu	gac Asp	tac Tyr	788
acc Thr	ata Ile 230	aaa Lys	tgc Cys	tat Tyr	gag G u	agt Ser 235	ttt Phe	atg Met	agt Ser	ggt G y	gcc Ala 240	gac Asp	agc Ser	ttt Phe	gat Asp	836
gag G u 245	atg Met	aat Asn	gca Ala	gag G u	ctg Leu 250	cag G n	tca Ser	aaa Lys	ctg Leu	aag Lys 255	gat Asp	tta Leu	ttt Phe	aat Asn	gtg Val 260	884
gat Asp	gct Ala	ttt Phe	aag Lys	ctg Leu 265	gaa G u	tca Ser	tta Leu	gaa G u	gca Ala 270	aaa Lys	aac Asn	aga Arg	gca Ala	ttg Leu 275	aat Asn	932
gaa G u	cag G n	att Ile	gca Ala 280	aga Arg	ttg Leu	gaa G u	caa G n	gaa G u 285	aga Arg	gaa G u	aaa Lys	gaa G u	ccg Pro 290	aat Asn	cgt Arg	980
cta Leu	gag G u	tcg Ser 295	ttg Leu	aga Arg	aaa Lys	ctg Leu	aag Lys 300	gct Ala	tcc Ser	tta Leu	caa G n	gga G y 305	gat Asp	gtt Val	caa G n	1028
aag Lys	tat Tyr 310	cag G n	gca Ala	tac Tyr	atg Met	agc Ser 315	aat Asn	ttg Leu	gag G u	tct Ser	cat His 320	tca Ser	gcc Ala	att Ile	ctt Leu	1076
gac Asp 325	cag G n	aaa Lys	tta Leu	aat Asn	ggt G y 330	ctc Leu	aat Asn	gag G u	gaa G u	att Ile 335	gct Ala	aga Arg	gta Val	gaa G u	cta Leu 340	1124
gaa G u	tgt Cys	gaa G u	aca Thr 345	ata Ile	aaa Lys	cag G n	gag G u	aac Asn	act Thr 350	cga Arg	cta Leu	cag G n	aat Asn	atc Ile 355	att Ile	1172
gac Asp	aac Asn	cag G n	aag Lys 360	tac Tyr	tca Ser	gtt Val	gca Ala	gac Asp 365	att Ile	gag G u	cga Arg	ata Ile	aat Asn 370	cat His	gaa G u	1220
aga Arg	aat Asn	gaa G u 375	ttg Leu	cag G n	cag G n	act Thr	att Ile 380	aat Asn	aaa Lys	tta Leu	acc Thr	aag Lys 385	gac Asp	ctg Leu	gaa G u	1268
gct Ala 390	gaa G u	caa G n	cag G n	aag Lys	ttg Leu	tgg Trp 395	aat Asn	gag G u	gag G u	tta Leu	aaa Lys 400	tat Tyr	gcc Ala	aga Arg	ggc G y	1316
aaa Lys 405	gaa G u	gcg Ala	att Ile	gaa G u	aca Thr 410	caa G n	tta Leu	gca Ala	gag G u	tat Tyr 415	cac His	aaa Lys	ttg Leu	gct Ala	aga Arg 420	1364
aaa Lys	tta Leu	aaa Lys	ctt Leu	att Ile 425	cct Pro	aaa Lys	ggt G y	gct Ala	gag G u 430	aat Asn	tcc Ser	aaa Lys	ggt G y	tat Tyr 435	gac Asp	1412
ttt Phe	gaa G u	att Ile	aag Lys 440	ttt Phe	aat Asn	ccc Pro	gag G u	gct Ala 445	ggt G y	gcc Ala	aac Asn	tgc Cys	ctt Leu 450	gtc Val	aaa Lys	1460
tac Tyr	agg Arg	gct Ala 455	caa G n	gtt Val	tat Tyr	gta Val	cct Pro 460	ctt Leu	aag Lys	gaa G u	ctc Leu	ctg Leu 465	aat Asn	gaa G u	act Thr	1508
gaa G u 470	gaa G u	gaa G u	att Ile	aat Asn	aaa Lys	gcc Ala 475	cta Leu	aat Asn	aaa Lys	aaa Lys	atg Met 480	ggt G y	ttg Leu	gag G u	gat Asp	1556
act	tta	gaa	caa	ttg	aat	gca	atg	ata	aca	gaa	agc	aag	aga	agt	gtg	1604

Thr 485	Leu	G u	G n	Leu	Asn 490	Al a	Met	I l e	Thr	G u 495	Ser	Lys	Arg	Ser	Val 500						
aga Arg	act Thr	ctg Leu	aaa Lys	gaa G u 505	gaa G u	gtt Val	caa G n	aag Lys	ctg Leu 510	gat Asp	gat Asp	ctt Leu	tac Tyr	caa G n 515	caa G n	1652					
aaa Lys	att I l e	aag Lys	gaa G u 520	gca Al a	gag G u	gaa G u	gag G u	gat Asp 525	gaa G u	aaa Lys	tgt Cys	gcc Al a	agt Ser 530	gag G u	ctt Leu	1700					
gag G u	tcc Ser	tig Leu 535	gag G u	aaa Lys	cac H i s	aag Lys	cac H i s 540	ctg Leu	cta Leu	gaa G u	agt Ser	act Thr 545	gtt Val	aac Asn	cag G n	1748					
ggg G y	ctc Leu 550	agt Ser	gaa G u	gct Al a	atg Met	aat Asn 555	gaa G u	tta Leu	gat Asp	gct Al a	gtt Val 560	cag G n	cgg Arg	gaa G u	tac Tyr	1796					
caa G n 565	cta Leu	gtt Val	gtg Val	caa G n	acc Thr 570	acg Thr	act Thr	gaa G u	gaa G u	aga Arg 575	cga Arg	aaa Lys	gtg Val	gga G y	aat Asn 580	1844					
aac Asn	tig Leu	caa G n	cgt Arg	ctg Leu 585	tta Leu	gag G u	atg Met	gtt Val	gct Al a 590	aca Thr	cat H i s	gtt Val	ggg G y	tct Ser 595	gta Val	1892					
gag G u	aaa Lys	cat H i s	ctt Leu 600	gag G u	gag G u	cag G n	att I l e	gct Al a 605	aaa Lys	gtt Val	gat Asp	aga Arg	gaa G u 610	tat Tyr	gaa G u	1940					
gaa G u	tgc Cys	atg Met 615	tca Ser	gaa G u	gat Asp	ctc Leu	tcg Ser 620	gaa G u	aat Asn	att I l e	aaa Lys	gag G u 625	att I l e	aga Arg	gat Asp	1988					
aag Lys	tat Tyr 630	gag G u	aag Lys	aaa Lys	gct Al a	act Thr 635	cta Leu	att I l e	aag Lys	tct Ser	tct Ser 640	gaa G u	gaa G u	tga		2033					
agat	aaa	atg	tig	gat	cat	gt	at	at	at	at	cc	at	agt	gaat	a	aaat	tgt	ctc	agt	aaaaaaaa	2093
aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	aaaaaaaa	2150

<210> 14
 <211> 642
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14

Met 1	Lys	Arg	Ser	Ser 5	Val	Ser	Ser	G y	G y 10	Al a	G y	Arg	Leu	Ser 15	Met	
G n	G u	Leu	Arg 20	Ser	G n	Asp	Val	Asn 25	Lys	G n	G y	Leu	Tyr 30	Thr	Pro	
G n	Thr	Lys 35	G u	Lys	Pro	Thr	Phe 40	G y	Lys	Leu	Ser	I l e 45	Asn	Lys	Pro	
Thr	Ser 50	G u	Arg	Lys	Val	Ser 55	Leu	Phe	G y	Lys	Arg 60	Thr	Ser	G y	H i s	
G y 65	Ser	Arg	Asn	Ser	G n 70	Leu	G y	I l e	Phe	Ser 75	Ser	Ser	G u	Lys	I l e 80	

Lys Asp Pro Arg Pro₈₅ Leu Asn Asp Lys Ala₉₀ Phe Ile Gl n Gl n Cys₉₅ Ile
 Arg Gl n Leu Cys₁₀₀ Gl u Phe Leu Thr Gl u₁₀₅ Asn Gly Tyr Ala₁₁₀ His Asn Val
 Ser Met Lys₁₁₅ Ser Leu Gl n Ala₁₂₀ Ser Val Lys Asp Phe₁₂₅ Leu Lys Ile
 Phe Thr₁₃₀ Phe Leu Tyr Gly Phe₁₃₅ Leu Cys Pro Ser Tyr₁₄₀ Gl u Leu Pro Asp
 Thr₁₄₅ Lys Phe Gl u Gl u Gl u₁₅₀ Val Pro Arg Ile Phe₁₅₅ Lys Asp Leu Gly Tyr₁₆₀
 Pro Phe Ala Leu Ser₁₆₅ Lys Ser Ser Met Tyr₁₇₀ Thr Val Gly Ala₁₇₅ His
 Thr Trp Pro His₁₈₀ Ile Val Ala Ala₁₈₅ Leu Val Trp Leu Ile Asp₁₉₀ Cys Ile
 Lys Ile His₁₉₅ Thr Ala Met Lys Gl u₂₀₀ Ser Ser Pro Leu Phe₂₀₅ Asp Asp Gly
 Gl n Pro₂₁₀ Trp Gly Gl u Gl u Thr₂₁₅ Gl u Asp Gly Ile Met₂₂₀ His Asn Lys Leu
 Phe₂₂₅ Leu Asp Tyr Thr Ile₂₃₀ Lys Cys Tyr Gl u Ser₂₃₅ Phe Met Ser Gly Ala₂₄₀
 Asp Ser Phe Asp Gl u₂₄₅ Met Asn Ala Gl u Leu₂₅₀ Gl n Ser Lys Leu Lys₂₅₅ Asp
 Leu Phe Asn Val₂₆₀ Asp Ala Phe Lys Leu₂₆₅ Gl u Ser Leu Gl u Ala₂₇₀ Lys Asn
 Arg Ala Leu₂₇₅ Asn Gl u Gl n Ile Ala₂₈₀ Arg Leu Gl u Gl n Gl u₂₈₅ Arg Gl u Lys
 Gl u Pro₂₉₀ Asn Arg Leu Gl u Ser₂₉₅ Leu Arg Lys Leu Lys₃₀₀ Ala Ser Leu Gl n
 Gly₃₀₅ Asp Val Gl n Lys Tyr₃₁₀ Gl n Ala Tyr Met Ser₃₁₅ Asn Leu Gl u Ser His₃₂₀
 Ser Ala Ile Leu Asp₃₂₅ Gl n Lys Leu Asn Gly₃₃₀ Leu Asn Gl u Gl u Ile Ala₃₃₅
 Arg Val Gl u Leu₃₄₀ Gl u Cys Gl u Thr Ile₃₄₅ Lys Gl n Gl u Asn Thr₃₅₀ Arg Leu

G n Asn Ile Ile Asp Asn G n Lys Tyr Ser Val Ala Asp Ile Glu Arg
 355 360 365

Ile Asn His Glu Arg Asn Glu Leu G n G n Thr Ile Asn Lys Leu Thr
 370 375 380

Lys Asp Leu Glu Ala Glu G n G n Lys Leu Trp Asn Glu Glu Leu Lys
 385 390 395 400

Tyr Ala Arg Gly Lys Glu Ala Ile Glu Thr G n Leu Ala Glu Tyr His
 405 410 415

Lys Leu Ala Arg Lys Leu Lys Leu Ile Pro Lys Gly Ala Glu Asn Ser
 420 425 430

Lys Gly Tyr Asp Phe Glu Ile Lys Phe Asn Pro Glu Ala Gly Ala Asn
 435 440 445

Cys Leu Val Lys Tyr Arg Ala G n Val Tyr Val Pro Leu Lys Glu Leu
 450 455 460

Leu Asn Glu Thr Glu Glu Glu Ile Asn Lys Ala Leu Asn Lys Lys Met
 465 470 475 480

Gly Leu Glu Asp Thr Leu Glu G n Leu Asn Ala Met Ile Thr Glu Ser
 485 490 495

Lys Arg Ser Val Arg Thr Leu Lys Glu Glu Val G n Lys Leu Asp Asp
 500 505 510

Leu Tyr G n G n Lys Ile Lys Glu Ala Glu Glu Glu Asp Glu Lys Cys
 515 520 525

Ala Ser Glu Leu Glu Ser Leu Glu Lys His Lys His Leu Leu Glu Ser
 530 535 540

Thr Val Asn G n Gly Leu Ser Glu Ala Met Asn Glu Leu Asp Ala Val
 545 550 555 560

G n Arg Glu Tyr G n Leu Val Val G n Thr Thr Thr Glu Glu Arg Arg
 565 570 575

Lys Val Gly Asn Asn Leu G n Arg Leu Leu Glu Met Val Ala Thr His
 580 585 590

Val Gly Ser Val Glu Lys His Leu Glu Glu G n Ile Ala Lys Val Asp
 595 600 605

Arg Glu Tyr Glu Glu Cys Met Ser Glu Asp Leu Ser Glu Asn Ile Lys
 610 615 620

G u l l e Arg Asp Lys Tyr G u Lys Lys A l a Thr Leu l l e Lys Ser Ser
 625 630 635 640

G u G u

<210> 15
 <211> 2984
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (75)..(2648)

<400> 15
 ggaaattcaaacgtgtttgcggaaaggagtttgggttccatcttttcatttccccagcgc 60
 agctttctgt agaa atg gaa tcc gag gat tta agt ggc aga gaa ttg aca 110
 Met G u Ser G u Asp Leu Ser G y Arg G u Leu Thr
 1 5 10
 att gat tcc ata atg aac aaa gtg aga gac att aaa aat aag ttt aaa 158
 lle Asp Ser lle Met Asn Lys Val Arg Asp lle Lys Asn Lys Phe Lys
 15 20 25
 aat gaa gac ctt act gat gaa cta agc ttg aat aaa att tct gct gat 206
 Asn G u Asp Leu Thr Asp G u Leu Ser Leu Asn Lys lle Ser Ala Asp
 30 35 40
 act aca gat aac tcc gga act gtt aac caa att atg atg atg gca aac 254
 Thr Thr Asp Asn Ser G y Thr Val Asn G n lle Met Met Met Ala Asn
 45 50 55 60
 aac cca gag gac tgg ttg agt ttg ttg ctg aaa cta gag aaa aac agt 302
 Asn Pro G u Asp Trp Leu Ser Leu Leu Leu Lys Leu G u Lys Asn Ser
 65 70 75
 gtt ccg cta agt gat gct ctt tta aat aaa ttg att ggt cgt tac agt 350
 Val Pro Leu Ser Asp Ala Leu Leu Asn Lys Leu lle G y Arg Tyr Ser
 80 85 90
 caa gca att gaa gcg ctt ccc cca gat aaa tat ggc caa aat gag agt 398
 G n Ala lle G u Ala Leu Pro Pro Asp Lys Tyr G y G n Asn G u Ser
 95 100 105
 ttt gct aga att caa gtg aga ttt gct gaa tta aaa gct att caa gag 446
 Phe Ala Arg lle G n Val Arg Phe Ala G u Leu Lys Ala lle G n G u
 110 115 120
 cca gat gat gca cgt gac tac ttt caa atg gcc aga gca aac tgc aag 494
 Pro Asp Asp Ala Arg Asp Tyr Phe G n Met Ala Arg Ala Asn Cys Lys
 125 130 135 140
 aaa ttt gct ttt gtt cat ata tct ttt gca caa ttt gaa ctg tca caa 542
 Lys Phe Ala Phe Val His lle Ser Phe Ala G n Phe G u Leu Ser G n
 145 150 155
 ggt aat gtc aaa aaa agt aaa caa ctt ctt caa aaa gct gta gaa cgt 590
 G y Asn Val Lys Lys Ser Lys G n Leu Leu G n Lys Ala Val G u Arg
 160 165 170
 gga gca gta cca cta gaa atg ctg gaa att gcc ctg cgg aat tta aac 638
 G y Ala Val Pro Leu G u Met Leu G u lle Ala Leu Arg Asn Leu Asn
 175 180 185

ctc Leu	caa G n 190	aaa Lys	aag Lys	cag G n	ctg Leu	ctt Leu 195	tca Ser	gag G u	gag G u	gaa G u	aag Lys 200	aag Lys	aat Asn	tta Leu	tca Ser	686
gca Ala 205	tct Ser	acg Thr	gta Val	tta Leu	act Thr 210	gcc Ala	caa G n	gaa G u	tca Ser	ttt Phe 215	tcc Ser	ggt G y	tca Ser	ctt Leu	ggg G y 220	734
cat His	tta Leu	cag G n	aat Asn	agg Arg 225	aac Asn	aac Asn	agt Ser	tgt Oys	gat Asp 230	tcc Ser	aga Arg	gga G y	cag G n	act Thr 235	act Thr	782
aaa Lys	gcc Ala	agg Arg	ttt Phe 240	tta Leu	tat Tyr	gga G y	gag G u	aac Asn 245	atg Met	cca Pro	cca Pro	caa G n	gat Asp 250	gca Ala	gaa G u	830
ata Ile	ggt G y	tac Tyr 255	cgg Arg	aat Asn	tca Ser	ttg Leu	aga Arg 260	caa G n	act Thr	aac Asn	aaa Lys	act Thr 265	aaa Lys	cag G n	tca Ser	878
tgc Cys	cca Pro 270	ttt Phe	gga G y	aga Arg	gtc Val	cca Pro 275	gtt Val	aac Asn	ctt Leu	cta Leu	aat Asn 280	agc Ser	cca Pro	gat Asp	tgt Oys	926
gat Asp 285	gtg Val	aag Lys	aca Thr	gat Asp	gat Asp 290	tca Ser	gtt Val	gta Val	cct Pro	tgt Oys 295	ttt Phe	atg Met	aaa Lys	aga Arg	caa G n 300	974
acc Thr	tct Ser	aga Arg	tca Ser	gaa G u 305	tgc Oys	cga Arg	gat Asp	ttg Leu	gtt Val 310	gtg Val	cct Pro	gga G y	tct Ser	aaa Lys 315	cca Pro	1022
agt Ser	gga G y	aat Asn	gat Asp 320	tcc Ser	tgt Oys	gaa G u	tta Leu	aga Arg 325	aat Asn	tta Leu	aag Lys	tct Ser	gtt Val 330	caa G n	aat Asn	1070
agt Ser	cat His	ttc Phe 335	aag Lys	gaa G u	cct Pro	ctg Leu	gtg Val 340	tca Ser	gat Asp	gaa G u	aag Lys	agt Ser 345	tct Ser	gaa G u	ctt Leu	1118
att Ile 350	att Ile	act Thr	gat Asp	tca Ser	ata Ile	acc Thr 355	ctg Leu	aag Lys	aat Asn	aaa Lys	acg Thr 360	gaa G u	tca Ser	agt Ser	ctt Leu	1166
cta Leu 365	gct Ala	aaa Lys	tta Leu	gaa G u	gaa G u 370	act Thr	aaa Lys	gag G u	tat Tyr	caa G n 375	gaa G u	cca Pro	gag G u	gtt Val	cca Pro 380	1214
gag G u	agt Ser	aac Asn	cag G n	aaa Lys 385	cag G n	tgg Trp	caa G n	tct Ser	aag Lys 390	aga Arg	aag Lys	tca Ser	gag G u	tgt Cys 395	att Ile	1262
aac Asn	cag G n	aat Asn	cct Pro 400	gct Ala	gca Ala	tct Ser	tca Ser	aat Asn 405	cac His	tgg Trp	cag G n	att Ile	ccg Pro 410	gag G u	tta Leu	1310
gcc Ala	cga Arg	aaa Lys 415	gtt Val	aat Asn	aca Thr	gag G u	cag G n 420	aaa Lys	cat His	acc Thr	act Thr	ttt Phe 425	gag G u	caa G n	cct Pro	1358
gtc Val 430	ttt Phe	tca Ser	gtt Val	tca Ser	aaa Lys	cag G n 435	tca Ser	cca Pro	cca Pro	ata Ile	tca Ser 440	aca Thr	tct Ser	aaa Lys	tgg Trp	1406
ttt Phe 445	gac Asp	cca Pro	aaa Lys	tct Ser	att Ile 450	tgt Cys	aag Lys	aca Thr	cca Pro	agc Ser 455	agc Ser	aat Asn	acc Thr	ttg Leu	gat Asp 460	1454
gat	tac	atg	agc	tgt	ttt	aga	act	cca	gtt	gta	aag	aat	gac	ttt	cca	1502

Asp	Tyr	Met	Ser	Cys 465	Phe	Arg	Thr	Pro	Val 470	Val	Lys	Asn	Asp	Phe 475	Pro		
cct Pro	gct Ala	tgt Cys	cag Gln 480	tig Leu	tca Ser	aca Thr	cct Pro	tat Tyr 485	ggc Gly	caa Gln	cct Pro	gcc Ala	tgt Cys 490	ttc Phe	cag Gln	1550	
cag Gln	caa Gln	cag Gln 495	cat His	caa Gln	ata Ile	ctt Leu	gcc Ala 500	act Thr	cca Pro	ctt Leu	caa Gln	aat Asn 505	tta Leu	cag Gln	gtt Val	1598	
tta Leu	gca Ala 510	tct Ser	tct Ser	tca Ser	gca Ala	aat Asn 515	gaa Glu	tgc Cys	att Ile	tcg Ser	gtt Val 520	aaa Lys	gga Gly	aga Arg	att Ile	1646	
tat Tyr 525	tcc Ser	att Ile	tta Leu	aag Lys	cag Gln 530	ata Ile	gga Gly	agt Ser	gga Gly	ggt Gly 535	tca Ser	agc Ser	aag Lys	gta Val	ttt Phe 540	1694	
cag Gln	gtg Val	tta Leu	aat Asn	gaa Glu 545	aag Lys	aaa Lys	cag Gln	ata Ile	tat Tyr 550	gct Ala	ata Ile	aaa Lys	tat Tyr	gtg Val 555	aac Asn	1742	
tta Leu	gaa Glu	gaa Glu	gca Ala 560	gat Asp	aac Asn	caa Gln	act Thr	ctt Leu 565	gat Asp	agt Ser	tac Tyr	cgg Arg	aac Asn 570	gaa Glu	ata Ile	1790	
gct Ala	tat Tyr	tig Leu 575	aat Asn	aaa Lys	cta Leu	caa Gln	caa Gln 580	cac His	agt Ser	gat Asp	aag Lys	atc Ile 585	atc Ile	cga Arg	ctt Leu	1838	
tat Tyr	gat Asp 590	tat Tyr	gaa Glu	atc Ile	acg Thr	gac Asp 595	cag Gln	tac Tyr	atc Ile	tac Tyr	atg Met 600	gta Val	atg Met	gag Glu	tgt Cys	1886	
gga Gly 605	aat Asn	att Ile	gat Asp	ctt Leu	aat Asn 610	agt Ser	tgg Trp	ctt Leu	aaa Lys	aag Lys 615	aaa Lys	aaa Lys	tcc Ser	att Ile	gat Asp 620	1934	
cca Pro	tgg Trp	gaa Glu	cgc Arg	aag Lys 625	agt Ser	tac Tyr	tgg Trp	aaa Lys	aat Asn 630	atg Met	tta Leu	gag Glu	gca Ala	gtt Val 635	cac His	1982	
aca Thr	atc Ile	cat His	caa Gln 640	cat His	ggc Gly	att Ile	gtt Val	cac His 645	agt Ser	gat Asp	ctt Leu	aaa Lys	cca Pro 650	gct Ala	aac Asn	2030	
ttt Phe	ctg Leu	ata Ile 655	gtt Val	gat Asp	gga Gly	atg Met	cta Leu 660	aag Lys	cta Leu	att Ile	gat Asp	ttt Phe 665	ggg Gly	att Ile	gca Ala	2078	
aac Asn 670	caa Gln	atg Met	caa Gln	cca Pro	gat Asp	aca Thr 675	aca Thr	agt Ser	gtt Val	gtt Val	aaa Lys 680	gat Asp	tct Ser	cag Gln	gtt Val	2126	
ggc Gly 685	aca Thr	gtt Val	aat Asn	tat Tyr	atg Met 690	cca Pro	cca Pro	gaa Glu	gca Ala	atc Ile 695	aaa Lys	gat Asp	atg Met	tct Ser	tcc Ser 700	2174	
tcc Ser	aga Arg	gag Glu	aat Asn	ggg Gly 705	aaa Lys	tct Ser	aag Lys	tca Ser	aag Lys 710	ata Ile	agc Ser	ccc Pro	aaa Lys	agt Ser 715	gat Asp	2222	
gtt Val	tgg Trp	tcc Ser	tta Leu 720	gga Gly	tgt Cys	att Ile	tig Leu	tac Tyr 725	tat Tyr	atg Met	act Thr	tac Tyr	ggg Gly 730	aaa Lys	aca Thr	2270	
cca Pro	ttt Phe	cag Gln	cag Gln	ata Ile	att Ile	aat Asn	cag Gln	att Ile	tct Ser	aaa Lys	tta Leu	cat His	gcc Ala	ata Ile	att Ile	2318	

735 740 745
 gat cct aat cat gaa att gaa ttt ccc gat att cca gag aaa gat ctt 2366
 Asp Pro Asn His Glu Ile Glu Phe Pro Asp Ile Pro Glu Lys Asp Leu
 750 755 760
 caa gat gtg tta aag tgt tgt tta aaa agg gac cca aaa cag agg ata 2414
 Glu Asp Val Leu Lys Cys Cys Leu Lys Arg Asp Pro Lys Glu Arg Ile
 765 770 775 780
 tcc att cct gag ctg ctg gct cat ccc tat gtt caa att caa act cat 2462
 Ser Ile Pro Glu Leu Leu Ala His Pro Tyr Val Glu Ile Glu Thr His
 785 790 795
 cca gtt aac caa atg gcc aag gga acc act gaa gaa atg aaa tat gtt 2510
 Pro Val Asn Glu Met Ala Lys Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val
 800 805 810
 ctg ggc caa ctt gtt ggt ctg aat tct cct aac tcc att ttg aaa gct 2558
 Leu Gly Glu Leu Val Gly Leu Asn Ser Pro Asn Ser Ile Leu Lys Ala
 815 820 825
 gct aaa act tta tat gaa cac tat agt ggt ggt gaa agt cat aat tct 2606
 Ala Lys Thr Leu Tyr Glu His Tyr Ser Gly Gly Glu Ser His Asn Ser
 830 835 840
 tca tcc tcc aag act ttt gaa aaa aaa agg gga aaa aaa tga 2648
 Ser Ser Ser Lys Thr Phe Glu Lys Lys Arg Gly Lys Lys
 845 850 855
 tttgcagttat ttcgtaatgt caaataccac ctataaaata tattggactg ttatactctt 2708
 gaatccctgt ggaaatctac atttgaagac aacatcactc tgaagtgtta tcagcaaaaa 2768
 aaattcagta gattatcttt aaaagaaaac tgtaaaaata gcaaccactt atggtactgt 2828
 atatatgtga gacttgtttt ctctgtttta tgctcttgtg taatctactt gacatcat 2888
 tactcttggga atagtgggtg gatagcaagt atattctaaa aaactttgt a aat aaagttt 2948
 tgtggctaaa atgacactaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2984

<210> 16
 <211> 857
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 16

Met Glu Ser Glu Asp Leu Ser Gly Arg Glu Leu Thr Ile Asp Ser Ile
1 5 10 15

Met Asn Lys Val Arg Asp Ile Lys Asn Lys Phe Lys Asn Glu Asp Leu
20 25 30

Thr Asp Glu Leu Ser Leu Asn Lys Ile Ser Ala Asp Thr Thr Asp Asn
35 40 45

Ser Gly Thr Val Asn Glu Ile Met Met Met Ala Asn Asn Pro Glu Asp
50 55 60

Trp Leu Ser Leu Leu Leu Lys Leu Glu Lys Asn Ser Val Pro Leu Ser
65 70 75 80

JPOXMLDCC01- seq1 . app

Asp Ala Leu Leu Asn₈₅ Lys Leu Ile Gly Arg₉₀ Tyr Ser Gln Ala Ile₉₅ Glu
 Ala Leu Pro Pro₁₀₀ Asp Lys Tyr Gly Gln₁₀₅ Asn Glu Ser Phe Ala Arg Ile₁₁₀
 Gln Val Arg₁₁₅ Phe Ala Glu Leu Lys₁₂₀ Ala Ile Gln Glu Pro₁₂₅ Asp Asp Ala
 Arg Asp₁₃₀ Tyr Phe Gln Met Ala₁₃₅ Arg Ala Asn Cys Lys₁₄₀ Lys Phe Ala Phe
 Val₁₄₅ His Ile Ser Phe Ala₁₅₀ Gln Phe Glu Leu Ser₁₅₅ Gln Gly Asn Val Lys₁₆₀
 Lys Ser Lys Gln Leu₁₆₅ Leu Gln Lys Ala Val₁₇₀ Glu Arg Gly Ala Val₁₇₅ Pro
 Leu Glu Met Leu₁₈₀ Glu Ile Ala Leu Arg₁₈₅ Asn Leu Asn Leu Gln Lys Lys
 Gln Leu Leu₁₉₅ Ser Glu Glu Glu Lys₂₀₀ Lys Asn Leu Ser Ala₂₀₅ Ser Thr Val
 Leu Thr₂₁₀ Ala Gln Glu Ser Phe₂₁₅ Ser Gly Ser Leu Gly₂₂₀ His Leu Gln Asn
 Arg₂₂₅ Asn Asn Ser Cys Asp₂₃₀ Ser Arg Gly Gln Thr₂₃₅ Thr Lys Ala Arg Phe₂₄₀
 Leu Tyr Gly Glu Asn₂₄₅ Met Pro Pro Gln Asp₂₅₀ Ala Glu Ile Gly Tyr₂₅₅ Arg
 Asn Ser Leu Arg₂₆₀ Gln Thr Asn Lys Thr₂₆₅ Lys Gln Ser Cys Pro₂₇₀ Phe Gly
 Arg Val Pro₂₇₅ Val Asn Leu Leu Asn₂₈₀ Ser Pro Asp Cys Asp₂₈₅ Val Lys Thr
 Asp Asp₂₉₀ Ser Val Val Pro Cys₂₉₅ Phe Met Lys Arg Gln Thr Ser Arg Ser
 Glu Cys Arg Asp Leu Val₃₁₀ Val Pro Gly Ser Lys₃₁₅ Pro Ser Gly Asn Asp₃₂₀
 Ser Cys Glu Leu Arg₃₂₅ Asn Leu Lys Ser Val₃₃₀ Gln Asn Ser His Phe₃₃₅ Lys
 Glu Pro Leu Val₃₄₀ Ser Asp Glu Lys Ser₃₄₅ Ser Glu Leu Ile Ile₃₅₀ Thr Asp

Ser Ile Thr Leu Lys Asn Lys Thr Gu Ser Ser Leu Leu Ala Lys Leu
 355 360 365
 Gu Gu Thr Lys Gu Tyr Gn Gu Pro Gu Val Pro Gu Ser Asn Gn
 370 375 380
 Lys Gn Trp Gn Ser Lys Arg Lys Ser Gu Cys Ile Asn Gn Asn Pro
 385 390 395 400
 Ala Ala Ser Ser Asn His Trp Gn Ile Pro Gu Leu Ala Arg Lys Val
 405 410 415
 Asn Thr Gu Gn Lys His Thr Thr Phe Gu Gn Pro Val Phe Ser Val
 420 425 430
 Ser Lys Gn Ser Pro Pro Ile Ser Thr Ser Lys Trp Phe Asp Pro Lys
 435 440 445
 Ser Ile Cys Lys Thr Pro Ser Ser Asn Thr Leu Asp Asp Tyr Met Ser
 450 455 460
 Cys Phe Arg Thr Pro Val Val Lys Asn Asp Phe Pro Pro Ala Cys Gn
 465 470 475 480
 Leu Ser Thr Pro Tyr Gly Gn Pro Ala Cys Phe Gn Gn Gn Gn His
 485 490 495
 Gn Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gn Asn Leu Gn Val Leu Ala Ser Ser
 500 505 510
 Ser Ala Asn Gu Cys Ile Ser Val Lys Gly Arg Ile Tyr Ser Ile Leu
 515 520 525
 Lys Gn Ile Gly Ser Gly Gly Ser Ser Lys Val Phe Gn Val Leu Asn
 530 535 540
 Gu Lys Lys Gn Ile Tyr Ala Ile Lys Tyr Val Asn Leu Gu Gu Ala
 545 550 555 560
 Asp Asn Gn Thr Leu Asp Ser Tyr Arg Asn Gu Ile Ala Tyr Leu Asn
 565 570 575
 Lys Leu Gn Gn His Ser Asp Lys Ile Ile Arg Leu Tyr Asp Tyr Gu
 580 585 590
 Ile Thr Asp Gn Tyr Ile Tyr Met Val Met Gu Cys Gly Asn Ile Asp
 595 600 605
 Leu Asn Ser Trp Leu Lys Lys Lys Lys Ser Ile Asp Pro Trp Gu Arg
 610 615 620
 Lys Ser Tyr Trp Lys Asn Met Leu Gu Ala Val His Thr Ile His Gn

625 630 635 640

His	Gly	Ile	Val	His 645	Ser	Asp	Leu	Lys	Pro 650	Ala	Asn	Phe	Leu	Ile 655	Val
Asp	Gly	Met	Leu 660	Lys	Leu	Ile	Asp	Phe 665	Gly	Ile	Ala	Asn	Gln 670	Met	Gln
Pro	Asp	Thr 675	Thr	Ser	Val	Val	Lys 680	Asp	Ser	Gln	Val	Gly 685	Thr	Val	Asn
Tyr	Met 690	Pro	Pro	Glu	Ala	Ile 695	Lys	Asp	Met	Ser	Ser 700	Ser	Arg	Glu	Asn
Gly 705	Lys	Ser	Lys	Ser	Lys 710	Ile	Ser	Pro	Lys	Ser 715	Asp	Val	Trp	Ser	Leu 720
Gly	Cys	Ile	Leu	Tyr 725	Tyr	Met	Thr	Tyr	Gly 730	Lys	Thr	Pro	Phe	Gln 735	Gln
Ile	Ile	Asn	Gln 740	Ile	Ser	Lys	Leu	His 745	Ala	Ile	Ile	Asp	Pro 750	Asn	His
Glu	Ile	Glu 755	Phe	Pro	Asp	Ile	Pro 760	Glu	Lys	Asp	Leu	Gln 765	Asp	Val	Leu
Lys	Cys 770	Cys	Leu	Lys	Arg	Asp 775	Pro	Lys	Gln	Arg	Ile 780	Ser	Ile	Pro	Glu
Leu 785	Leu	Ala	His	Pro	Tyr 790	Val	Gln	Ile	Gln	Thr 795	His	Pro	Val	Asn	Gln 800
Met	Ala	Lys	Gly	Thr 805	Thr	Glu	Glu	Met	Lys 810	Tyr	Val	Leu	Gly	Gln 815	Leu
Val	Gly	Leu	Asn 820	Ser	Pro	Asn	Ser	Ile 825	Leu	Lys	Ala	Ala	Lys 830	Thr	Leu
Tyr	Glu	His 835	Tyr	Ser	Gly	Gly	Glu 840	Ser	His	Asn	Ser	Ser 845	Ser	Ser	Lys
Thr	Phe 850	Glu	Lys	Lys	Arg	Gly 855	Lys	Lys							

```
<210> 17
<211> 1735
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

<220>
<221> CDS
<222> (242) .. (913)

<400> 17
 gtt atc agag gtgagcccggt gctcttcagc ggagaagatc ccctacctgg ccgcccggcca 60
 ctttctgtgg gccgtgggggt cctcaaggag acggcccttg ggctcagggg ctgcgtttcc 120
 acacgcgcct tttccagggc tcccgcgccc gttcctgcct ggccgcccggc cgctccaaca 180
 gcagcacaag gcgggactca gaaccggcgt tcagggccgc cagcggccgc gaggcctga 240
 g atg agg ctg caa aga ccc cga cag gcc ccg gcg ggt ggg agg cgc gcg 289
 Met Arg Leu G n Arg Pro Arg G n Ala Pro Ala Gly Gly Arg Arg Ala
 1 5 10 15
 ccc cgg ggc ggg cgg ggc tcc ccc tac cgg cca gac ccg ggg aga ggc 337
 Pro Arg Gly Gly Arg Gly Ser Pro Tyr Arg Pro Asp Pro Gly Arg Gly
 20 25 30
 gcg cgg agg ctg cga agg ttc cag aag ggc ggg gag ggg gcg ccg cgc 385
 Ala Arg Arg Leu Arg Arg Phe G n Lys Gly Gly Gu Gly Ala Pro Arg
 35 40 45
 gct gac cct ccc tgg gca ccg ctg ggg acg atg gcg ctg ctg gcc ttg 433
 Ala Asp Pro Pro Trp Ala Pro Leu Gly Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu
 50 55 60
 ctg ctg gtc gtg gcc cta ccg cgg gtg tgg aca gac gcc aac ctg act 481
 Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr
 65 70 75 80
 gcg aga caa cga gat cca gag gac tcc cag cga acg gac gag ggt gac 529
 Ala Arg G n Arg Asp Pro Gu Asp Ser G n Arg Thr Asp Gu Gly Asp
 85 90 95
 aat aga gtg tgg tgt cat gtt tgt gag aga gaa aac act ttc gag tgc 577
 Asn Arg Val Trp Cys His Val Cys Gu Arg Gu Asn Thr Phe Gu Cys
 100 105 110
 cag aac cca agg agg tgc aaa tgg aca gag cca tac tgc gtt ata gcg 625
 G n Asn Pro Arg Arg Cys Lys Trp Thr Gu Pro Tyr Cys Val Ile Ala
 115 120 125
 gcc gtg aaa ata ttt cca cgt ttt ttc atg gtt gcg aag cag tgc tcc 673
 Ala Val Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val Ala Lys G n Cys Ser
 130 135 140
 gct ggt tgt gca gcg atg gag aga ccc aag cca gag gag aag cgg ttt 721
 Ala Gly Cys Ala Ala Met Gu Arg Pro Lys Pro Gu Gu Lys Arg Phe
 145 150 155 160
 ctg ctg gaa gag ccc atg ccc ttc ttt tac ctg aag tgt tgt aaa att 769
 Leu Leu Gu Gu Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu Lys Cys Cys Lys Ile
 165 170 175
 cgc tac tgc aat tta gag ggg cca cct atc aac tca tca gtg ttc aaa 817
 Arg Tyr Cys Asn Leu Gu Gly Pro Pro Ile Asn Ser Ser Val Phe Lys
 180 185 190
 gaa tat gct ggg agc atg ggt gag agc tgt ggt ggg ctg tgg ctg gcc 865
 Gu Tyr Ala Gly Ser Met Gly Gu Ser Cys Gly Gly Leu Trp Leu Ala
 195 200 205
 atc ctg ctg ctg ctg gcc tcc att gca gcc ggc ctg agc ctg tct tga 913
 Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu Ser Leu Ser
 210 215 220
 gccacgggac tggcacagac tgagccttcc ggagcatgga ctgcctccag accgttgtca 973
 cctgttgcattaaacttgtt ttctgttgat tacctcttgg tttgacttcc cagggtcttg 1033

JPOXML.DOC01-seql . app

ggat gggaga gt ggggat ca ggt gcagt t g gct ctt aacc ct caaggggt t ctt t aact ca 1093
cat t cagagg aagt ccagat ct cct gagt a gt gat ttt gg t gacaagtt t t t ct ctt t ga 1153
aat caaacct t gt aact cat t t att gct ga tggccact ct t t t cct t gac t cccct ct gc 1213
ct ct gagggc t t cagt att g at ggggaggg aggcct aagt accact cat g gagagt at gt 1273
gct gagat gc t t ccgacct t t caggt gacg caggaacact gggggagt ct gaat gat t gg 1333
ggg gaagaca t cctt ggagt gaaggact cc t cagcat ggg gggcagt ggg gcacacgt t a 1393
gggct gcccc cat t ccagt g gt ggaggcgc t gt ggat ggc t gct ttt cct caacct t t cc 1453
t accagatt c caggaggcag aagat aact a att gt gt t ga agaaact t ag act t caccca 1513
ccagct ggca caggt gcaca gat t cat aaa t t cccacacg t gt gt gt t ca acat ct gaaa 1573
ct t aggccaa gt agagagca t caggggt aaa tggcgt t cat t t ct ct gt t a agat gcagcc 1633
at ccat gggg agct gagaaa t cagact caa agt t ccacca aaaacaaat a caaggggact 1693
t caaaagt t c acgaaaaaat t gaatt aaaa gat aaaaat t aa 1735

<210> 18
<211> 223
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Arg Leu Gln Arg Pro Arg Gln Ala Pro Ala Gly Gly Arg Arg Ala
1 5 10 15

Pro Arg Gly Gly Arg Gly Ser Pro Tyr Arg Pro Asp Pro Gly Arg Gly
20 25 30

Ala Arg Arg Leu Arg Arg Phe Gln Lys Gly Gly Glu Gly Ala Pro Arg
35 40 45

Ala Asp Pro Pro Trp Ala Pro Leu Gly Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu
50 55 60

Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr
65 70 75 80

Ala Arg Gln Arg Asp Pro Glu Asp Ser Gln Arg Thr Asp Glu Gly Asp
85 90 95

Asn Arg Val Trp Cys His Val Cys Glu Arg Glu Asn Thr Phe Glu Cys
100 105 110

Gln Asn Pro Arg Arg Cys Lys Trp Thr Glu Pro Tyr Cys Val Ile Ala
115 120 125

Ala Val Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val Ala Lys Gln Cys Ser
130 135 140

Ala Gly Cys Ala Ala Met Glu Arg Pro Lys Pro Glu Glu Lys Arg Phe

145 150 155 160

Leu Leu G u G u Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu Lys Oys Oys Lys Ile
165 170 175

Arg Tyr Cys Asn Leu Glu Gly Pro Pro Ile Asn Ser Ser Val Phe Lys
180 185 190

G u Tyr A l a G y Ser Met G y G u Ser Cys G y G y Leu Trp Leu A l a
195 200 205

I l e L e u L e u L e u L e u A l a S e r I l e A l a A l a G l y L e u S e r L e u S e r
210 215 220

<210>	19
<211>	9
<212>	PRT
<213>	artificial

```
<220>
<223>  An artificially synthesized peptide sequence
<400>  19
```

I l e Tyr G u Val Met Val Leu Al a Met
1 5

<210>	20
<211>	9
<212>	PRT
<213>	artificial

```
<220>
<223>  An artificially synthesized peptide sequence
<400>  20
```

Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu
1 5

<210>	21
<211>	9
<212>	PRT
<213>	artificial

```
<220>
<223>  An artificially synthesized peptide sequence
<400>  21
```

Val Phe Arg G u Ala G u Val Thr Leu
1 5

<210>	22
<211>	9
<212>	PRT
<213>	artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 22

Leu Tyr Val Glu Val Thr Asn Glu Ala
 1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 23

Lys Tyr Glu Ala His Val Pro Glu Asn
 1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 24

Lys Tyr Glu Leu Phe Gly His Ala Val
 1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 25

Arg Ser Leu Lys Glu Arg Asn Pro Leu
 1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 26

Arg Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu
 1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 27

Lys Gly Gly Phe Ile Leu Pro Val Leu
1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 28

Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser
1 5

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 29

Leu Phe Ser Thr Asp Asn Asp Asp Phe
1 5

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 30

Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe
1 5 10

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 31

Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala Tyr Ser Ile
1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 32

Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 33

Asp Phe Glu Ala Lys Asn Gln His Thr Leu
1 5 10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 34

Lys Tyr Glu Ala His Val Pro Glu Asn Ala
1 5 10

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 35

Lys Tyr Glu Leu Phe Gly His Ala Val Ser
1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 36

Arg Asn Asn Ile Tyr Glu Val Met Val Leu
1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 37

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

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 38

Arg	Ile	Leu	Arg	Asp	Pro	Ala	Gly	Trp	Leu
1				5					10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 39

Cys	Asn	Gln	Ser	Pro	Val	Arg	Gln	Val	Leu
1				5					10

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 40

Val	Tyr	Ile	Glu	Ile	Lys	Phe	Thr	Leu
1				5				

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 41

Arg	Tyr	Ser	Val	Ala	Leu	Ala	Trp	Leu
1				5				

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 42

Val Tyr Pro Ala Asn Glu Val Thr Leu
 1 5

<210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 43

His Tyr Thr Pro Gln Gln Asn Gly Leu
 1 5

<210> 44
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 44

Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu
 1 5

<210> 45
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 45

Gly Tyr Gly Asp Phe Ser Glu Pro Leu
 1 5

<210> 46
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 46

Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Met Leu
 1 5

<210> 47
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 47

Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly Lys Ile
1 5

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 48

Lys Tyr Asn Pro Asn Pro Asp Gln Ser
1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 49

Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu
1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 50

Lys Tyr Leu Ser Asp Met Ser Tyr Val
1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 51

Lys Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu
1 5

<210> 52

<211> 9

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 52

Arg Tyr Lys Asp Asn Phe Thr Ala Ala
1 5

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 53

Lys Ala Ile Gu Gu Gly Tyr Arg Leu
1 5

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 54

Lys Tyr Ser Lys Ala Lys Gn Gu Ala
1 5

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 55

Ala Phe Gn Asp Val Gly Ala Cys Ile
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 56

Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu
1 5

<210> 57

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 57

Arg Pro Pro Ser Ala Pro Leu Asn Leu
 1 5

<210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 58

Lys Cys Pro Leu Thr Val Arg Asn Leu
 1 5

<210> 59
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 59

Ser Tyr Asn Val Val Cys Lys Lys Cys
 1 5

<210> 60
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 60

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

<210> 61
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 61

Met Tyr Cys Gly Ala Asp Gly Glu Trp Leu
 1 5 10

<210> 62
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 62

Gly Tyr Thr Asp Lys Gln Arg Arg Asp Phe
 1 5 10

<210> 63
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 63

Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe
 1 5 10

<210> 64
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 64

Lys Phe Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Leu
 1 5 10

<210> 65
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 65

Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met
 1 5 10

<210> 66
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 66

Ile Phe Tyr Phe Ala Leu Phe Ser Cys Leu
 1 5 10

<210> 67
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> SYGI VMMEVM

<400> 67

Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met
 1 5 10

<210> 68
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 68

Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu
 1 5 10

<210> 69
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 69

Lys Tyr Asn Pro Asn Pro Asp Gln Ser Val
 1 5 10

<210> 70
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 70

Asn Phe Thr Ala Ala Gly Tyr Thr Thr Leu
 1 5 10

<210> 71
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 71

Gln Phe Asp His Pro Asn Ile Ile His Leu
 1 5 10

<210> 72
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 72

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

<210> 73
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 73

Lys Gln GuAla Asp GuGu Lys His Leu
 1 5 10

<210> 74
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 74

Arg Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr Leu
 1 5 10

<210> 75
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 75

Arg Val Tyr Ile GuIle Lys Phe Thr Leu
 1 5 10

<210> 76
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 76

Ser Tyr Val Phe His Val Arg Ala Arg Thr

1

5

10

<210> 77

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 77

Glu	Trp	Leu	Val	Pro	Ile	Gly	Asn	Cys	Leu
1				5					10

<210> 78

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 78

Arg	Val	Tyr	Pro	Ala	Asn	Glu	Val	Thr	Leu
1				5					10

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 79

Glu	Tyr	Met	Glu	Asn	Gly	Ser	Leu	Asp	Ala
1				5					10

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 80

Thr	Tyr	Pro	Pro	Phe	Val	Asn	Phe	Phe
1				5				

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 81

Leu Tyr Oys Thr Ser Met Met Asn Leu
 1 5

<210> 82
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide seque

<400> 82

Leu Tyr Val Val Lys G n G u Trp Phe
 1 5

<210> 83
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 83

Asn Tyr Val Asn lle Leu Al a Thr lle
 1 5

<210> 84
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 84

lle Tyr Thr Al a Asp Pro G u Ser Phe
 1 5

<210> 85
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 85

Leu Tyr Lys Al a Asp Oys Arg Val lle
 1 5

<210> 86
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 86

Ser Phe Gln Met Thr Ser Asp Glu Leu
1 5

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence
<400> 87

Ile Phe Leu Lys Tyr Ser Lys Asp Leu
1 5

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence
<400> 88

Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr Leu
1 5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence
<400> 89

Asp Phe Asn Ser Lys Val Thr His Leu
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence
<400> 90

Lys Gln Glu Glu Leu Ile Lys Ala Leu
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 91

Arg Gly Glu Gln Val Thr Leu Phe Leu
1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 92

Arg Leu Pro Ser Val Ala Leu Leu Leu
1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 93

Lys Pro Glu Cys Gly Arg Gln Ser Leu
1 5

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 94

Ile Phe Gly Ser Ile Pro Asp Ile Phe
1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 95

Arg Val Ile Gly Pro Pro Val Val Leu
1 5

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 96

Lys Tyr Ser Lys Asp Leu Val Lys Thr
1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 97

Asp Phe Tyr Ala Ala Val Asp Asp Phe
1 5

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 98

Leu Tyr Gu Lys Ala Asn Thr Pro Gu Leu
1 5 10

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 99

Asn Tyr Val Asn Ile Leu Ala Thr Ile Ile
1 5 10

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 100

Ser Tyr Val Gu Gu Gu Met Pro Gn Ile
1 5 10

<210> 101

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 101

Asp Phe Gln Asp Ser Val Phe Asn Asp Leu
1 5 10

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 102

Ser Phe Phe Glu Arg Arg Ser His Thr Leu
1 5 10

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 103

Ser Phe Ser Lys Thr Pro Lys Arg Ala Leu
1 5 10

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 104

Lys Tyr Leu Pro Leu Gly Asp Glu Arg Cys
1 5 10

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 105

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

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 106

Lys Val Pro Pro Phe G n Asp Qys Ile Leu
 1 5 10

<210> 107
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 107

Arg Pro Pro Thr G u G n Ala Asn Val Leu
 1 5 10

<210> 108
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 108

Lys Tyr Ser Lys Asp Leu Val Lys Thr Tyr
 1 5 10

<210> 109
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 109

Val Val G u G u Asn Ile Val Lys Asp Leu
 1 5 10

<210> 110
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 110

Ile Phe Val Arg Val Met G u Ser Leu
 1 5

<210> 111
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 111

Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu
1 5

<210> 112
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 112

Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu
1 5 10

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 113

Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu
1 5 10

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 114

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 115

Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val
1 5

<210> 116
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 116

Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val
1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 117

Val Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val
1 5

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 118

Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 119

Arg Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu
1 5

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 120

Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu
1 5

<210> 121

<211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 121

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 1 5 10

<210> 122
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 122

Val Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val
 1 5 10

<210> 123
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 123

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

<210> 124
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 124

Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr
 1 5 10

<210> 125
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 125

Val Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val
 1 5 10

<210> 126

<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 126

Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val Met
1 5 10

<210> 127
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 127

Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu
1 5 10

<210> 128
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 128

Leu Thr Leu Leu Ser Ile Phe Val Arg Val
1 5 10

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 129

Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile
1 5

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 130

Leu Phe Glu Arg Gly Glu Arg Arg Leu
1 5

<210> 131
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

 <400> 131
 Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu
 1 5

<210> 132
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

 <400> 132
 Glu Tyr Asn Ile Val Lys Arg Asp Val
 1 5

<210> 133
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

 <400> 133
 Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val Leu
 1 5 10

<210> 134
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

 <400> 134
 Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu
 1 5 10

<210> 135
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

 <400> 135
 Arg Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu
 1 5 10

<210> 136
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> DFLEAVKRHI

<400> 136

Asp Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg His Ile
 1 5 10

<210> 137
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 137

Arg Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu
 1 5 10

<210> 138
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 138

Arg Pro Phe Val Val Val Gln Ala Arg Leu
 1 5 10

<210> 139
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 139

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

<210> 140
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 140

Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu
 1 5

<210> 141
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 141

Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu
 1 5

<210> 142
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 142

Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu
 1 5

<210> 143
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 143

Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu
 1 5

<210> 144
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 144

Phe Val Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu
 1 5

<210> 145
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 145

Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu

1

5

<210> 146
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 146

Arg Leu Gly Asp Ser Arg His Arg Ile
 1 5

<210> 147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 147

Val Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu
 1 5

<210> 148
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 148

Glu Leu Ala Val Val Pro Val Phe Val
 1 5

<210> 149
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 149

Arg Leu Ile Gly Trp Asn Asp Trp Ile
 1 5

<210> 150
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 150

Arg Val Ser G u l l e l l e Ser Phe Al a
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 151

G y Leu Al a Ser Ser Arg Val Arg Leu
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 152

Al a Leu G y Al a Al a Cys Leu Leu Leu
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 153

Val G n Cys Asp Ser Cys G n G u Leu
1 5

<210> 154
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 154

Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val
1 5 10

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 155

Asn Leu Cys Cys Arg Gln Gln Phe Phe Ile
1 5 10

<210> 156
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 156

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

<210> 157
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 157

Met Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Tyr Asn Ile
1 5 10

<210> 158
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 158

Cys Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu
1 5 10

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 159

Ala Leu Gly Ala Ala Cys Leu Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 160
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 160

Val	Val	G n	Al a	Ser	Leu	Trp	Leu	Tyr	Leu
1				5					10

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 161

Arg	Leu	Ile	Gly	Trp	Asn	Asp	Trp	Ile	Ile
1				5					10

<210> 162

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 162

G n	G u	Leu	Al a	Val	Val	Pro	Val	Phe	Val
1				5					10

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 163

Phe	Ile	Ser	Asn	G u	Gly	Asn	G n	Asn	Leu
1				5					10

<210> 164

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 164

Arg	G n	G n	Phe	Phe	Ile	Asp	Phe	Arg	Leu
1				5					10

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 165

Gly Leu Asn Pro Gly Thr Val Asn Ser Cys
1 5 10

<210> 166

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 166

Arg Leu Gln Met Arg Gly Arg Pro Asn Ile
1 5 10

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 167

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

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 168

Ile Tyr Asn Glu Leu Leu Tyr Asp Leu
1 5

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> MYEEKLNIL

<400> 169

Met Tyr Glu Glu Lys Leu Asn Ile Leu
1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 170

Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro Leu Leu
1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 171

Lys Phe Ser Ala Ile Ala Ser Gln Leu
1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 172

Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu
1 5

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 173

Ile Phe Asn Ser Leu Gln Gly Gln Leu
1 5

<210> 174

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 174

Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu
1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 175

Met Phe Glu Ser Thr Ala Ala Asp Leu
 1 5

<210> 176
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 176

Ser Phe Asp Ser Gly Ile Ala Gly Leu
 1 5

<210> 177
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 177

Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser Phe Phe
 1 5

<210> 178
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 178

Ile Phe Ser Ile Arg Ile Leu His Leu
 1 5

<210> 179
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 179

Lys Ile Glu Glu Leu Glu Ala Leu Leu
 1 5

<210> 180
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 180

Lys Leu Asn Ile Leu Lys Glu Ser Leu
 1 5

<210> 181
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 181

Lys Leu Gln Gln Cys Lys Ala Glu Leu
 1 5

<210> 182
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 182

Phe Thr Ile Asp Val Asp Lys Lys Leu
 1 5

<210> 183
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 183

Gln Leu Gln Glu Val Lys Ala Lys Leu
 1 5

<210> 184
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 184

Ile Tyr Asn Glu Leu Leu Tyr Asp Leu Leu
 1 5 10

<210> 185
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 185

Arg Ser Leu Ala Leu Ile Phe Asn Ser Leu
1 5 10

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 186

Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu
1 5 10

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 187

Arg Leu Leu Arg Thr Glu Leu Gln Lys Leu
1 5 10

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 188

Lys Asn Ile Arg Leu Leu Arg Thr Glu Leu
1 5 10

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 189

Arg Gln Glu Glu Met Lys Lys Leu Ser Leu
1 5 10

<210> 190

<211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 190

Arg Val Arg Pro Leu Leu Pro Ser Glu Leu
 1 5 10

<210> 191
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 191

Arg Ile Leu Arg Ser Arg Arg Ser Pro Leu
 1 5 10

<210> 192
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 192

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

<210> 193
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 193

Lys Asn Gln Ser Phe Ala Ser Thr His Leu
 1 5 10

<210> 194
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 194

Lys Val Tyr Leu Arg Val Arg Pro Leu Leu
 1 5 10

<210> 195

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 195

Asp Ser Met Glu Lys Val Lys Val Tyr Leu
 1 5 10

<210> 196
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 196

Lys Tyr Gln Ala Tyr Met Ser Asn Leu
 1 5

<210> 197
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 197

Val Tyr Val Pro Leu Lys Glu Leu Leu
 1 5

<210> 198
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 198

Glu Tyr His Lys Leu Ala Arg Lys Leu
 1 5

<210> 199
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 199

Ser Tyr Glu Leu Pro Asp Thr Lys Phe
 1 5

<210> 200
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

 <400> 200
 Lys Tyr Glu Lys Lys Ala Thr Leu Ile
 1 5

<210> 201
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

 <400> 201
 Lys Tyr Ala Arg Gly Lys Glu Ala Ile
 1 5

<210> 202
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

 <400> 202
 Asp Phe Leu Lys Ile Phe Thr Phe Leu
 1 5

<210> 203
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

 <400> 203
 Gly Phe Leu Cys Pro Ser Tyr Glu Leu
 1 5

<210> 204
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

 <400> 204
 Leu Phe Asn Val Asp Ala Phe Lys Leu
 1 5

<210> 205
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 205

Ser Phe Asp Glu Met Asn Ala Glu Leu
 1 5

<210> 206
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 206

Ile Phe Thr Phe Leu Tyr Gly Phe Leu
 1 5

<210> 207
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 207

Lys Phe Glu Glu Glu Val Pro Arg Ile
 1 5

<210> 208
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 208

Arg Ile Asn His Glu Arg Asn Glu Leu
 1 5

<210> 209
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 209

Ser Phe Met Ser Gly Ala Asp Ser Phe
 1 5

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

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 210

Ile Phe Lys Asp Leu Gly Tyr Pro Phe
 1 5

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

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 211

Glu Tyr Gln Leu Val Val Gln Thr Thr
 1 5

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

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 212

Lys Ala Leu Asn Lys Lys Met Gly Leu
 1 5

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

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 213

Glu Val Pro Arg Ile Phe Lys Asp Leu
 1 5

<210> 214
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 214

Lys Tyr Arg Ala Gln Val Tyr Val Pro Leu

1

5

10

<210> 215
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 215

Glu Tyr Glu Glu Cys Met Ser Glu Asp Leu
 1 5 10

<210> 216
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 216

Lys Tyr Ser Val Ala Asp Ile Glu Arg Ile
 1 5 10

<210> 217
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 217

Asp Tyr Thr Ile Lys Cys Tyr Glu Ser Phe
 1 5 10

<210> 218
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 218

Lys Phe Glu Glu Glu Val Pro Arg Ile Phe
 1 5 10

<210> 219
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 219

Ala Phe Ile G n G n Cys Ile Arg G n Leu
 1 5 10

<210> 220
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 220

Arg Ser G n Asp Val Asn Lys G n Gly Leu
 1 5 10

<210> 221
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 221

Arg Thr Leu Lys G u G u Val G n Lys Leu
 1 5 10

<210> 222
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 222

Arg Gly Lys G u Ala Ile G u Thr G n Leu
 1 5 10

<210> 223
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 223

Arg Ala Leu Asn G u G n Ile Ala Arg Leu
 1 5 10

<210> 224
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 224

G u Tyr G n Leu Val Val G n Thr Thr Thr
1 5 10

<210> 225
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 225

G u Thr G u G u G u Ile Asn Lys Ala Leu
1 5 10

<210> 226
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 226

Leu Leu G u Ser Thr Val Asn G n Gly Leu
1 5 10

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 227

Tyr Met Ser Cys Phe Arg Thr Pro Val
1 5

<210> 228
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 228

Lys G n Ile Tyr Ala Ile Lys Tyr Val
1 5

<210> 229
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 229

Asn Met Leu Glu Ala Val His Thr Ile
 1 5

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 230

Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys Asp Val
 1 5

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 231

Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu
 1 5

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 232

Tyr Val Leu Gly Gln Leu Val Gly Leu
 1 5

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 233

Ser Leu Gly Cys Ile Leu Tyr Tyr Met
 1 5

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 234

Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val
1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 235

Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val
1 5

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 236

Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu
1 5

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 237

Ser Leu Leu Ala Lys Leu Glu Glu Thr
1 5

<210> 238

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 238

Leu Phe Glu Arg Gly Glu Arg Arg Leu
1 5

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 239

Leu Leu Ala His Pro Tyr Val G n Ile
1 5

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 240

Lys Leu Ile Gly Arg Tyr Ser G n Ala
1 5

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 241

Asn Leu Asn Leu G n Lys Lys G n Leu
1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 242

Met G n Pro Asp Thr Thr Ser Val Val
1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 243

Lys Leu G n G n His Ser Asp Lys Ile
1 5

<210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 244

Phe Ala Phe Val His Ile Ser Phe Ala
 1 5

<210> 245
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 245

Cys Glu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Val
 1 5

<210> 246
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 246

Ser Ile Leu Lys Ala Ala Lys Thr Leu
 1 5

<210> 247
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 247

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

<210> 248
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 248

Asn Leu Leu Asn Ser Pro Asp Cys Asp Val
 1 5 10

<210> 249
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 249

Phe Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu
 1 5 10

<210> 250
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 250

Thr Thr Phe Gu Gn Pro Val Phe Ser Val
 1 5 10

<210> 251
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 251

Val Leu Asn Gu Lys Lys Gn Ile Tyr Ala
 1 5 10

<210> 252
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 252

Gly Met Leu Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile
 1 5 10

<210> 253
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 253

Leu Leu Ser Gu Gu Gu Lys Lys Asn Leu
 1 5 10

<210> 254
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 254

Tyr Met Ser Cys Phe Arg Thr Pro Val Val
1 5 10

<210> 255

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 255

Met Met Ala Asn Asn Pro Glu Asp Trp Leu
1 5 10

<210> 256

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 256

Met Val Met Glu Cys Gly Asn Ile Asp Leu
1 5 10

<210> 257

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 257

Tyr Met Pro Pro Glu Ala Ile Lys Asp Met
1 5 10

<210> 258

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 258

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

<210> 259

<211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 259

Asn Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val
 1 5 10

<210> 260
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 260

Gln Ile Leu Ala Thr Pro Leu Gln Asn Leu
 1 5 10

<210> 261
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 261

Leu Ile Val Asp Gly Met Leu Lys Leu Ile
 1 5 10

<210> 262
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 262

Asn Leu Asn Leu Gln Lys Lys Gln Leu Leu
 1 5 10

<210> 263
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 263

Gln Met Gln Pro Asp Thr Thr Ser Val Val
 1 5 10

<210> 264

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 264

Lys Gly Thr Thr Glu Glu Met Lys Tyr Val
 1 5 10

<210> 265
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequenc

<400> 265

Leu Thr Ile Asp Ser Ile Met Asn Lys Val
 1 5 10

<210> 266
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 266

Lys Leu Gln Gln His Ser Asp Lys Ile Ile
 1 5 10

<210> 267
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 267

Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val
 1 5

<210> 268
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 268

Gly Leu Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu
 1 5

<210> 269
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 269

Leu Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val
 1 5

<210> 270
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 270

Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val
 1 5

<210> 271
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 271

Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu Leu Ala
 1 5

<210> 272
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 272

Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu
 1 5

<210> 273
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 273

Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala
 1 5

<210> 274
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 274

Phe Met Val Ala Lys Gln Cys Ser Ala
 1 5

<210> 275
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 275

Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5

<210> 276
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 276

Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val
 1 5

<210> 277
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 277

Ala Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile
 1 5

<210> 278
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 278

Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr Asp Ala
 1 5

<210> 279
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 279

Ser Met Gly Glu Ser Cys Gly Gly Leu
 1 5

<210> 280
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 280

Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala
 1 5

<210> 281
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 281

Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr
 1 5

<210> 282
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 282

Arg Val Trp Thr Asp Ala Asn Leu Thr
 1 5

<210> 283
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 283

Phe Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe

1

5

<210> 284
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 284

Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala Leu
 1 5

<210> 285
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 285

Gly Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu
 1 5

<210> 286
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 286

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

<210> 287
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 287

Gly Leu Trp Leu Ala Ile Leu Leu Leu Leu
 1 5 10

<210> 288
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 288

Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala Gly Leu
1 5 10

<210> 289
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 289

Thr Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val
1 5 10

<210> 290
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 290

Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala Leu
1 5 10

<210> 291
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 291

Phe Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe
1 5 10

<210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 292

Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala Ala
1 5 10

<210> 293
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 293

Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val Ala
1 5 10

<210> 294
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 294

Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val Ala
1 5 10

<210> 295
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 295

Leu Val Val Ala Leu Pro Arg Val Trp Thr
1 5 10

<210> 296
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 296

Met Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Val Val
1 5 10

<210> 297
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 297

Arg Leu Gln Arg Pro Arg Gln Ala Pro Ala
1 5 10

<210> 298
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 298

Cys	Gln	Asn	Pro	Arg	Arg	Cys	Lys	Trp	Thr
1				5					10

<210> 299

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 299

Arg	Val	Trp	Thr	Asp	Ala	Asn	Leu	Thr	Ala
1				5					10

<210> 300

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 300

Trp	Ala	Pro	Leu	Gly	Thr	Met	Ala	Leu	Leu
1				5					10

<210> 301

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 301

Thr	Glu	Pro	Tyr	Cys	Val	Ile	Ala	Ala	Val
1				5					10

<210> 302

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 302

Leu	Glu	Glu	Pro	Met	Pro	Phe	Phe	Tyr	Leu
1				5					10

<210> 303

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 303

Leu Glu Gly Pro Pro Ile Asn Ser Ser Val
1 5 10

<210> 304

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 304

Tyr Leu Lys Cys Cys Lys Ile Arg Tyr Cys
1 5 10

<210> 305

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 305

Val Lys Ile Phe Pro Arg Phe Phe Met Val
1 5 10

<210> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 306

Lys Ile Phe Pro Ser Lys Arg Ile Leu
1 5

<210> 307

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 307

Arg Gly Ser Val Leu Glu Gly Val Leu
1 5

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 308

Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu
1 5

<210> 309

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 309

Ile Gly Asn Phe Ile Ile Glu Asn Leu
1 5

<210> 310

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 310

Thr Ala Val Ala Val Val Glu Ile Leu
1 5

<210> 311

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 311

Asn Gln Ser Pro Val Arg Gln Val Leu
1 5

<210> 312

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 312

Lys Gln Asp Thr Tyr Asp Val His Leu
1 5

<210> 313

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 313

Asp Tyr Glu Gly Ser Gly Ser Asp Ala
 1 5

<210> 314
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 314

Gly Trp Leu Leu Leu Asn Lys Pro Leu
 1 5

<210> 315
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 315

Ile Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu
 1 5

<210> 316
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 316

Thr Ala Pro Pro Tyr Asp Thr Leu Leu
 1 5

<210> 317
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 317

Val Val Leu Ser Leu Lys Lys Phe Leu
 1 5

<210> 318
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 318

Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu
 1 5

<210> 319
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 319

Val Thr Asn Glu Ala Pro Phe Val Leu
 1 5

<210> 320
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 320

Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu
 1 5

<210> 321
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 321

Asp Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu
 1 5

<210> 322
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 322

Gly Pro Leu Ala Ser Leu Leu Leu Leu
 1 5

<210> 323
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 323

Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu
1 5

<210> 324

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 324

Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu
1 5

<210> 325

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 325

Asn Asn Ile Tyr Glu Val Met Val Leu
1 5

<210> 326

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 326

Leu Leu Leu Leu Glu Val Cys Trp Leu
1 5

<210> 327

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 327

Gly Cys Pro Gly Glu Glu Pro Ala Leu
1 5

<210> 328

<211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 328

G u Tyr Thr Leu Thr Ile G n Ala Thr
 1 5

<210> 329
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 329

G u Thr Val G n G u Arg Arg Ser Leu
 1 5

<210> 330
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 330

Ser Tyr Arg Ile Leu Arg Asp Pro Ala
 1 5

<210> 331
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 331

G y G n Val Thr Ala Val G y Thr Leu
 1 5

<210> 332
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 332

G y Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu
 1 5

<210> 333

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 333

G y l l e L e u T h r T h r A r g L y s G y L e u
 1 5

<210> 334
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 334

H i s P r o G u S e r A s n G n G y l l e L e u
 1 5

<210> 335
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 335

V a l L e u A l a L e u L e u P h e L e u L e u L e u
 1 5

<210> 336
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 336

G u G y A s p T h r V a l V a l L e u S e r L e u
 1 5

<210> 337
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 337

T h r l l e S e r V a l l l e S e r S e r G y L e u
 1 5

<210> 338
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 338

Val Leu Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu
 1 5

<210> 339
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 339

Glu Trp Gly Ser Arg Phe Lys Lys Leu
 1 5

<210> 340
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 340

Lys Val Val Glu Val Gln Gu Gly Ile
 1 5

<210> 341
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 341

Thr Tyr Asp Val His Leu Ser Leu Ser
 1 5

<210> 342
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 342

Phe Tyr Ser Ile Thr Gly Pro Gly Ala
 1 5

<210> 343
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 343

Ile Tyr Thr Tyr Asn Gly Val Val Ala
 1 5

<210> 344
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 344

Phe Ile Leu Pro Val Leu Gly Ala Val Leu
 1 5 10

<210> 345
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 345

Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu
 1 5 10

<210> 346
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 346

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

<210> 347
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 347

Asp Tyr Gu Gly Ser Gly Ser Asp Ala Ala
 1 5 10

<210> 348
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 348

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

<210> 349
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 349

Phe Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu
 1 5 10

<210> 350
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 350

Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Leu
 1 5 10

<210> 351
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 351

Ser Gln Glu Pro Lys Asp Pro His Asp Leu
 1 5 10

<210> 352
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 352

Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu

1

5

10

<210> 353

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 353

Gly Ala Gu G n Gu Pro Gly G n Ala Leu
 1 5 10

<210> 354

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 354

Gly Ala Val Leu Ala Leu Leu Phe Leu Leu
 1 5 10

<210> 355

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 355

Val Asn Gu Gu Gly Asp Thr Val Val Leu
 1 5 10

<210> 356

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 356

Asn Ala Val Gly His Gu Val G n Arg Leu
 1 5 10

<210> 357

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 357

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

<210> 358
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 358

Glu Asn Gln Lys Ile Ser Tyr Arg Ile Leu
1 5 10

<210> 359
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 359

Ser Leu Leu Leu Leu Gln Val Cys Trp Leu
1 5 10

<210> 360
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 360

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

<210> 361
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 361

Glu Val Gln Arg Leu Thr Val Thr Asp Leu
1 5 10

<210> 362
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 362

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

<210> 363
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 363

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

<210> 364
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 364

Gln Val Leu Asn Ile Thr Asp Lys Asp Leu
1 5 10

<210> 365
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 365

Ala Val Glu Lys Glu Thr Gly Trp Leu Leu
1 5 10

<210> 366
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 366

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

<210> 367
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 367

G n	G y	I l e	L e u	Th r	Th r	Arg	L y s	G y	L e u
1				5					10

<210> 368

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 368

Ser	Pro	Pro	Th r	Th r	G y	Th r	G y	Th r	L e u
1				5					10

<210> 369

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 369

Asn	Ser	Pro	Al a	Tr p	Arg	Al a	Th r	T y r	L e u
1				5					10

<210> 370

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 370

G y	Pro	Phe	Pro	G n	Arg	L e u	Asn	G n	L e u
1				5					10

<210> 371

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 371

G u	I l e	G y	Asn	Phe	I l e	I l e	G u	Asn	L e u
1				5					10

<210> 372

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 372

Thr Thr Ala Val Ala Val Val G u l l e Leu
1 5 10

<210> 373

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 373

I l e Tyr Thr Tyr Asn G y Val Val Ala Tyr
1 5 10

<210> 374

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 374

Asp Tyr Asp Tyr Leu Asn G u Trp G y Ser
1 5 10

<210> 375

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 375

Ala Leu Phe Ser Cys Leu Phe G y l l e
1 5

<210> 376

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 376

G y Leu Asn Pro Leu Thr Ser Tyr Val
1 5

<210> 377

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 377

Cys Leu Phe Gly Ile Cys Asp Ala Val
1 5

<210> 378

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 378

Gln Met His Gly Arg Met Val Pro Val
1 5

<210> 379

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 379

Lys Leu Asn Thr Glu Ile Arg Asp Val
1 5

<210> 380

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 380

Trp Leu Val Pro Ile Gly Asn Cys Leu
1 5

<210> 381

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 381

Lys Leu Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu
1 5

<210> 382

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 382

Val Val Ile Leu Ile Ala Ala Phe Val
 1 5

<210> 383
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 383

Val Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 384
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 384

Gly Ile Gly Ser Gly Met Lys Tyr Leu
 1 5

<210> 385
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 385

Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val
 1 5

<210> 386
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 386

Thr Thr Leu Glu Ala Val Val His Val
 1 5

<210> 387
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 387

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu
 1 5

<210> 388
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 388

Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr
 1 5

<210> 389
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 389

Val Met Glu Ser Leu Glu Gly Leu Leu
 1 5

<210> 390
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 390

Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 1 5

<210> 391
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 391

Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 1 5 10

<210> 392
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 392

Leu Asn Leu Tyr Leu Leu Gly Val Val Leu
1 5 10

<210> 393

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 393

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

<210> 394

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 394

Ser Ile Phe Val Arg Val Met Glu Ser Leu
1 5 10

<210> 395

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 395

Leu Tyr Leu Lys Leu Leu Pro Tyr Val
1 5

<210> 396

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 396

Ile Ser Asn Glu Gly Asn Gln Asn Leu
1 5

<210> 397

<211> 9

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 397

Arg Ser Gly Trp His Thr Phe Pro Leu
1 5

<210> 398
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 398

Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu
1 5

<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 399

Ala Tyr Leu Ala Gly Val Pro Gly Ser
1 5

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 400

Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu
1 5

<210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 401

Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu
1 5

<210> 402

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 402

Val G n Oys Asp Ser Oys G n G u Leu
 1 5

<210> 403
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 403

Asn Ser Oys Oys Ile Pro Thr Lys Leu
 1 5

<210> 404
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 404

Asn Tyr Oys G u G y Ser Oys Pro Al a
 1 5

<210> 405
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 405

Phe Val Val G n Al a Ser Leu Trp Leu
 1 5

<210> 406
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 406

Val Asn G n Tyr Arg Met Arg G y Leu
 1 5

<210> 407
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 407

Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu Ile
 1 5

<210> 408
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 408

Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu
 1 5

<210> 409
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 409

Gln Gln Phe Phe Ile Asp Phe Arg Leu
 1 5

<210> 410
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 410

Asn Leu Phe Val Val Gln Ala Ser Leu
 1 5

<210> 411
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 411

Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Gu Gly Ser
 1 5

<210> 412
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 412

G n Asn Leu Phe Val Val G n Ala Ser Leu
 1 5 10

<210> 413
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 413

Asp Val G n Cys Asp Ser Cys G n G u Leu
 1 5 10

<210> 414
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 414

Val Val G n Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu
 1 5 10

<210> 415
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 415

Leu Tyr Phe Asp Asp G u Tyr Asn Ile Val
 1 5 10

<210> 416
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 416

Phe Pro Leu Thr G u Ala Ile G n Ala Leu
 1 5 10

<210> 417
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 417

Arg Thr Asn Leu Cys Cys Arg Gln Gln Phe
 1 5 10

<210> 418
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 418

Ala Ala Met Val Thr Ala Leu Arg Lys Leu
 1 5 10

<210> 419
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 419

Val Asn Ser Cys Cys Ile Pro Thr Lys Leu
 1 5 10

<210> 420
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 420

Cys Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Trp Leu
 1 5 10

<210> 421
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 421

Val Val Asn Gln Tyr Arg Met Arg Gly Leu

1

5

10

<210> 422
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 422

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

<210> 423
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 423

Gly Leu Glu Cys Asp Gly Arg Thr Asn Leu
 1 5 10

<210> 424
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 424

Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys Pro Ala Tyr
 1 5 10

<210> 425
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 425

Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu Leu
 1 5 10

<210> 426
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence
 <400> 426

Trp Asn Met Val Glu Lys Arg Val Asp Leu
 1 5 10

<210> 427
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 427

Phe Leu Glu Ala Val Lys Arg His Ile Leu
 1 5 10

<210> 428
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 428

Tyr Oys Glu Gly Ser Oys Pro Ala Tyr Leu
 1 5 10

<210> 429
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 429

Ala Val Lys Arg His Ile Leu Ser Arg Leu
 1 5 10

<210> 430
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 430

Gln Ala Ser Leu Trp Leu Tyr Leu Lys Leu
 1 5 10

<210> 431
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> An artificially synthesized peptide sequence

<400> 431

Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser
1 5 10

<210> 432
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence
<400> 432

Leu Tyr Phe Phe Ile Ser Asn Glu Gly Asn
1 5 10

<210> 433
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence
<400> 433

Tyr Tyr Gly Asn Tyr Cys Glu Gly Ser Cys
1 5 10

<210> 434
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> An artificially synthesized peptide sequence
<400> 434

Ile Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ile Ala
1 5