



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **315238**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 K 14/00, 14/435,
A 61 K 39/00, 38/17

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19982097	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1998.05.08	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1998.05.08	(30) Prioritet	Ingen
(41) Alm. tilgi.	1999.11.09		
(45) Meddelt dato	2003.08.04		
(71) Patenthaver	Gem Vax AS, c/o Radiumhospitalets Forskningsstiftelse, Postboks 56 Montebello, 0310 Oslo, NO		
(72) Oppfinner	Gustav Gaudernack, 1300 Sandvika, NO Ingvil Sæterdal, 0378 Oslo, NO Jon Amund Eriksen, 3916 Porsgrunn, NO Mona Møller, 3925 Porsgrunn, NO Marianne Klemp Gjertsen, 1335 Snarøya, NO		
(74) Fullmektig	Zacco Norway AS, 0106 Oslo		

(54) Benevnelse **Peptider som stammer fra Leserammeforskyvningsmutasjoner i TBFβII- eller BAX-genet, og farmasøytiske sammensetninger inneholdende disse, nukleinsyresekvenser som koder for slike peptider, plasmider og virusvektorer omfattende slike nukleinsyresekvenser, samt anvendelse av disse for fremstilling av farmasøytiske preparater til behandling av cancertyper forbundet med Leserammeforskyvningsmutasjoner i TBFβII- eller BAX-genet**

(56) Anførte publikasjoner Rampino et al. (1997), Science 275:967-969
Yamamoto et al. (1998, mars), Cancer Research 58:997-1003
Markowitz et al. (1995), Science 268:1336-1338
Gaudernack (1996), Immunotechnology 2:3-9
Gjertsen et al. (1996), British Journal of Cancer 65:450-453
Gjertsen et al. (1996), British Journal of Cancer 74:1828-1833
Gjertsen et al. (1997), Int. J. Cancer 72:784-790
Gjertsen et al. (1998), Vox Sanguinis 74(suppl.2):489-495
WO 92/14756, WO 9712992, WO 9618409

(57) Sammendrag

Peptider fra onkogene proteinprodukter fra Leserammeforskyvningsmuterte (frameshift) gener som igangsetter T-celle immunitet for bruk i kreftvaksiner og sammensetninger for kreftbehandling.

Sammenfatning av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører peptider som er fragmenter av proteinprodukter som stammer fra leserammeforskyvningsmutasjoner (frameshift-mutasjoner) i TGFβII- eller BAX-genet og som igangsetter T-celle immunitet, samt farmasøytiske sammensetninger for cancerbehandling som omfatter disse peptidene.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også nukleinsyre-sekvenser som koder minst ett leserammeforskyvingsmutert peptid, og vektorer som omfatter minst ett innføringssted som inneholder en DNA sekvens som koder minst ett leserammeforskyvingsmutert peptid. Oppfinnelsen angår også nukleinsyresekvenser som koder for peptidene, plasmider og virusvektorer omfattende nukleinsyresekvensene, samt anvendelse av disse for behandling og profylakse mot cancer.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelse av peptider ifølge oppfinnelsen til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av - og profylakse mot cancerformer forbundet med leserammeforskyvningsmutasjoner i gener ved å gi minst ett leserammeforskyvingsmutert peptid eller en rekombinant virus vektor som omfatter minst ett innføringssted med en nukleinsyresekvens som koder minst ett leserammeforskyvingsmutert peptid, eller en isolert nukleinsyresekvens, eller en nukleinsyresekvens som koder minst ett leserammeforskyvingsmutert peptid.

Den foreliggende oppfinnelsen representerer en videreutvikling av cancerbehandling eller - profylakse basert på å bruke peptider for å aktivere og styrke cancerbekjempende aktivitet i T-celle delen av kroppens eget immunsystem.

Teknisk bakgrunn

Tumor antigener, Status:

T-celle definerte antigener er nå beskrevet for et bredt spektrum av cancerformer. Disse antigenene kan deles inn i flere grupper, avhengig av hvordan de kommer til uttrykk. De to hovedgruppene utgjøres av antigener som er relatert til utviklingsmessig differensiering (tumor-testis antigener, onkofetale antigener osv., som MAGE antigener og CEA) og vevspesifikke differensierings-antigener (Tyrosinase, gp100 osv.). Gruppen som inneholder de genuint tumorspesifikke antigenene inneholder proteiner som er endret av mutasjoner i gener som koder dem. I flertallet av disse er mutasjonene unike og påvist i en enkelt - eller i et lite antall tumorer. Flere av disse antigenene synes å spille en rolle ved onkogenese.

Cancervaksiner, Status:

I utviklingen av cancervaksiner er det fokusert på antigener som i stor grad uttrykkes i én cancerform (som melanom) eller i mange typer cancer. En grunn til dette er det økte behov for pasienter i kliniske studier. Feltet er i rask vekst, noe som gjenspeiles i de ulike cancervaksineprotokoller registrert blant annet hos NCI (The National Cancer Institute, US.)

Arvelig cancer / cancergen testing

10

Arvelige cancerformer opptrer med en viss hyppighet i befolkningen. De underliggende genetiske defekter for flere av disse cancerformene er kartlagt. Dette gjelder også Lynch- syndromcancer som utgjør en viktig gruppe arvelig cancer. I familier som lider av dette syndromet arver familiemedlemmene defekte gener som koder DNA Mismatch Repair (MMR) enzymer. Bærere av slike MMR-defekter utvikler hyppig kolorektal cancer (HNPCC) eller andre cancerformer. Mutasjoner i MMR-enzymene kan avdekkes ved gentesting på samme måte som andre cancerrelaterte gener kan påvises.

Gentesting av risikogrupper representerer i dette tilfellet et etisk dilemma, siden det ikke finnes noen akseptabel form for profylaktisk behandling. Den eneste muligheten for behandling har inntil i dag vært å fjerne organet som står i fare for å utvikle cancer. Hos disse pasientene vil cancervaksiner være en svært relevant form for profylakse, forutsatt at effektive vaksiner kan utvikles.

Mangelen på effektiv reparasjon av mismatched DNA fører til delesjoner og insersjoner i en DNA-streng, og dette inntreffer fortrinnsvis i DNA-områder som inneholder repetitive enheter (repetitive sekvenser). Hittil har man fokusert på repetitive sekvenser i form av ikke-kodende mikrosatelitt loci. Mikrosatelitt ustabilitet er kjennetegnet på cancerformer som stammer fra MMR-defekter. Vi har tatt en annen tilnæringsmåte og har konsentrert oss om leserammeforskyvningsmutasjoner som oppstår i DNA-sekvenser som koder for proteiner forbundet med den onkogene prosessen. Slike leserammeforskyvningsmutasjoner kan føre til helt nye aminosyresekvenser i den C-terminale delen av proteinene og prematurt terminere den der et nytt stoppkodon oppstår. Dette har to viktige konsekvenser:

1) Det trunkerte proteinet som stammer fra leserammeforskyvningsmutasjonen er generelt ikke-funksjonelt, noe som vanligvis "slår ut" en viktig cellefunksjon. Aberrante

proteiner kan også få nye funksjoner. I begge tilfelle vil leserammeforskyvningsmutasjonen forårsake sykdom.

2) Den korte nye C-terminal aminosyresekvensen som stammer fra endringer i leserammen (frameshift sekvensen) er fremmed for kroppen. Den eksisterer ikke før mutasjonen og kan bare eksistere i celler som har mutasjonen, f.eks. i tumorceller og deres premaligne forløpere). Siden den muterte delen av proteinene er helt ny og derfor fremmed for immunsystemet til bæreren, kan de gjenkjennes av bærerens T-celler. Inntil nå har ingen fokusert på denne siden av leserammeforskyvningsmutasjoner. Det finnes ingen rapporter som beskriver leserammeforskyvingsmuterte peptider fra proteiners kodeområder som tumor antigener. Dette konseptet er derfor nytt og kan danne grunnlag for å utvikle vaksiner basert på disse sekvensene. Det følger at slik vaksiner kan brukes profylaktisk hos personer som arver defekte enzymer som hører til MMR-maskineriet. Slike vaksiner vil derfor fylle et tomrom blant de terapeutiske midlene mot arvelige cancerformer.

15

Det er vist at enkelte aminosyre substitusjoner i intercellulære "egen"-proteiner kan frembringe tumorbekjempende antigener, som består av peptider med en aminosyresekvens som skiller seg fra sekvensen i det normale peptidet. T-cellen som gjenkjenner disse peptidene i sammenheng med MHC-molekyler på overflaten av tumorceller, er i stand til å drepe tumorceller og slik avstøte tumoren fra verten.

20

Til forskjell fra antistoffene produsert av B-celler, som typisk gjenkjenner et fritt antigen i sin opprinnelige form og videre gjenkjenner nesten alle eksponerte seter på antigenoverflaten, gjenkjenner T-cellene et antigen bare hvis antigenet er bundet og finnes i et MHC-molekyl. Vanligvis vil dette skje bare etter produksjon av egnede antigener, som omfatter en proteolytisk fragmentering av proteinet, slik at det resulterende peptidfragmentet passer inn i groppen på MHC-molekylet. Dermed settes T-cellene i stand til også å gjenkjenne peptidene som er derivert av intracellulære proteiner. T-cellene kan slik gjenkjenne aberrante peptider som er derivert fra ethvert sted i tumor cellene, i sammenheng med MHC-molekylene på T-cellenes overflate, og kan deretter aktiveres for å eliminere celler med det aberrante peptidet.

30

M. Barinaga, Science, 257, 880-881, 1992 gir en kort oversikt over hvordan MHC binder peptider. En mer utførlig forklaring av Teknisk Bakgrunn for denne Oppfinnelsen kan finnes i D. Male et al, Advanced Immunology, 1987, J.P.Lippincott Company, Philadelphia. Begge referanser inkluderes med dette i sin helhet.

35

MHC-molekylene i mennesker betegnes vanligvis som HLA (humant leukocyt antigen). Disse kodes av HLA-området i menneskets kromosom nr. 6.

Det finnes to forskjellige klasser HLA-molekyler avhengig av hvilket område i kromosomet som koder dem og hvilken T-celle subpopulasjon de interagerer med og fortrinnsvis aktiverer. Klasse I-molekyler kodes av HLA A-, B- og C-subloci og aktiverer fortrinnsvis CD8+ cytotoksiske T-celler. HLA klasse II-molekyler kodes av DR-, DP- og DQ-subloci og aktiverer fortrinnsvis CD4+ T-celler, både hjelpeceller og cytotoksiske celler.

10

Normalt har hvert individ seks HLA klasse I-molekyler, vanligvis to fra hver av de tre gruppene A, B og C. Tilsvarende har alle individer sitt eget utvalg av klasse II, igjen to fra hver av gruppene DP, DQ og DR. Hver av gruppene A, B, C og DP, DQ og DR deles igjen inn i flere undergrupper. I noen tilfeller er antallet forskjellige HLA klasse I- og II-molekyler redusert på grunn av overlapping mellom to HLA-undergrupper.

15

Alle genprodukter er svært polymorfe. Forskjellige individer har derfor ulike HLA-molekyler som skiller seg fra molekylene hos andre individer. Dette er grunnen til at det er vanskelig å finne organdonorer med passende HLA for transplantasjoner.

20

Betydningen av HLA-molekylenes genetiske variasjon vises ved deres rolle som immunresponsgener. Fordi de har peptidbindende evne, vil nærværet eller fraværet av visse HLA-molekyler styre individets evne til å respondere på peptidepitoper. På grunn av dette vil HLA-molekyler bestemme motstandsdyktigheten eller sårbarheten overfor sykdom.

25

T-celler kan kontrollere utvikling og vekst av celler som produserer aberrante proteiner ved en rekke forskjellige mekanismer. Cytotoksiske T-celler, både HLA-klasse I-begrensede CD8+ og HLA-klasse II-begrensede CD4+, kan direkte drepe celler som bærer de riktige antigenene. CD4+ hjelpe T-celler er nødvendig for cytotoksisk CD8+-cellerespons og for antistoffresponser, og for å indusere makrofag- og LAK-dreping av celler.

30

Det er nødvendig for både HLA-klasse I- og II-binding at peptidene må inneholde et bindingsmotiv, som vanligvis er forskjellig for ulike typer HLA-grupper og -undergrupper. Et bindingsmotiv kjennetegnes ved krav om aminosyrer av en viss type, for eksempel slike som bærer store og hydrofobe eller positivt ladete sidegrupper i bestemte posisjoner av peptidet slik at det passer nøyaktig i den HLA-bindingsgroppen.

35

5 Dette, sammen med peptidlengdebegrensningen til 8-10 aminosyrer i bindingsgropen, gjør det usannsynlig at et peptid som binder seg til HLA-klasse I-molekyler også binder seg til en annen type. For eksempel kan det gjerne være slik at et peptid-bindingsmotiv for HLA-A1- og HLA-A2-undergruppene, som begge hører til klasse I, er like forskjellige som motivene for HLA-A1- og HLA-B1-molekylene.

10 Av de samme grunnene er det ikke sannsynlig at den eksakt samme sekvensen av aminosyrer vil finnes i bindingsgropen til forskjellige klasse II-molekyler. Hva angår HLA-klasse II-molekyler, kan peptidenes bindingssekvens være lengre, og det er vist at de vanligvis inneholder fra 10 til 15 aminosyrer. Noen av disse aminosyrene, på en eller begge terminaler, er ikke en del av bindingsmotivet for HLA-gropen.

15 Likevel kan det finne sted en overlapping av ulike peptidbindende motiver av flere HLA-klasse I og klasse II molekyler. Peptider som har en overlapping i bindingssekvensene for minst to ulike HLA-molekyler sies å inneholde "nested T-celle epitoper". De forskjellige epitopene i en "nested epitope peptid" kan dannes når peptidet prosesseres av antigenpresenterende celler. Deretter presenteres disse epitopene for T-celler bundet til forskjellige HLA-molekyler. Den individuelle variasjonen av HLA-molekyler i mennesker gjør at peptider med "nested epitoper" er bedre egnet som
20 generelle vaksiner enn peptider som bare er i stand til å binde én type HLA-molekyl.

Et individ kan bare vaksineres effektivt hvis minst en type HLA-klasse I- og/eller klasse II-molekyl i pasienten kan binde et vaksinepeptid i enten dets fulle lengde eller slik det er prosessert og modifisert av pasientens egne antigenpresenterende celler.

25

Anvendeligheten til et peptid som en generell vaksine for flertallet av en befolkning øker med antallet ulike HLA-molekyler det kan binde seg til, enten i sin fulle lengde eller slik det er omdannet og modifisert av pasientens egne antigenpresenterende celler.

30 For å anvende peptider derivert av et aberrant protein som stammer fra mutasjoner i celler, som vaksiner eller som terapeutiske midler for å frembringe CD4+ og/eller CD8+ T-celler, er det nødvendig å utforske det muterte proteinet og identifisere peptider som er i stand til å stimulere T-celler, eventuelt etter prosessering til kortere peptider av antigenpresenterende celler.

35

Kjent teknikk

I vår internasjonale patentsøknad PCT/NO92/00032 (publisert som WO92/14756), beskrev vi syntetiske peptider og fragmenter av onkogene proteinprodukter som har et mutasjonspunkt eller translokasjoner sammenlignet med deres proto-onkogene proteiner eller tumorsuppressorgenproteiner. Disse peptidene tilsvarer, dekker helt - eller er fragmenter av det prosesserte onkogene proteinfragmentet eller av tumorsuppressorgenproduktfragmentet som presenteres av cancerceller eller andre antigenpresenterende celler. De opptrer som et HLA-peptidkompleks med minst ett allel i hvert individ. Det er også vist at disse peptidene inducerer spesifikke T-celle responser mot det aktuelle onkogene proteinfragmentet som er produsert av cellen ved prosessering og som presenteres av HLA-molekylet. Spesielt beskrev vi peptider derivert av p21 ras-protein som har punktmutasjoner i spesielle aminosyre-posisjoner; posisjonene 12, 13 og 61. Det er vist at disse peptidene effektivt regulerer veksten av cancerceller *in vitro*. Videre er det vist at peptidene inducerer CD4+ T-celle immunitet mot cancerceller som inneholder mutert p21 ras onkogen protein ved å administrere slike peptider som vaksine eller i cancerterapi. Senere har vi vist at disse peptidene også inducerer CD8+ T-celle immunitet mot cancerceller som inneholder mutert p21 ras onkogen protein ved å administrere de ovenfor nevnte stoffene.

Peptidene som er beskrevet ovenfor vil likevel være egnet bare ved et visst antall cancerformer, nemlig de som involverer onkogener med punktmutasjoner eller translokasjon i et protoonkogen eller tumorsuppressorgen. Derfor er det et stort behov for en cancerbehandling eller vaksine som vil være effektiv mot cancerformer mer generelt.

Tumorer er generelt svært ulike når det gjelder genetiske endringer i tumorcellene. Dette medfører at både den potensielle terapeutiske virkningen og den profylaktiske effektiviteten vil øke med antallet målceller som vaksinen er i stand til å inducere T-cellerespons mot. En multivaksine vil også redusere risikoen for ny tumordannelse ved å behandle varianter av primærtumoren som har unnsloppet behandlingen.

Definisjon av Problem løst ved Oppfinnelsen

Peptidene ifølge foreliggende oppfinnelse angår leserammeforskyvingsmutasjoner i BAX- og TGFβRII-genet, og deres anvendelser ved immunterapi av cancer. De nye peptidene er i stand til å inducere både cytotoxisk T-celle (CD8+) respons og T-

hjelpercelle (CD4+) respons. Aktivisering av begge disse undergrupper av T-celler er nødvendig for å oppnå en effektiv og vedvarende immunrespons til bekjempelse av målsøkte cancerceller. Det er T-hjelpercellerne som er ansvarlig for opprettholdelse av den cellulære hukommelse i immunsystemet.

5

Peptidene ifølge oppfinnelsen er immunogene peptider som medfører stimulering av den cellebundne immunitet, dvs. de stimulerer T-celler og ikke B-celler. De aktiverte T-cellene angriper cancerceller som på sin overflate presenterer, bundet til HLA-molekyler, de antigener som de aktiverte T-cellene er spesifikke mot, og dreper cancercellen. Responsen er en cytotoxisk respons, og ikke en humoral. Peptidene ifølge oppfinnelsen påvirker ikke cellyklus og celledeling, men de er i stand til å stimulere T-celler spesifikke for ulike cancerformer (de som omfatter TGF β RII- eller BAX), og følgelig drepes/tilintetgjøres cancercellene.

15 Leserammeforskyvingsmutasjoner er ikke onkogene dvs. de forårsaker ikke cancer, men bidrar muligens til at cancer kan utvikles fordi de resulterende proteinene har mistet sin funksjon. Leserammeforskyvingsmutasjoner finner man i cancerceller fordi cancerceller ofte har et ødelagt reparasjonssystem.

20 Foreliggende oppfinnelse angår nye peptider som er genprodukter av muterte TGF β RII- eller BAX-gener, som er helt forskjellige fra genproduktene fra muterte p53- eller Her-2/Neu, og også ras-mutasjoner. Responsen induert av peptidene ifølge oppfinnelsen er en bred stimulering av både T-hjelper celler og cytotoxiske T-celler, i motsetning til stimulering av kun cytotoxiske T-celler ifølge WO 9618409. T-hjelperceller er ansvarlig for T-celle hukommelse og er viktig for en optimal bekjempelse av cancerceller. Oppfinnelsen angår ikke eliminering av genprodukter, men angår bekjempelse av cancerceller ved T-celler som stimuleres av genproduktet, nemlig de nye peptidene, hvilket igjen fører til en dreping av cancercellene.

30 De unike og uventede egenskaper ved peptidene dannet ved leserammeforskyvingsmutasjoner sammenliknet med tidligere kjente peptider er at de er immunogene og inducerer en bred T-celle respons, dvs. stimulering av både cytotoxiske T-celler og T-hjelperceller.

35 Det er et vedvarende behov for nye cancerbekjempende medikamenter basert på peptidantigener som inducerer spesifikke T-celleresponser og toksisitet mot tumorer og

cancerceller som bærer gener med mutasjoner forbundet med cancer. Den foreliggende oppfinnelsen vil bidra til å fremskaffe nye peptider som kan brukes for å bekjempe og forebygge cancer og som er ingredienser i en multivaksine mot cancer

- 5 Et annet problem som løses ved den foreliggende oppfinnelsen er at man kan tilby beskyttelse eller behandling til individer som tilhører familier eller grupper med høy risiko for arvelige cancerformer. Arvelige cancerformer er i mange tilfeller forbundet med gener som er sårbare for leserammeforskyvningsmutasjoner beskrevet i denne oppfinnelsen (dvs. mutasjoner i mismatch repair gener). I dag er det mulig å
- 10 diagnostisere risiko for arvelig cancer, men det finnes ingen farmasøytisk metode for å beskytte mot dannelse av cancer.

Definisjon av Oppfinnelsen

- Et hovedformål med oppfinnelsen er å frembringe peptider som svarer til
- 15 peptidfragmenter av muterte proteiner produsert av cancerceller og som kan brukes for å stimulere T-celler.

- Et annet hovedformål med oppfinnelsen er å utvikle en farmasøytisk sammensetning til terapi mot cancerformer basert på T-celleimmunitet som kan induseres i pasienter ved å
- 20 stimulere deres T-celler enten *in vivo* eller *in vitro* med peptider i henhold til oppfinnelsen.

- Et tredje hovedformål med oppfinnelsen er å utvikle en vaksine for å forebygge dannelsen av - eller for å bekjempe cancer, og som er helt eller delvis basert på peptider
- 25 som svarer til peptider i den foreliggende oppfinnelsen som kan brukes for å aktivere T-celler som produserer cytotoxisk T-celleimmunitet mot celler som inneholder muterte gener.

- Et fjerde hovedformål med oppfinnelsen er å frembringe nukleinsyresekvenser som
- 30 koder for peptidene ifølge oppfinnelsen, plasmider og virusvektorer omfattende slike nukleinsyrer og anvendelse av disse for behandling av – eller profylakse mot cancer.

Disse og andre formål med oppfinnelsen oppnås ved hjelp av de vedlagte krav.

- 35 Fordi leserammeforskyvningsmutasjoner fører til premature stoppkodoner og derfor til delesjon av store deler av proteiner, har man generelt ikke antatt at proteiner med leserammeforskyvningsmutasjoner er immunogene. Man har derfor ikke betraktet disse

som mål for immunoterapi. Det er nå overraskende oppdaget at en gruppe nye peptider som stammer fra leserammeforskyvningsmutasjoner i tumor relevante gener egner seg for å igangsette T-celle responser mot cancerceller som inneholder gener med slike leserammeforskyvningsmutasjoner.

5

Gener som inneholder en mono-nukleosidbase repetitiv sekvens av minst fem residier, for eksempel av åtte deoksyadenosin baser (AAAAAAAA), eller en di-nukleosidbase repetitiv sekvens av minst fire di-nukleosidbaseenheter, for eksempel to deoksyadenosin-deoksycytosin enheter (ACAC), er sårbare for

10 leserammeforskyvningsmutasjoner. Leserammeforskyvningsmutasjonene opptrer henholdsvis enten ved insersjon av ett eller to mono-nukleosidbaseresidier eller av en eller to di-nukleosidbaseenheter i den repetitive sekvensen, eller ved delesjon av en eller to av mono-nukleosidbaseresidene eller av en eller to av di-nukleosid base enhetene fra den repetitive sekvensen. En leserammeforskyvningsmutasjon vil fra mutasjonspunktet
15 kode et protein med en ny og helt unik aminosyresekvens sammenlignet med det normale proteinet. Dette muterte proteinet med den nye aminosyresekvensen ved karboksyenden vil være spesifikt for alle celler der slike leserammeforskyvningsmutasjoner har forekommet.

20 I resten av denne spesifikasjonen og disse kravene vil betegnelsen "leserammeforskyvningsmuterte peptider" omfatte slike proteiner og peptidfragmenter av disse.

I henhold til den foreliggende oppfinnelsen er det nå oppdaget at slike nye
25 proteinsekvenser som stammer fra leserammeforskyvningsmutasjoner i cancercellers gener gir opphav til tumoravstøtende antigener som gjenkjennes av T-cellene i sammenheng med HLA-molekyler.

Det er videre oppdaget i henhold til den foreliggende oppfinnelsen at en gruppe peptider
30 som svarer til fragmenter av muterte proteiner som stammer fra leserammeforskyvningsmutasjoner i cancercellers gener, kan brukes til å generere T-celler. De nevnte peptider kan derfor også brukes til å aktivere T-celler mot cancerceller som inneholder gener med leserammeforskyvningsmutasjoner som beskrevet ovenfor.

35 Disse peptidene har en lengde på minst 8 aminosyrer og svarer til, enten i sin fulle lengde eller etter prosessering av antigenpresenterende celler, det muterte genproduktet

eller til fragmenter av det som er produsert av cancerceller i en human pasient som lider av cancer.

Foreliggende oppfinnelsen er et peptid kjennetegnet ved at det:

- 5 a) har en lengde på minst 8 aminosyrer og er et fragment av et mutert protein som stammer fra en leserammeforskyvningsmutasjon i TGF β II- eller BAX-genet i en cancercelle;
- og
- b) består av minst en aminosyre fra den muterte delen av proteinsekvensen som er kodet av et slikt gen;
- 10 og
- c) omfatter 0-10 aminosyrer som svarer til karboksy terminus på den normale delen av proteinsekvensen som kommer foran amino terminus på den muterte sekvensen av proteinet og kan utvides videre til karboksy terminus på den muterte delen av proteinet
- 15 slik det er bestemt av det nye stoppkodonet skapt av leserammeforskyvningsmutasjonen i genet;
- og
- d) inducerer, enten i sin fulle lengde eller etter prosessering av av antigenpresenterende celler CD8+ og/eller CD4+ T-celleresponser.

20

Peptidene ifølge denne oppfinnelsen inneholder fortrinnsvis 8-25, 9-20, 9-16, 8-12 eller 20-25 aminosyrer. De kan for eksempel inneholde 9, 12 eller 13 aminosyrer.

Det er å foretrekke at peptidene i den foreliggende oppfinnelsen har en lengde på minst

25 9 aminosyrer, for eksempel at de har en lengde på 9-18 aminosyrer. Men på grunn av antigenets evne til å prosessere peptider, er også lengre peptider svært godt egnet for den foreliggende oppfinnelsen. Slik kan hele den muterte aminosyresekvensen brukes som en leserammeforskyvningsmutasjon av peptidet i henhold til denne oppfinnelsen, hvis det omfatter 8 eller flere aminosyrer.

30

Oppfinnelsen vedrører videre en farmasøytisk sammensetning som omfatter et peptid ifølge oppfinnelsen sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer eller et fortynningsmiddel.

35 Oppfinnelsen vedrører også en vaksine som omfatter et peptid ifølge oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel til anvendelse mot cancertyper forbundet med leserammeforsyvningsmutasjoner i TGF β II- eller BAX-genet.

Oppfinnelsen vedrører også anvendelse av et peptid ifølge oppfinnelsen for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av – eller profylakse mot cancer.

5 Oppfinnelsen vedrører også et peptid for behandling av cancer ved *in vivo* og *ex vivo* stimulering med peptider ifølge oppfinnelsen.

Oppfinnelsen vedrører også en isolert nukleinsyresekvens som koder et leserammeforskyvingsmutert peptid ifølge oppfinnelsen og en isolert nukleinsyre som koder for peptider omfattende Seq. id. no. 1-21 og Seq. id. no. 428.

10

Oppfinnelsen vedrører også nukleinsyresekvenser for behandling av cancer ved *in vivo* eller *ex vivo* stimulering med nukleinsyre-sekvenser og anvendelse av en nukleinsyresekvens for å fremstille en farmasøytisk sammensetning for behandling av – eller profylakse mot cancer.

15

Oppfinnelsen vedrører også et plasmid eller en virusvektor som omfatter nukleinsyresekvensen som koder for et leserammeforskyvingsmutert peptid, ifølge oppfinnelsen der vektoren fortrinnsvis er valgt blant *E. Coli*-plasmid, en *Listeria*-vektor og rekombinante virusvektorer der de rekombinante virusvektorer omfatter, men er ikke begrenset til orthopoxvirus, canaryvirus, capripoxvirus, suipoxvirus, vaccinia, baculovirus humant adenovirus, SV40 eller bovint papillomavirus.

20

Oppfinnelsen vedrører også anvendelse av et plasmid eller en virusvektor ifølge oppfinnelsen for å fremstille en farmasøytisk sammensetning for behandling av – eller profylakse mot cancer.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

I den foreliggende beskrivelsen og i kravene er aminosyrene representert ved sin innarbeidete trebokstavs forkortelse.

30

Peptidene i den foreliggende oppfinnelsen vil bli eksplisitt eksemplifisert i to ulike versjoner, der cancer utvikler seg på grunn av leserammeforskyvningsmutasjoner i spesifikke gener, BAX-genet og TGFβR11-genet:

35

1) BAX-gen

Det er vist at BAX-genet medvirker til å regulere cellers overlevelse og død ved å fremme apoptose. Det humane BAX-gen inneholder en repetitiv sekvens av deoksyguanosisinbase (G8) i tredje ekson, fra kodonene 38 til 41 (ATG GGG GGG GAG)

5

Leserammeforskyvningsmutasjoner i denne G8-repetisjonen er observert, både som G7 (ATG GGG GGG AGG) og G9 (ATG GGG GGG GGA) repetitive sekvenser, både i colon cancerceller og prostata cancerceller. Forekomsten finnes i mer enn 50% av de undersøkte tilfellene (Rampino, N. et al, "Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype", Science, Washington DC, 275: ss 967-969, 1997). De modifiserte BAX-genproduktene er ikke i stand til å fremme apoptose og gjør dermed videre tumorutvikling mulig. Videre er de modifiserte genproduktene bare funnet i cancerceller og er derfor mål for immunoterapi.

15

I henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan man anvende peptider som svarer til det omdannede BAX-proteinet som stammer fra Leserammeforskyvningsmutasjoner i BAX-genet som terapeutiske midler eller vaksiner mot cancer som igangsetter respons i den cellulære delen av immunsystemet (T-celler) mot cancerceller hos pasienter som lider av cancer forbundet med et modifisert BAX-gen.

20

Leserammeforskyvningsmutasjoner i BAX-genet fører til en mutert peptidsekvens med den første aminosyren i den endrete sekvensen i posisjon 41 (Tabell 1 Seq. id. no. 1 til 4). Enbokstavforkortelsene i tabellene tilsvarer trebokstavforkortelsene i sekvenslistene.

25

Tabell 1

aminosyreposisjon

normal bax-peptid 41 51 61 71

30

; EAP₄₁ELALDPV PQDASTKKLS ECLKRIGDEL

DS...

seq id no 1 (bax-1G); RHPSWPWTRC LMRPPRS

seq id no 4 (bax+2G); GRHPSWPWTR CLRMRPPRS

seq id no 2 (bax-2G); GTRAGPGPGA SGC₄₁VHQE₄₁AER VSQ₄₁AHRGRTG Q

35

seq id no 3 (bax+1G); GGTRAGPGPG ASG₄₁CVHQE₄₁AE RVS₄₁Q₄₁AHRGRT GQ

Tabell 2 viser en gruppe peptider i henhold til den foreliggende oppfinnelsen.

Tabell 2

seq.id.no. 5: IQDRAGRMGGRHPSWPWTRCLMRPPRS
 5 seq.id.no. 6: IQDRAGRMGGGRHPSWPWT
 seq.id.no. 7: IQDRAGRMGGGGTRAGPGPGASGCVHQEAERVSQAHRGRTGQ
 seq.id.no. 8: IQDRAGRMGGGTRAGPGPG

10 Peptidene som er listet opp i Tabell 3 ble brukt for *in vitro* produksjon av T-celler som gjenkjenner muterte BAX peptider.

Tabell 3

seq id no 1: RHPSWPWTRCLMRPPRS
 15 seq id no 9: IQDRAGRMGGRHPSWPWTRCLR
 seq id no 6: IQDRAGRMGGGRHPSWPWT
 seq id no 10: ASGCVHQEAERVSQAHRGRTGQ
 seq id no 11: GGTRAGPGPGASGCVHQEAERV
 seq id no 12: IQDRAGRMGGGGTRAGPGPGAS
 20 seq id no 8: IQDRAGRMGGGTRAGPGPG

De peptidene som foretrekkes i henhold til denne versjonen av den foreliggende oppfinnelsen er listet opp i Tabell 4.

Tabell 4

seq id no 1: RHPSWPWTRCLMRPPRS
 seq id no 2: GTRAGPGPGASGCVHQEAERVSQAHRGRTGQ
 seq id no 3: GGTRAGPGPGASGCVHQEAERVSQAHRGRTGQ
 seq id no 4: GRHPSWPWTRCLMRPPRS
 30 seq.id.no. 5: IQDRAGRMGGRHPSWPWTRCLMRPPRS
 seq.id.no. 6: IQDRAGRMGGGRHPSWPWT
 seq.id.no. 7: IQDRAGRMGGGGTRAGPGPGASGCVHQEAERVSQAHRGRTGQ
 seq id no 8: IQDRAGRMGGGTRAGPGPG
 seq id no 9: IQDRAGRMGGRHPSWPWTRCLR
 35 seq id no 10: ASGCVHQEAERVSQAHRGRTGQ
 seq id no 11: GGTRAGPGPGASGCVHQEAERV
 seq id no 12: IQDRAGRMGGGGTRAGPGPGAS

2) TGFβRII

Det er vist at TGFβRII-genet medvirker til å regulere cellevekst. TGFβRII er en reseptor for TGFβ som nedregulerer cellevekst. Den humane genetiske koding av TGFβRII inneholder en repetitiv sekvens av ti deoksyadenosin baser (A10) fra base nr. 709 til base nr. 718 (GAA AAA AAA AAG CCT). I coloncancer og bukspyttkjertelcancer er det observert leserammeforskyvningsmutasjoner i denne repetisjonen A10, både som A9 (GAA AAA AAA AG CT) og som A11 (GAA AAA AAA AAA GCC) repetitive sekvenser, i omtrent 80% av de undersøkte tilfellene (Yamamoto, H., "Somatic frameshift mutations in DNA mismatch repair and proapoptosis genes in hereditary nonpolyposis kolorektal cancer.", *Cancer Research* 58, 997-1003, March 1, 1998). Det modifiserte TGFβRII-genet er ute av stand til å binde TGFβ og signalet for nedregulering av cellevekst elimineres og gjør dermed videre tumorutvikling mulig. Videre er de modifiserte genproduktene bare funnet i cancerceller og er derfor mål for immunoterapi.

Følgelig kan man anvende peptider som svarer til de omdannede TGFβRII-proteinproduktene som stammer fra leserammeforskyvningsmutasjoner i TGFβRII-genet som terapeutiske midler eller vaksiner mot cancer som igangsetter respons i den cellulære delen av immunsystemet (T-celler) mot cancerceller i pasienter som lider av cancer forbundet med et modifisert TGFβRII-gen.

Leseramfeforskyvningsmutasjoner i TGFβRII-genet fører til muterte peptidsekvenser med den første aminosyren i den endrete sekvensen enten i posisjon 133 (en eller to base delesjoner) eller 134 (en eller to base insersjoner) sammenlignet med normalt TGFβRII-protein. (Tabell 5, Seq. id. no. 13 og 21).

Tabell 5.

aminosyre	pos.	133
normal TGFβRII	; K	PGETFFMCSC SSDECNDNII FSEEYNTSNP
seq id no 13 (-1A);	S	LVRLSSCVPV ALMSAMTTSS SQKNITPAIL TCC
seq id no 13 (+2A);	SLVRLSSCVP	VALMSAMTTS SSQKNITPAI
TGFβRII + 1A)	; AW	
TGFβRII - 2A)	; A W	

Tabell 6 viser en gruppe peptider i denne oppfinnelsen.

Tabell 6.

5 seq id no 14:SPKIMKEKKSLVRLSSCVPVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC
 seq id no 15:PKCIMKEKKKSLVRLSSCV
 seq id no 19:SPKIMKEKKAW
 seq id no 20:PKCIMKEKKKAW

10

Tabell 7 viser et peptid som ble brukt for *in vitro* fremstilling av T-celler som gjenkjenner muterte TGF RII peptider.

15 Tabell 7.

seq id no 15: PKCIMKEKKKSLVRLSSCV
 seq id no 16: ALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC
 seq id no 17: SLVRLSSCVPVALMSAMTTSSSQ
 20 seq id no 18: SPKIMKEKKSLVRLSSCVPVA
 seq id no 19: SPKIMKEKKAW
 seq id no 20: PKCIMKEKKKAW
 seq id no 21: AMTTSSSQKNITPAILTCC
 seq id no 428: SLVRLSSCV

25

De foretrukne peptider i denne versjonen av den foreliggende oppfinnelsen er:

Tabell 8.

seq id no 13:SLVRLSSCVPVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC
 30 seq id no 14:SPKIMKEKKSLVRLSSCVPVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC
 seq id no 15:PKCIMKEKKKSLVRLSSCV
 seq id no 16:ALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC
 seq id no 17:SLVRLSSCVPVALMSAMTTSSSQ
 seq id no 18:SPKIMKEKKSLVRLSSCVPVA
 35 seq id no 19:SPKIMKEKKAW
 seq id no 20:PKCIMKEKKKAW
 seq id no 21:AMTTSSSQKNITPAILTCC
 seq id no428:SLVRLSSCV

Andre peptider i oppfinnelsen kan være fragmenter av peptidene som er listet opp i Tabellene 1-8 ovenfor. Slike fragmenter har fortrinnsvis en lengde på 9-16 aminosyrer og omfatter minst en aminosyre fra den muterte delen av proteinet.

- 5 Betegnelsen "fragment" refererer i denne beskrivelsen og i disse kravene til kortere deler av et lengre peptid eller protein.

Andre gener som er forbundet med cancer og inneholder repetitive sekvenser av en nukleosidbase og som derfor er sårbare for leserammeforskyvningsmutasjoner og derfor
10 potensielle kandidater for peptider i henhold til den foreliggende oppfinnelsen (seq. id. no. i henhold til Tabell 9 er for hvert tilfelle gitt i parentes) er følgende:

Human TGF- β -2 (hTGF β 2) gene (seq id nos 22-29)

Deleted in colorectal cancer (DCC) gene (seq id nos 30-
15 34)

Human breast and ovarian cancer susceptibility (BRCA1)
gene (seq id nos 378-387)

- Human breast cancer susceptibility (BRCA2) gene (seq id nos 35-94)
- Human protein tyrosine phosphatase (hPTP) gene (seq id nos 95-102)
- 5 Human DNA topoisomerase II (top2) gene (seq id nos 103-108)
- Human kinase (TTK) gene (seq id nos 109-120)
- Human transcriptional repressor (CTCF) gene (seq id nos 121-127)
- 10 Human FADD-homologous ICE/CED-3-like protease gene (seq id nos 128-133)
- Human putative mismatch repair/binding protein (hMSH3) gene (seq id nos 134-147)
- Human retinoblastoma binding protein 1 isoform I (hRBP1) gene (seq id nos 148-156)
- 15 Human FMR1 (hFMR1) gene (seq id nos 157-161)
- Human TINUR gene (seq id nos 162-169)
- b-raf oncogene (seq id nos 170-175)
- Human neurofibromin (NF1) gene (seq id nos 176-181)
- 20 Human germline n-myc gene (seq id nos 182-188)
- Human n-myc gene (seq id nos 189-194)
- Human ras inhibitor gene (seq id nos 195-199)
- Human hMSH6 gene (seq id nos 200-203 and 293-297)
- Human nasopharynx carcinoma EBV BNLF-1 gene (seq id nos 204-210)
- 25 Human cell cycle regulatory protein (E1A-binding protein) p300 gene (seq id nos 211-218)
- Human B-cell lymphoma 3-encoded protein (bcl-3) gene (seq id nos 219-226)
- 30 Human transforming growth factor-beta induced gene product (BIGH3) (seq id nos 227-232)
- Human transcription factor ETV1 gene (seq id nos 233-239)
- Human insulin-like growth factor binding protein (IGFBP4) gene (seq id nos 240-246)
- 35 Human MUC1 gene (seq id nos 247-266)

- Human protein-tyrosine kinase (JAK1) gene (seq id nos 267-271)
- Human protein-tyrosine kinase (JAK3) gene (seq id nos 272-279)
- 5 Human Flt4 gene (for transmembrane tyrosinase kinase) (seq id nos 280-284)
- Human p53 associated gene (seq id nos 285-292)
- Human can (hCAN) gene (seq id nos 298-300)
- Human DBL (hDBL) proto-oncogene / Human MCF2PO (hMCF2PO) gene (seq id nos 301-306)
- 10 Human dek (hDEK) gene (seq id nos 307-309)
- Human retinoblastoma related protein (p107) gene (seq id nos 310-313)
- Human G protein-coupled receptor (hGPR1) gene (seq id nos 314-319)
- 15 Human putative RNA binding protein (hRBP56) gene (seq id nos 320-325)
- Human transcription factor (hITF-2) gene (seq id nos 326-327)
- 20 Human malignant melanoma metastasis-supressor (hKiSS-1) gene (seq id nos 328-334)
- Human telomerase-associated protein TP-1 (hTP-1) gene (seq id nos 335-348)
- Human FDF-5 (hFDF-5) gene (seq id nos 349-356)
- 25 Human metastasis-associated mtal (hMTA1) gene (seq id nos 357-362)
- Human transcription factor TFIIB 90 kDa subunit (hTFIIB90) gene (seq id nos 363-369)
- Human tumour suppressor (hLUCA-1) gene (seq id nos 370-377)
- 30 Human Wilm's tumour (WIT-1) associated protein (seq id nos 388-393)
- Human cysteine protease (ICERel-III) gene (seq id nos 394-398)
- 35 Human Fas ligand (FasL) gene (seq id nos 399-403)

Human BRCA1-associated RING domain protein (BARD1) gene
(seq. id. no. 404-417)

Human mcf.2 (hMCF.2) gene (seq. id. no. 418-422)

Human Fas antigen (fas) gene (seq. id. no. 423-427)

5 Human DPC4 gene (seq. id. no. 429-437)

De muterte peptidene som stammer fra leserammeforskyvningsmutasjoner i disse genene, i henhold til den foreliggende oppfinnelsen, er listet opp i Tabell 9.

Enbokstavsforkortelsene i tabellen tilsvarer trebokstavsforkortelsene i sekvenslisten.

Tabell 9

	seq id no	22; TVGRPHISC
	seq id no	23; KTVGRPHISC
5	seq id no	24; KQWEDPTSPANVIALLOQT
	seq id no	25; QWEDPTSPANVIALLOQT
	seq id no	26; QKTIKSTRKKTVGRPHISC
	seq id no	27; QKTIKSTRKKKTVGRPHISC
	seq id no	28; QKTIKSTRKKKQWEDPTSPANVIALLOQT
10	seq id no	29; QKTIKSTRKKQWEDPTSPANVIALLOQT
	seq id no	30; AADLQQQFVHFLDCWDVSSIPFTLHLPQAQDITT
	seq id no	31; GKDAKEKSS
	seq id no	32; GKDAKEKKSS
	seq id no	33; GKDAKEKKAADLQQQFVHFLDCWDVSSIPFTLHLPQAQDITT
15	seq id no	34; GKDAKEKAADLQQQFVHFLDCWDVSSIPFTLHLPQAQDITT
	seq id no	35; FSMKQTLMNVKNLKTK
	seq id no	36; KFSMKQTLMNVKNLKTK
	seq id no	37; VRTSKTRKKFSMKQTLMNVKNLKTK
	seq id no	38; VRTSKTRKKKFSMKQTLMNVKNLKTK
20	seq id no	39; VRTSKTRKKNFP
	seq id no	40; VRTSKTRKNFP
	seq id no	41; IKKKLLQFQK
	seq id no	42; KIKKKLLQFQK
	seq id no	43; KSRRNYFNEFKNNCQSRL
25	seq id no	44; SRRNYFNEFKNNCQSRL
	seq id no	45; TNLRVIQKIKKKLLQFQK
	seq id no	46; TNLRVIQKKIKKKLLQFQK
	seq id no	47; TNLRVIQKKSRRNYFNEFKNNCQSRL
	seq id no	48; TNLRVIQKSRRNYFNEFKNNCQSRL
30	seq id no	49; KIMIT
	seq id no	50; NIDKIPEKIMIT
	seq id no	51; NIDKIPEKKIMIT
	seq id no	52; IINAN
	seq id no	53; KIINAN
35	seq id no	54; NDKTVSEKIINAN
	seq id no	55; NDKTVSEKKIINAN

seq id no 56; NGLEKEYLMVNQKE
 seq id no 57; SQTSLLEAKNGLEKEYLMVNQKE
 seq id no 58; SQTSLLEAKKNGLEKEYLMVNQKE
 seq id no 59; SQTSLLEAKKMA
 5 seq id no 60; SQTSLLEAKMA
 seq id no 61; TLVFPK
 seq id no 62; KTLVFPK
 seq id no 63; LKNVEDQKTLVFPK
 seq id no 64; LKNVEDQKKTTLVFPK
 10 seq id no 65; LKNVEDQKKH
 seq id no 66; LKNVEDQKH
 seq id no 67; KKIQLY
 seq id no 68; KKKIQLY
 seq id no 69; RKRFSYTEYLASIIIRFIFSVNRRKEIQNLSSCNFKI
 15 seq id no 70; LRIVSYSKKKKIQLY
 seq id no 71; LRIVSYSKKKKKIQLY
 seq id no 72; LRIVSYSKKRKRFSYTEYLASIIIRFIFSVNRRKEIQNLS-
 -SCNFKI
 seq id no 73; LRIVSYSKKRKRFSYTEYLASIIIRFIFSVNRRKEIQNLS-
 -SCNFKI
 20 seq id no 74; QDLPLSSICQIVTIYWQ
 seq id no 75; KQDLPLSSICQIVTIYWQ
 seq id no 76; NRTCPRFLFVRRMLQFTGNKVLDRP
 seq id no 77; GFVSVVKKQDLPLSSICQIVTIYWQ
 25 seq id no 78; GFVSVVKKKQDLPLSSICQIVTIYWQ
 seq id no 79; GFVSVVKKNRTCPRFLFVRRMLQFTGNKVLDRP
 seq id no 80; GFVSVVKNRTCPRFLFVRRMLQFTGNKVLDRP
 seq id no 81; YRKTKNQN
 seq id no 82; KYRKTKNQN
 30 seq id no 83; NTERPKIRTN
 seq id no 84; DETFYKGKKYRKTKNQN
 seq id no 85; DETFYKGKKKYRKTKNQN
 seq id no 86; DETFYKGKKNTERPKIRTN
 seq id no 87; DETFYKGKNTERPKIRTN
 35 seq id no 88; LSINNYRFQMKFYFRFTSHGSPFTSANF
 seq id no 89; KLSINNYRFQMKFYFRFTSHGSPFTSANF

seq id no 90; NSVSTTTGFR
 seq id no 91; NIQLAATKKLSINNYRFQMKFYFRFTSHGSPFTSANF
 seq id no 92; NIQLAATKKLSINNYRFQMKFYFRFTSHGSPFTSANF
 seq id no 93; NIQLAATKNSVSTTTGFR
 5 seq id no 94; NIQLAATKNSVSTTTGFR
 seq id no 95; MEHVAPGRMSASPQSPTQ
 seq id no 96; KMEHVAPGRMSASPQSPTQ
 seq id no 97; KWSTWLQAECQHLHSPQRS DKPQQAGLDQQHHC FALDS-
 -SPGPRPVFLQLLGLMGQGRHD
 10 seq id no 98; WSTWLQAECQHLHSPQRS DKPQQAGLDQQHHC FALDS-
 -SPGPRPVFLQLLGLMGQGRHD
 seq id no 99; TFSVWAEKMEHVAPGRMSASPQSPTQ
 seq id no 100; TFSVWAEKMEHVAPGRMSASPQSPTQ
 seq id no 101; TFSVWAEK KWSTWLQAECQHLHSPQRS DKPQQAGLDQ-
 -QHHC FALDSSPGPRPVFLQLLGLMGQGRHD
 15 seq id no 102; TFSVWAEK KWSTWLQAECQHLHSPQRS DKPQQAGLDQ-
 -QHHC FALDSSPGPRPVFLQLLGLMGQGRHD
 seq id no 103; HKWLKFCLLRLVKESFHE
 seq id no 104; KHKWLKFCLLRLVKESFHE
 20 seq id no 105; KGGKAKGKKHKWLKFCLLRLVKESFHE
 seq id no 106; KGGKAKGKKHKWLKFCLLRLVKESFHE
 seq id no 107; KGGKAKGKNTNG
 seq id no 108; KGGKAKGKNTNG
 seq id no 109; VNNFFKKL
 25 seq id no 110; KVNNFFKKL
 seq id no 111; LSQGNVKKVNNFFKKL
 seq id no 112; LSQGNVKKVNNFFKKL
 seq id no 113; GEKNDLQLFVMSDRRYKIYWTVILLNPCGNLHLKTTSL
 seq id no 114; KGEKNDLQLFVMSDRRYKIYWTVILLNPCGNLHLKTTSL
 30 seq id no 115; KGKMICSYS
 seq id no 116; GKKMICSYS
 seq id no 117; SSKTFEKKGEKNDLQLFVMSDRRYKIYWTVILLNPCGN-
 -LHLKTTSL
 seq id no 118; SSKTFEKKKGEKNDLQLFVMSDRRYKIYWTVILLNPCGN-
 -LHLKTTSL
 35 seq id no 119; SSKTFEKKKGKMICSYS

seq id no 120; SSKTFEKKGKMKICSYS
 seq id no 121; QRKPKRANCVIQRRAKM
 seq id no 122; KQRKPKRANCVIQRRAKM
 seq id no 123; NKENQKEQTALLYRGGQRCRCVCLRF
 5 seq id no 123; NKENQKEQTALLYRGGQRCRCVCLRF
 seq id no 124; PDYQPPAKKQRKPKRANCVIQRRAKM
 seq id no 125; PDYQPPAKKKQRKPKRANCVIQRRAKM
 seq id no 126; PDYQPPAKKNKENQKEQTALLYRGGQRCRCVCLRF
 seq id no 127; PDYQPPAKKNKENQKEQTALLYRGGQRCRCVCLRF
 10 seq id no 128; NLSSLLI
 seq id no 129; TCLPF
 seq id no 130; QPTFTLRKNLSSLLI
 seq id no 131; QPTFTLRKKNLSSLLI
 seq id no 132; QPTFTLRKKTCCLPF
 15 seq id no 133; QPTFTLRKTCLPF
 seq id no 134; RATFLLSLWECSLPQARLCLIVSRTGLLVQS
 seq id no 135; GQHFYWHCGSAACHRRGCV
 seq id no 136; KENVRDKKRATFLLSLWECSLPQARLCLIVSRTGLLVQS
 seq id no 137; KENVRDKKKRATFLLSLWECSLPQARLCLIVSRTGLLVQS
 20 seq id no 138; KENVRDKKKGQHFYWHCGSAACHRRGCV
 seq id no 139; KENVRDKKKGQHFYWHCGSAACHRRGCV
 seq id no 140; ITHTRWGITTWDSWSVRMKANWIAQQONKSLILSPSFTK
 seq id no 141; KITHTRWGITTWDSWSVRMKANWIAQQONKSLILSPSFTK
 seq id no 142; KLLTPGGELPHGILGQ
 25 seq id no 143; LLTPGGELPHGILGQ
 seq id no 144; PPVCELEKITHTRWGITTWDSWSVRMKANWIAQQONKS-
 -LILSPSFTK
 seq id no 145; PPVCELEKKITHTRWGITTWDSWSVRMKANWIAQQONKS-
 -LILSPSFTK
 30 seq id no 146; PPVCELEKKLLTPGGELPHGILGQ
 seq id no 147; PPVCELEKLLTPGGELPHGILGQ
 seq id no 148; SLKDELEKMKI
 seq id no 149; SLKDELEKMKI
 seq id no 150; LGQSSPEKKNKN
 35 seq id no 151; LGQSSPEKKNKN
 seq id no 152; RLRRINGRGSQIRSRNAFNRSEE

seq id no 153; EPKVKEEKKT
 seq id no 154; EPKVKEEKKKT
 seq id no 155; EPKVKEEKRLRRINGRGSQIRSRNAFNRSEE
 seq id no 156; EPKVKEEKRLRRINGRGSQIRSRNAFNRSEE
 5 seq id no 157; TFRYKGKQHPFFST
 seq id no 158; GPNAPEEKNH
 seq id no 159; GPNAPEEKKNH
 seq id no 160; GPNAPEEKKTFRYKGKQHPFFST
 seq id no 161; GPNAPEEKTFRYKGKQHPFFST
 10 seq id no 162; MQNTCV
 seq id no 163; KMQNTCV
 seq id no 164; KCKIRVFSK
 seq id no 165; CKIRVFSK
 seq id no 166; FFKRTVQKMQNTCV
 15 seq id no 167; FFKRTVQKMQNTCV
 seq id no 168; FFKRTVQKCKIRVFSK
 seq id no 169; FFKRTVQKCKIRVFSK
 seq id no 170; LPHYLAH
 seq id no 171; CLITWLTN
 20 seq id no 172; GSTTGLSATPLPHYLAH
 seq id no 173; GSTTGLSATPPLPHYLAH
 seq id no 174; GSTTGLSATPPCLITWLTN
 seq id no 175; GSTTGLSATPCLITWLTN
 seq id no 176; RFADKPRPN
 25 seq id no 177; DLPTSPDQTRSGPVHVSVEP
 seq id no 178; DSAAGCSGTPRFADKPRPN
 seq id no 179; DSAAGCSGTPPRFADKPRPN
 seq id no 180; DSAAGCSGTPDLPTSPDQTRSGPVHVSVEP
 seq id no 181; DSAAGCSGTPDLPTSPDQTRSGPVHVSVEP
 30 seq id no 182; AHPETPAQNRLRIPCSRREVRSRACKPPGAQGS-
 -RGKASPGRDCDVRTGRP
 seq id no 183; PAHPETPAQNRLRIPCSRREVRSRACKPPGAQGS-
 -RGKASPGRDCDVRTGRP
 seq id no 184; RPTRRHPRRIASGSPAVGGR
 35 seq id no 185; VAIRGHPRPPAHPETPAQNRLRIPCSRREVRSRACKP-
 -PGAQGSDERRGKASPGRDCDVRTGRP

seq id no 186; VAIRGHPRPPPAHPETPAQNLRLRIPCSRREVRSRACKP-
 -PGAQGSDERRGKASPGRDVVRTGRP

seq id no 187; VAIRGHPRPPRPTRRHPRRIASGSPAVGGR

seq id no 188; VAIRGHPRPPRPTRRHPRRIASGSPAVGGR

5 seq id no 189; RGRTSGRSLSCRRPRCRPAVASRSTAPSPRAGSR-
 -RCCLRTSCGAARPRRTRSACGDWVASPPTRSS-
 -SRTACGAASPPARSWSAP

seq id no 190; GGGHLEEV

seq id no 191; YFGGPDSTPRGRTSGRSLSCRRPRCRPAVASR-
 10 -STAPSPRAGSRRCCLRTSCGAARPRRTRSACGD-
 -WVASPPTRSSSRTACGAASPPARSWSAP

seq id no 192; YFGGPDSTPPRGRTSGRSLSCRRPRCRPAVASR-
 -STAPSPRAGSRRCCLRTSCGAARPRRTRSACGDW-
 -VASPPTRSSSRTACGAASPPARSWSAP

15 seq id no 193; YFGGPDSTPPGGGHLEEV

seq id no 194; YFGGPDSTPPGGGHLEEV

seq id no 195; HRVADP

seq id no 196; LSQSSELDPPSSR

seq id no 197; LSQSSELDPPSSR

20 seq id no 198; LSQSSELDPPHRVADP

seq id no 199; LSQSSELDPPHRVADP

seq id no 200; VILLPEDTPPS

seq id no 201; VILLPEDTPPS

seq id no 202; VILLPEDTPPLLRA

25 seq id no 203; VILLPELDPLLRA

seq id no 204; PSPLP

seq id no 205; PLLFHRPCSPSPALGATVLAVYRYE

seq id no 206; LLFHRPCSPSPALGATVLAVYRYE

seq id no 207; APRPPLGPPSPLP

30 seq id no 208; APRPPLGPPSPLP

seq id no 209; APRPPLGPPPLL FHRPCSPSPALGATVLAVYRYE

seq id no 210; APRPPLGPPPLL FHRPCSPSPALGATVLAVYRYE

seq id no 211; TQVLPQGCSLSLLHTTFPHRQVPHILDW

seq id no 212; PTQVLPQGCSLSLLHTTFPHRQVPHILDW

35 seq id no 213; PLQSFPKDAASAFSTPRFPTDKFPTSWTGSCPGOPHGT-
 -RAFCQGPPEFNAFSAC

seq id no 214; LQSFPKDAASAFSTPRFPTDKFPTSWTGSCPGQPHGT-
 -RAFCQPGPEFNAFSAC
 seq id no 215; PSRPQSQPPTQVLPQGCSLSLLHTTFPHRQVPHILDW
 seq id no 216; PSRPQSQPPTQVLPQGCSLSLLHTTFPHRQVPHILDW
 5 seq id no 217; PSRPQSQPPLQSFPKDAASAFSTPRFPTDKFPTS-
 -WTGSCPGQPHGTRAFQPGPEFNAFSAC
 seq id no 218; PSRPQSQPPLQSFPKDAASAFSTPRFPTDKFPTS-
 -WTGSCPGQPHGTRAFQPGPEFNAFSAC
 seq id no 219; TAWPGRRRFTTPEPYCLCTPLGPWAPRFLW
 10 seq id no 220; FTAWPGRRRFTTPEPYCLCTPLGPWAPRFLW
 seq id no 221; PRPGPAGGALLPRSLTAFVPHSGHGLPVSSGEPAYTPIP-
 -HDVPHGTPPFC
 seq id no 222; RGPAGGALLPRSLTAFVPHSGHGLPVSSGEPAYTPIPH-
 -DVPHGTPPFC
 15 seq id no 223; DLPAVPGPPTAWPGRRRFTTPEPYCLCTPLGPWAPRFLW
 seq id no 224; DLPAVPGPPPTAWPGRRRFTTPEPYCLCTPLGPWAPRFLW
 seq id no 225; DLPAVPGPPRPGPAGGALLPRSLTAFVPHSGHGLPVSSG-
 -EPAYTPIPHDVPHGTPPFC
 seq id no 226; DLPAVPGPPRPGPAGGALLPRSLTAFVPHSGHGLPVSSG-
 20 -EPAYTPIPHDVPHGTPPFC
 seq id no 227; QWGLSWMS
 seq id no 228; NGDCHGCPEGRQSL
 seq id no 229; FTMDRVLTPOWGLSWMS
 seq id no 230; FTMDRVLTPOWGLSWMS
 25 seq id no 231; FTMDRVLTPPNGDCHGCPEGRQSL
 seq id no 232; FTMDRVLTPPNGDCHGCPEGRQSL
 seq id no 233; HHPARQCPHCIMHLQQLIHRNLTGPSQLTSLHRS-
 -PYQIAATPWTTFDAASFFLNPVTFLLCRRQCQKDV-
 -LCTNARCLSQTSPSHHKALSRTTTCMNT-
 30 -TPWLAVRPAKAFPLL
 seq id no 234; PHHPARQCPHCIMHLQQLIHRNLTGPSQLTSLHRS-
 -PYQIAATPWTTFDAASFFLNPVTFLLCRRQCQK-
 -DVLCTNARCLSQTSPSHHKALSRTTTCMNTTP-
 -WLAVRPAKAFPLL
 35 seq id no 235; HTIQHASVPTASCISKLNSTEN

seq id no 236; POVGMRPSNPPHHPARQCPHCIMHLOTQLIHRNLT-
 -GPSQLTSLHRSPYQIAATPWTTDFAASFFLNPVTPFL-
 -LCRRCQGKDVLC TNARCLSQTSPSHHKALSRTTTQC-
 -MNTTPWLAVRPAKAFPLL

5 seq id no 237; POVGMRPSNP PPHHPARQCPHCIMHLOTQLIHRNLTGPS-
 -QLTSLHRSPYQIAATPWTTDFAASFFLNPVTPFLLCRRC-
 -QGKDVLC TNARCLSQTSPSHHKALSRTTTQCMNTTPWLA-
 -VRPAKAFPLL

seq id no 238; POVGMRPSNPPHTIQHASVPTASCISKLN SYTEN

10 seq id no 239; POVGMRPSNPPHTIQHASVPTASCISKLN SYTEN

seq id no 240; WAARSWCERRAAVAPLAPWAWGCPAGCTPPVAARAC-
 -AATRPEGWRS PCTH

seq id no 241; PWAARSWCERRAAVAPLAPWAWGCPAGCTPPVAA-
 -RACAATRPEGWRS PCTH

15 seq id no 242; RGLRGAGARGGLRLLRHLRPGLGDALRGVHPPLR-
 -LGPALLPAPRGGEAPAHTDARARRVHGAGGDRGHPGPAAL

seq id no 243; EEKLARCRPPWAARSWCERRAAVAPLAPWAWGCPAGC-
 -TPFVAARACAATRPEGWRS PCTH

seq id no 244; EEKLARCRPPPWAARSWCERRAAVAPLAPWAWGCPA-
 -GCTPPVAARACAATRPEGWRS PCTH

20 seq id no 245; EEKLARCRPPRGLRGAGARGGLRLLRHLRPGLGDA-
 -LRGVHPPLRLGPALLPAPRGGEAPAHTDARARRVHGAGG-
 -DRGHPGPAAL

seq id no 246; EEKLARCRPRGLRGAGARGGLRLLRHLRPGLGDALRG-
 -VHPPLRLGPALLPAPRGGEAPAHTDARARRVHGAGG-
 -DRGHPGPAAL

25 seq id no 247; QPPVSPRRRPRGRPRAPPPQPMVSPRRRTTGPPW-
 -RPPPLQSTMSPPPQALHQAQLLLWCTTAPLPGLPQPQ-
 -PARALHSQFPATTLILLPPLPAIAPRLMPVALTIARYL-
 -LSPPPITALLPSCLLGSLSFSCLETFQTSSLIPLW-
 -KIPAPTTTKSCRETFKW

30 seq id no 248; SPGCHLGPGDQAAPGLHRPPSPWCHLGAGQOARLGVHR-
 -PSSPQCHLGLRLCIRLSFYSGAQRHLCQGYHNPSQQEHS-
 -ILNSQPPL

seq id no 249; KPAPGSTAPQPPVSPRRRPRRPRAPPPPQPMVSPRR-
 -RTTGPPWRPPPLQSTMSPPPQALHQAQQLLWCTTAP-
 -LPGLPQPQPARALHSQFPATTLILLPPLPAIAPRLMPVA-
 -LTIARYLLSPPPITALLPSCLLGSLSFSCLETFQTS-
 5 -SLIPLWKIPAPTTTKSCRETFKWK
 seq id no 250; KPAPGSTAPPQPPVSPRRRPRRPRAPPPPQPMVSPR-
 -RRTTGPPWRPPPLQSTMSPPPQALHQAQQLLWCT-
 -TAPLPGLPQPQPARALHSQFPATTLILLPPLPAIAP-
 -RLMPVALTIARYLLSPPPITALLPSCLLGSLSFSCLEF-
 10 -TFQTSLLIPLWKIPAPTTTKSCRETFKWK
 seq id no 251; KPAPGSTAPSPGCHLPGDQAAPGLHRPPSPWCHL-
 -GAGQOARLGVHRPSSPQCHLGLRLCIRLSFYSGA-
 -QRHLCQGYHNPSQQEHSILNSQPPL
 seq id no 252; KPAPGSTAPSPGCHLPGDQAAPGLHRPPSPWCHL-
 15 -GAGQOARLGVHRPSSPQCHLGLRLCIRLSFYSGAQ-
 -RHLCQGYHNPSQQEHSILNSQPPL
 seq id no 253; QPMVSPRRRTTGPPWRPPPLQSTMSPPPQALHQAQ-
 -LLWCTTAPLPGLPQPQPARALHSQFPATTLILLPPLP-
 -AIAPRLMPVALTIARYLLSPPPITALLPSCLLGSL-
 20 -SFSCLETFQTSLLIPLWKIPAPTTTKSCRETFKWK
 seq id no 254; SPWCHLGAGQOARLGVHRPSSPQCHLGLRLCIRLSF-
 -YSGAQRHLCQGYHNPSQQEHSILNSQPPL
 seq id no 255; RPPPGSTAPQPMVSPRRR
 seq id no 256; RPPPGSTAPPQPMVSPRRR
 25 seq id no 257; RPPPGSTAPSPWCHLGA
 seq id no 258; RPPPGSTAPSPWCHLGA
 seq id no 259; RPRAPPPSPWCHL
 seq id no 260; RPRAPPPSPWC
 seq id no 261; RPRAPPPAHGVTSAP
 30 seq id no 262; RPRAPPPPAHGV
 seq id no 263; APGLHRPPQPMVSP
 seq id no 264; AAPGLHRPQPMVSPR
 seq id no 265; PGLHRPPAHGV
 seq id no 266; APGLHRPPAHGVTS
 35 seq id no 267; VDRPQTEWLSWSNLYRIRHQ
 seq id no 268; HYLCTDVAPR

seq id no 269; HYLCTDVAPPR
 seq id no 270; HYLCTDVAPPVDRPQHTEWLSWSNLYRIRHQ
 seq id no 271; HYLCTDVAPPVDRPQHTEWLSWSNLYRIRHQ
 seq id no 272; SAYLSPLGTTWLRTCACRLRPAASCLCTTPSLLW-
 5 -PRRTC PAGSPRATSSPWRMPAPKSCCTTGLAFTS-
 -PIGLGWSATASGYARIWPVLSLTCQSWSTSLPSTAVTW
 seq id no 273; PSAYLSPLGTTWLRTCACRLRPAASCLCTTPSLLWP-
 -RRTCPAGSPRATSSPWRMPAPKSCCTTGLAFTSP-
 -IGLGWSATASGYARIWPVLSLTCQSWSTSLPSTAVTW
 10 seq id no 274; PAPIFLLWGPLG
 seq id no 275; APIFLLWGPLG
 seq id no 276; LPARAPGPPSAYLSPLGTTWLRTCACRLRPAASCL-
 -CTTPSLLWPRRTC PAGSPRATSSPWRMPAPKSCC-
 -TTGLAFTSPIGLGWSATASGYARIWPVLSLT-
 15 -CQSWSTSLPSTAVTW
 seq id no 277; LPARAPGPPSAYLSPLGTTWLRTCACRLRPAAS-
 -CLCTTPSLLWPRRTC PAGSPRATSSPWRMPAPKSCC-
 -TTGLAFTSPIGLGWSATASGYARIWPVLSLTC-
 -QSWSTSLPSTAVTW
 20 seq id no 278; LPARAPGPPPAPIFLLWGPLG
 seq id no 279; LPARAPGPPPAPIFLLWGPLG
 seq id no 280; DLEHHGGVTRHRHR
 seq id no 281; LVSDYSMTPRP
 seq id no 282; LVSDYSMTPPRP
 25 seq id no 283; LVSDYSMTPPDLEHHGGVTRHRHR
 seq id no 284; LVSDYSMTPPDLEHHGGVTRHRHR
 seq id no 285; FHHIATDVGPFVVRIGFLKIKGKIKGKSLRKPWNW-
 -KTQHKLKRALMFLIVKKL
 seq id no 286; PFHHIATDVGPFVVRIGFLKIKGKIKGKSLRKPWNW-
 30 -TQHKLKRALMFLIVKKL
 seq id no 287; PSITLQOMLAPS
 seq id no 288; SITLQOMLAPS
 seq id no 289; TSCNEMNPPFHHIATDVGPFVVRIGFLKIKGKIKGKSL-
 -RKPWNWKTQHKLKRALMFLIVKKL
 35 seq id no 290; TSCNEMNPPPFHHIATDVGPFVVRIGFLKIKGKIKG-
 -KSLRKPWNWKTQHKLKRALMFLIVKKL

seq id no 291; TSCNEMNPPSITLQOQLAPS
 seq id no 292; TSCNEMNPPSITLQOQLAPS
 seq id no 293; LEMILFLMTF
 seq id no 294; HPCITKTFFLEMILFLMTF
 5 seq id no 295; HPCITKTFFLEMILFLMTF
 seq id no 296; HPCITKTFFWR
 seq id no 297; HPCITKTFFWR
 seq id no 298; LMFESQMRNLNSKNAHLPIISF
 seq id no 299; EYGSIIAFLMFESQMRNLNSKNAHLPIISF
 10 seq id no 300; EYGSIIAFFLMFESQMRNLNSKNAHLPIISF
 seq id no 301; HLNKGRRLGDKIRAT
 seq id no 302; FHLNKGRRLGDKIRAT
 seq id no 303; VTSGTPFFHLNKGRRLGDKIRAT
 seq id no 304; VTSGTPFFHLNKGRRLGDKIRAT
 15 seq id no 305; VTSGTPFFFI
 seq id no 306; VTSGTPFFI
 seq id no 307; CEIERIHFFF
 seq id no 308; CEIERIHFFSK
 seq id no 309; CEIERIHFSK
 20 seq id no 310; FRYISKSI
 seq id no 311; RYISKSI
 seq id no 312; FKKYEPIFFRYISKSI
 seq id no 313; FKKYEPIFRYISKSI
 seq id no 314; FPDSQPGPLYPLDPSCLISSASNPQELSDCHYIH-
 25 -LAFGFSNWRSCPVLPGHCGVQ
 seq id no 315; PDSQPGPLYPLDPSCLISSASNPQELSDCHYIHL-
 -AFGFSNWRSCPVLPGHCGVQ
 seq id no 316; LNMFASVFS
 seq id no 317; LNMFASVFFS
 30 seq id no 318; LNMFASVFFPDSQPGPLYPLDPSCLISSASNPQE-
 -LSDCHYIHLAFGFSNWRSCPVLPGHCGVQ
 seq id no 319; LNMFASVFFPDSQPGPLYPLDPSCLISSASNPQELS-
 -DCHYIHLAFGFSNWRSCPVLPGHCGVQ
 seq id no 320; AMEETVVAVATVETEVEAMEETGVVAAMEETEVEGAT-
 35 -EETEVEAMEAKWEEETTTEMISATDHT

seq id no 321; LWVRPWLWEWLRWRPKWRLWRRQEWRLWRRPRWGL-
-RRRPRWLWRENGRKKRLQK

seq id no 322; YGGDRSRGAMEETVVVAVATVETEVEAMEETGVVAAM-
-EETEVGATEETEVEAMEAKWEEETTTEMISATDHT

5 seq id no 323; YGGDRSRGAMEETVVVAVATVETEVEAMEETGVVA-
-AMEETEVGATEETEVEAMEAKWEEETTTEMISATDHT

seq id no 324; YGGDRSRGGLWVRPWLWEWLRWEPKWRLWRRQEW-
-RLWRRPRWGLRRRPRWLWRENGRKKRLQK

seq id no 325; YGGDRSRGLWVRPWLWEWLRWEPKWRLWRRQEW-
-LWRRPRWGLRRRPRWLWRENGRKKRLQK

10 seq id no 326; EFGGRRQK

seq id no 327; EFGGRRQK

seq id no 328; RRAKGGGAGASNPRQ

seq id no 329; GRRAKGGGAGASNPRQ

15 seq id no 330; DVGLREGALELPTRGNKRVA

seq id no 331; MRGGGGVGGRRRAKGGGAGASNPRQ

seq id no 332; MRGGGGVGGRRRAKGGGAGASNPRQ

seq id no 333; MRGGGGVGGDVGLREGALELPTRGNKRVA

seq id no 334; MRGGGGVGGDVGLREGALELPTRGNKRVA

20 seq id no 335; VWQLAGPMLAGWRSLSWFCRMYGI

seq id no 336; CGSWPALCWRAGGVWAVGSAGCMEYDPEALPAAWGP-
-AAAATVHPRR

seq id no 337; RRYPCWGVWQLAGPMLAGWRSLSWFCRMYGI

seq id no 338; RRYPCWGGVWQLAGPMLAGWRSLSWFCRMYGI

25 seq id no 339; RRYPCWGGCGSWPALCWRAGGVWAVGSAGCMEYD-
-EALPAAWGPAAAATVHPRR

seq id no 340; RRYPCWGGCGSWPALCWRAGGVWAVGSAGCMEYDPE-
-ALPAAWGPAAAATVHPRR

30 seq id no 341; LWLWAGWTVWWSGPGKGGWPSLPTMALLLLRFSCM-
-RVASY

seq id no 342; GLWLWAGWTVWWSGPGKGGWPSLPTMALLLL-
-RFSCMRVA SY

seq id no 343; GCGCGPAGQYGGAVGLARRGTAGCLPCPPWLCCCAF-
-PACGLPGTDGWRGWQSGCVRVSGSAPWAPGFPFSP-
-PCPLCGTQPRW

35

seq id no 344; CGCGPAGQYGGAVGLARRGTAGCLPCPPWLCCCCAFPACG-
 -LPGTDGWRGWQSGCVRVSGSAPWAPGFPPSPPC-
 -PLCGTQPRW

5 seq id no 345; LAFNVPGGLWLWAGWTVVWWSGPGGEKGGWPSLPTMA-
 -LLLLRFSCMRVASY

seq id no 346; LAFNVPGGLWLWAGWTVVWWSGPGGEKGGWPSLPTM-
 -ALLLLRFSCMRVASY

10 seq id no 347; LAFNVPGGGCGCGPAGQYGGAVGLARRGTAGCLPCPP-
 -WLCCCCAFPACGLPGTDGWRGWQSGCVRVSGSAPW-
 -APGFPPSPPCPLCGTQPRW

seq id no 348; LAFNVPGGGCGCGPAGQYGGAVGLARRGTAGCLPCPPW-
 -LCCCCAFPACGLPGTDGWRGWQSGCVRVSGSAPWA-
 -PGFPSPPCPLCGTQPRW

15 seq id no 349; PPMMPGQREAPGRQEA

seq id no 350; GPPMPGQREAPGRQEA

seq id no 351; GHQCQCQKGRHRADRRPDTAQEE

seq id no 352; HQCQCQKGRHRADRRPDTAQEE

seq id no 353; GGHSYGGGPPMPGQREAPGRQEA

seq id no 354; GGHSYGGGPPMPGQREAPGRQEA

20 seq id no 355; GGHSYGGGGHQCQCQKGRHRADRRPDTAQEE

seq id no 356; GGHSYGGGGHQCQCQKGRHRADRRPDTAQEE

seq id no 357; APCPQSSGGG

seq id no 358; LPAPSQAAADELDRRPG

seq id no 359; TKVRLIRGAPCPQSSGGG

25 seq id no 360; TKVRLIRGGAPCPQSSGGG

seq id no 361; TKVRLIRGGLPAPSQAAADELDRRPG

seq id no 362; TKVRLIRGLPAPSQAAADELDRRPG

seq id no 363; CSLAKDGSTEDTVSSLCGEEDTEDEELEAAASHLNK-
 -DLYRELLGG

30 seq id no 364; GCSLAKDGSTEDTVSSLCGEEDTEDEELEAAASHLNK-
 -DLYRELLGG

seq id no 365; AAAWQKMAPRTPRPACVARR

seq id no 366; ENSRPKRGGCSLAKDGSTEDTVSSLCGEEDTEDEELE-
 -AAASHLNKDLYRELLGG

seq id no 367; ENSRPKRGGGCSLAKDGSTEDTVSSLCGEEDTEDE-
 -ELEAAASHLNKDLYRELLGG
 seq id no 368; ENSRPKRGGAAWQKMAPPRTPRPACVARR
 seq id no 369; ENSRPKRGAAWQKMAPPRTPRPACVARR
 5 seq id no 370; HCVLAASGAS
 seq id no 371; GHCVLAASGAS
 seq id no 372; GTASSRPLGLPKPHLHRPVPIRHPSCP
 seq id no 373; TASSRPLGLPKPHLHRPVPIRHPSCP
 seq id no 374; AGTLQLGGHCVLAASGAS
 10 seq id no 375; AGTLQLGGHCVLAASGAS
 seq id no 376; AGTLQLGGGTASSRPLGLPKPHLHRPVPIRHPSCP
 seq id no 377; AGTLQLGGTASSRPLGLPKPHLHRPVPIRHPSCP
 seq id no 378; RRTPSTEKR
 seq id no 379; RRTPSTEKKR
 15 seq id no 380; RRTPSTEKKGRSEC
 seq id no 381; RRTPSTEKGRSEC
 seq id no 382; STTKCQSGTAETYNSWKVKNLQLEPRRVTSQMNROVK-
 -DMTAILSQS
 seq id no 384; SSEEIKKKSTTKCQSGTAETYNSWKVKNLQLEPRRV-
 20 -TSQMNROVKDMTAILSQS
 seq id no 385; SSEEIKKKSTTKCQSGTAETYNSWKVKNLQLEPRR-
 -VTSQMNROVKDMTAILSQS
 seq id no 386; SSEEIKKKVQPNASQAQQKPTTHGR
 seq id no 387; SSEEIKKKVQPNASQAQQKPTTHGR
 25 seq id no 388; NRGWVGAGE
 seq id no 389; IEAG
 seq id no 390; VHNYCNMKNRGWVGAGE
 seq id no 391; VHNYCNMKKNRGWVGAGE
 seq id no 392; VHNYCNMKKIEAG
 30 seq id no 393; VHNYCNMKIEAG
 seq id no 394; QLRCWNTWAKMFFMVFLIIWQNTMF
 seq id no 395; VKKDNHKKQLRCWNTWAKMFFMVFLIIWQNTMF
 seq id no 396; VKKDNHKKQLRCWNTWAKMFFMVFLIIWQNTMF
 seq id no 397; VKKDNHKKNS
 35 seq id no 398; VKKDNHKKNS
 seq id no 399; GAEESGPFNRQVQLKVHASGMGRHLWNCPAFWSEV

seq id no 400; HPSPPPEKRS
 seq id no 401; HPSPPPEKKRS
 seq id no 402; HPSPPPEKKGAEESGPFNRQVQLKVHASGMGRHLW-
 -NCPAFWSEV
 5 seq id no 403; HPSPPPEKKGAEESGPFNRQVQLKVHASGMGRHLWN-
 -CPAFWSEV
 seq id no 404; MQVLSKTHMNLFPQVLLQMFLRGLKRLLODLEKSKKRKL
 seq id no 405; RCKSARLI
 seq id no 406; VQTQPAIKKMQVLSKTHMNLFPQVLLQMFLRGLKRLLO-
 10 -DLEKSKKRKL
 seq id no 407; VQTQPAIKKMQVLSKTHMNLFPQVLLQMFLRGLKRL-
 -LQDLEKSKKRKL
 seq id no 408; VQTQPAIKKRCKSARLI
 seq id no 409; VQTQPAIKRCKSARLI
 15 seq id no 410; ARSGKKQKRKL
 seq id no 411; ARSGKKQKKRKL
 seq id no 412; ARSGKKQKKENFS
 seq id no 413; ARSGKKQKENFS
 seq id no 414; KASARSGKSKKRKL
 20 seq id no 415; KASARSGKSKKRKL
 seq id no 416; KASARSGKAKKENSF
 seq id no 417; KASARSGKAKKENSF
 seq id no 418; HLNKGRRLGDKIRAT
 seq id no 419; VTSGTPFFHLNKGRRLGDKIRAT
 25 seq id no 420; VTSGTPFFHLNKGRRLGDKIRAT
 seq id no 421; VTSGTPFFFI
 seq id no 422; VTSGTPFFI
 seq id no 423; VTLLYVNTVTLAPNVNMESSRNAHSPATPSAKRK-
 -DPDLTWGGFVFFFCQFH
 30 seq id no 424; KCRCKPNFFVTLLYVNTVTLAPNVNMESSRNAHSP-
 -ATPSAKRKDPDLTWGGFVFFFCQFH
 seq id no 425; KCRCKPNFFFVTLLYVNTVTLAPNVNMESSRNAH-
 -SPATPSAKRKDPDLTWGGFVFFFCQFH
 seq id no 426; KCRCKPNFFL
 35 seq id no 427; KCRCKPNFL
 seq id no 429; LVKKLKEKKMNWIL

- seq id no 430; LVKKLKEKKMNWIL
 seq id no 431; LVKKLKEKKR
 seq id no 432; LVKKLKEKR
 seq id no 433; AAIVKDCCR
 5 seq id no 434; SQPASILGRKL
 seq id no 435; SQPASILGKRKL
 seq id no 436; SQPASILGAAIVKDCCR
 seq id no 437; SQPASILGAAIVKDCCR
 seq id no 438; KSLVRLSSCVPVALMSAM
 10 seq id no 439; RLSSCVPVA
 seq id no 440; VRLSSCVPV
 seq id no 441; LVRLSSCVP
 seq id no 442; SCVPVALMS
 seq id no 443; SSCVPVALM
 15 seq id no 444; LSSCVPVAL
 seq id no 445; VPVALMSAM
 seq id no 446; CVPVALMSA
 seq id no 447; KKKSLVRLS
 seq id no 448; EKKKSLVRL
 20 seq id no 449; KEKKKSLVR
 seq id no 450; MKEKKKSLV
 seq id no 451; IMKEKKKSL
 seq id no 452; KCIMKEKKA
 seq id no 453; CIMKEKKAW
 25 seq id no 454; CIMKEKKKA
 seq id no 455; IMKEKKKAW
 seq id no 456; HPSWPWTRCLRMR
 seq id no 457; RHPSWPWTRCLRMR
 seq id no 458; GASGCVHQEAERVSQA
 30 seq id no 459; NTWAKMFFMVFLIHWQNTMF

Eksempler på cancer som egner seg spesielt for behandling med en - eller med en
 kombinasjon av flere av disse sammensetningene er: colorektal cancer, brystcancer,
 småcellet lungecancer, ikke-småcellet lungecancer, levercancer (primær og sekundær),
 35 nyrecancer, melanom, ovariecancer, hjernecancer, hode- og nakkecancer, cancer i
 bukspyttkjertelen, magecancer, cancer i spiserøret, prostatacancer og leukemier og
 lymfomer.

Nedenfor listes det opp noen eksempler der disse mutasjonene kan resultere i genprodukter som fører til utvikling av tumorer:

5 Utvikling av kolorektale cancerformer antas å komme av en serie genetiske endringer.

Følgende gener kan være involvert i kolorektal cancer:

Deleted in colorectal cancer (DCC) gene (seq id nos 30-34),
Human putative mismatch repair /binding protein (hMSH3) gene
(Seq id hos 134-147), Human hMSH6 gene (seq id nos 201-204
10 and 295-299), Human n-myc gene (seq id nos 190-195), Human
TGFβ2 (hTGFβ2) gene (seq id nos 22-29), Human p53 associated
gene (seq id nos 287-294)

Følgende gener kan være involvert i brystcancer og ovariecancer:

15

Human breast cancer susceptibility (BRCA2) (seq id nos 35-94)
and Human BRCA1-associated RING domain protein (BARD1) gene
(seq id nos 404-413)

20

Human hMSH6 gen (seq. id. no. 201-204 og 295-299) kan være involvert i
hjernetumorer.

25 Genendringer er hyppige i mange typer adenocarcinomer, og nedenfor listes det opp
noen gener som er mutert i mange cancerformer:

Human breast cancer susceptibility (BRCA2) gene (seq id
nos 35-94), Deleted in colorectal cancer (DCC) gene (seq id
nos 30-34), Human putative mismatch repair/binding
protein (hMSH3) gene (seq id nos 134-147), Human hMSH6
30 gene (seq id nos 201-204 and 295-299), human N-MYC gene
(seq id no 190-195), Human TGFβ2 (hTGFβ2) gene (seq id nos
22-29), Human p53 associated gene (seq id nos 287-294),
Human MUC1 gene (seq id nos 248-267), Human germline n-myc
gene. (seq id nos 184-195), Human Wilm's tumour (WIT-1)
35 associated protein (seq id nos 388-393), Human nasopharynx

carcinoma EBV BNLF-1 gene (seq id nos 205-211), Human transforming growth factor-beta induced gene product (BIGH3) seq id nos 228-233).

5

Mange av de muterte genene kan føre til utvikling av leukemier og lymfomer. Eksempler på dette er:

Human neurofibromin (NF1) gene (seq id nos 178-183), b-raf oncogene (seq id nos 172-177), Human protein-tyrosine kinase (JAK1) gene (seq id nos 268-272), Human protein-tyrosine kinase (JAK3) gene (seq id nos 273-280)

15

Gener involvert i malignt melanom er:

Human malignant melanoma metastasis-supressor (hKiSS-1) gene (seq. id. no. 331-337)

20

Gener involvert i metastaser er:

Human metastasis-associated mtal (hMTA1) gene (seq. id. no. 360-365).

Cellesykluskontroll og signaloverføringer er strengt regulert.

25

Leserammeforskryvningsmutasjoner i disse genene kan føre til ukontrollert cellevekst.

Eksempler på gener som kan være sårbare er:

Human protein tyrosine phosphatase (hPTP) gene (seq id nos 95-102), Human kinase (TTK) gene (seq id nos 109-121), Human transcriptional repressor (CTCF) gene (seq id nos 122-128), Human cell cycle regulatory protein (E1A-binding protein) p300 gene (seq id nos 212-219), Human transforming growth factor-beta induced gene product (BIGH3) (seq id nos 228-233), Human FLt4 gene (for transmembrane tyrosinase kinase (seq id nos 281-286), Human G protein-coupled receptor (hGPR1) gene (seq id nos 317-322), Human transcription factor (hITF-2) gene (seq id nos 329-330),

35

Human telomerase-associated protein TP-1 (hTP-1) gene (seq id nos 338-351), Human transcription factor TFIIB 90 kDa subunit (hTFBIIB90) gene (seq id nos 366-373), Human FADD-homologous ICE/CED-3like protease gene (seq id nos 129-133)

Mutasjoner i DNA-syntese eller -reparasjon kan også føre til ukontrollert cellevekst. Eksempler på dette er:

Human DNA topoisomerase II (top2) gene (seq id nos 103-108) and Human putative mismatch repair/binding protein (hMSH3) gene (seq id nos 134-147) and (hMSH6) gene (seq id nos 201-204 and 205-299).

De følgende er tumorsuppressor gener:
Human retinoblastoma binding protein 1 isoform I (hRBP1) gene (seq id hos 148-158), Human neurofibromin(NF1) gene (seq id nos 178-183), Human p53 associated gene (seq id nos 287-294), Human retinoblastoma related protein (p107) gene (seq id nos 312-316), Human tumour suppressor (hLUCA-1) gene (seq id nos 374-381), Mutations in these genes may result in development of cancer.

Leserammeforskyvningsmutasjoner i disse genene kan føre til cancer.

De følgende er onkogener, proto-onkogener eller antatte onkogener:

Human germline n-myc gene (seq id nos 184-189), Human n-myc gene (seq id nos 190-195), Human can (hCAN) gene (seq id nos 300-302), Human dek (hDEK) gene (seq id nos 309-311), b-raf oncogene (seq id nos 172-177), Human DBL (hDBL) proto-oncogene / Human MCF2PO (hMCF2PO) gene (seq id nos 303-308).

Leserammeforskyvningsmutasjoner i disse genene kan føre til cancer.

BIOLOGISKE EKSPERIMENTER

Beskrivelse av Figurene

FIG 1:

Det er bevist at T-celler fra normale donorer kan stimuleres med en blanding av peptider som inneholder både muterte BAX-og muterte TGF β -peptider. T-celle formering som
 5 avhenger av peptidblanding i blodprøver fra seks forskjellige donorer vises på Fig 1. Resultatene ble oppnådd ved å stimulere perifere mononukleære blodceller (PBMCEr) fra hver donor med blanding av muterted BAX-peptider (seq. id. no. 1, 9-12) og mutert TGF β RII peptider (seq. id. no. 15-21). Konsentrasjonen av hvert individuelle peptid i blandingen var 20 μ M. Etter to uke, og deretter ukentlig, ble bulk-kulturene stimulert om
 10 igjen med autologe PBMCEr pulset med 10-25 M peptidblanding. Etter 4-5 gjentatte stimuleringer ble bulk-kulturene analysert ved hjelp av en standard proliferasjonstest med PBMCEr alene eller som en kontroll eller med PBMCEr pulset med 25 M av peptidene som antigenpresenterende celler (APCEr)

15 FIG. 2

Det er videre vist at T-cellekloner kan dannes mot separate peptider i blandingen som brukes i bulkstimuleringseksperimentene. Figur 2 viser proliferasjon av T-cellekloner 521-2 som man fikk ved å kloner bulk-kulturen fra donor 1 (figur 1) ved å så ut 5 celler på 96-brønners mikrotiterplater med U-formet bunn og ved å bruke autologe PBMC
 20 pulse med 25 μ M av det muterte BAX-peptidet med seq. id. no. 12 som næringsceller. Autologe B-lymfoblastoide celler ble brukt som APCEr i proliferasjonstesten

FIG. 3

25

På figur 3 vises at BAX-peptidene og mutert TGF β RII-peptider kan brukes til å stimulere T-celler (PBMCEr) fra en pasient med brystcancer. Dendritiske celler (DCer) fra samme cancerpasient ble brukt som APCEr. T-cellestimulering (figur 3) ble oppnådd ved å pulse DCer separat med en blanding av muterte BAX-peptider (seq. id. no. 1,9-
 30 12) og en blanding av TGF RII peptider (seq. id. no. 15-21) etterfulgt av en tilsetning av autologe PBMC og 10 ng/ml tumornekrose faktor. Konsentrasjonen av hvert peptid i blandingen brukt i pulsingen var 25 μ M. PBMCEne og DCene ble fremstilt av leukafere fra en pasient med brystcancer som var blitt behandlet med granulocyt koloni stimulerende faktor (G-CSF). CD34+ celler ble isolert fra celleproduktet før
 35 DCene ble derivert med standard metoder.

FIG. 4:

Figur 4 viser evnen til å gjenkjenne og proliferere forskjellige syntetiske peptider derivert fra mutert BAX (seq. id. no. 1,9-12) og TGF β RII peptider (seq. id. no. 15-21) hos T-celler som er fremstilt av ascitesvæske fra en pasient med bukspyttkjertelcancer.

5 T-celle linjen ble fremstilt etter ekspansjon av T-celler som finnes i ascitesvæsken fra en pasient med adenocarcinom i bukspyttkjertelen. T-cellelinjen ble ekspandert *in vitro* ved å dyrke med 100 U/ml rekombinant interleukin-2 (rIL-2) (Amersham, Aylesbury, UK) i en uke før den ble analysert i en proliferasjonstest.

10 Autologe, bestrålte (30Gy) PBMCer ble sådd ut 5×10^4 i en u-bunnet 96-brønners plate (Costar, Cambridge, MA) og pulset med ett syntetisk peptid ved 20 μ M i 2 timer. T-cellene ble tilsatt 5×10^4 per brønn og platene ble inkubert i fire dager ved 37 °C med tilsetning av $18,5 \times 10^4$ Bq/ml 3H-tymidin i de siste 12 timene før høsting. Platene ble telt opp med en væske scintillasjonsteller (Packard Topcount). Data representerer

15 spesifikk proliferasjon til ulike syntetiske peptider og verdier uttrykkes som et gjennomsnitt for triplikate kulturer. Disse resultatene viser at T-celler isolert fra en pasient med bukspyttkjertelcancer er i stand til å respondere på et panel av peptider som har aminosyresekvenser derivert av mutert BAX og TGF β RII.

20 FIG. 5:

Figur 5 viser videre evnen hos T-celler isolert fra andre pasienter med bukspyttkjertelcancer til å gjenkjenne og proliferere til forskjellige syntetiske peptider derivert av mutert BAX og mutert TGF β RII. T-celle stammen ble fremstilt etter ekspansjon av T-celler som finnes i ascitesvæsken fra en pasient med adenocarcinom i

25 bukspyttkjertelen. Eksperimentet ble utført på samme måte som angitt ovenfor. Data representerer spesifikk proliferasjon mot ulike syntetiske peptider og verdier uttrykkes som et gjennomsnitt for triplikate kulturer.

For å undersøke T-cellerespons fra den siste pasient med bukspyttkjertelcancer ble de

30 responderende T-cellene klonet. Peritoneale makrofager ble bestrålt (30Gy) og sådd ut i 1×10^4 på u-bunnet 96-brønners plate (Costar) sammen med 25 μ M fra hvert peptid. T-celle blaster ble telt i et mikroskop sammen med 100 U/ml rekombinant interleukin-2 (rIL-2) (Amersham, Aylesbury, UK) med et totalt volum på 200 μ L. Etter 14 dager ble T-celle klonene flyttet til en 24-brønners plate (Costar) med 1 mg/ml fytohemagglutinin

35 (PHA, Wellcome, Dartford, UK), 100 U/ml RIL-2 og allogene, bestrålte PBMCer som næringsceller og screenet for peptid spesifisitet etter 7 og 14 dager.

FIG. 6:

T-celleklon 520.5, 520.7 og 520.8 ble valgt ut for å beskrives nærmere og uttrykke celleoverflatens fenotype CD3+, CD8+ og TcR+. Figur 6 viser gjenkjennelse hos T-celleklone 520.5, 520.7 og 520.8 av peptidpulsete autologe målceller med seq. id. no. 10 peptid. Autologe Epstein-Barr virusomdannede B-celler (EBV) ble merket med 3H-tymidin ($9,25 \times 10^4$ Bq/ml) over natten, vasket en gang og satt på 96-brønners plater med 2500 celler per brønn med og uten 25 mM syntetisk peptid (seq. id. no. 10) og 1 % DMSO medium. Etter 30 minutters inkubasjon ved 37 °C ble platene vasket før tilsetting av T-celler. Platene ble videre inkubert ved 37 °C i fire timer og deretter høstet før telling med en væske scintillasjonsteller (Packard Topcount). Data representerer spesifikk lysis av 3H-tymidin merkete peptidpulsete målceller med en effektor/målcelle ratio på 10/1. Verdier uttrykkes som middelet av triplikatkulturer. Disse resultatene viser at tre ulike T-celle kloner fra ascitesvæsken til en pasient med karsinom i bukspyttkjertelen, viser spesifikk cytotoksisitet på autologe EBV målceller pulset med det relevante peptidet (seq. id. no. 10) derivert av mutert BAX.

FIG. 7:

Figur 7 viser de cytolytiske egenskapene hos tre forskjellige T-celler tatt fra samme pasient. Disse T-celle klonene ble dyrket og ekspandert som beskrevet ovenfor. Men de ble dannet mot et syntetisk peptid med seq. id. no. 17 som har aminosyresekvenser derivert av mutert TGF RII. T-celle klonene 538.1, 538.3 og 538.4 viser alle cellcoverflate fenotype CD3+, CD8+ og TcR+. Forsøksbetingelsene var som beskrevet ovenfor (Figur 6). Data representerer prosentvis spesifikk lysis vaksine 3H-tymidin merket med peptidpulsete mål med seq. id. no. 428 ved en effektor/målcelle ratio på 10/1. Disse resultatene viser at tre ulike T-cellekloner fra ascitesvæsken til en pasient med karsinom i bukspyttkjertelen, viser spesifikk cytotoksisitet på autologe EBV mål pulset med det relevante peptidet (seq. id. no. 428) derivert av mutert TGF RII.

Fig. 8:

Figur 8 viser spesifisitet av to CD4+ T-cellekloner, IMT8 og IMT9, oppnådd fra en tumorbiopsi tatt fra en pasient med et adenokarsinom lokalisert i proksimale colon. Immunhistokjemi viste at pasienten hadde et rikelig infiltrat av hovedsakelig CD4+ T-celler, der mange hadde aktiveringsmarkører. I områder av CD4+ T-celler ble infiltreringsøyer av HLA DR-positive tumorceller observert. T-celleklonene ble oppnådd fra den komponent fra tumorinfiltreringslymfocytene som vokste fra biopsien etter dyrking i medium inneholdende 15 U/ml rekombinant humant IL-2 i 16 dager. T-

cellene fra denne kultur ble klonet ved begrensende fortykning (1 celle/brønn) i Terasaki-plater med bestrålte peptidpulsede APC (antigenpresenterende celler) og 100 U/ml IL-2. Pulsing av autologe APC ble utført med en blanding av TGFβRII-leserammeforskyvningspeptider med seq. id. no. 15, 17 og 18 ved 1 μg/ml av hvert peptid i nærvær av 3 μg/ml rensset humant β2-mikroglobulin og 100 ng/ml rekombinant humant TNFα i 3 timer ved 37°C. Av de 14 klonene som kunne ekspanderes viste foreløpige tester at to av klonene var reaktive i forhold til peptidblandingen som ble anvendt ved kloning. Etter ekspansjon ble klonene screenet for reaktivitet med enkeltpeptidene i en standard prolifereringsanalyse. Resultatene viste at både IMT8 og IMT9 reagerte spesifikt med TGFβRII-leserammeforskyvningspeptidet med seq. id. no. 17. Ingen reaktivitet ble observert med de to andre undersøkte leserammeforskyvningspeptidene.

Figur 8 viser resultatene fra konvensjonelle T-celleprolifereringsanalyser, der klonede T-celler (5×10^4) og bestrålte APC (5×10^4) ble dyrket i 3 dager i triplikater før høsting. For å måle prolifereringskapasiteten i kulturene ble ^3H -tymidin ($3,7 \times 10^4$ Bq/brønn) tilsatt kulturen over natten før høsting. Verdiene er gitt som gjennomsnittstillinger per minutt (cpm) av triplikatene.

Figur 9:

Figur 9 viser at den spesifikke reaktivitet av de to T-celleklonene IMT8 og IMT9 mot peptidet med seq. id. no. 17 blokkeres fullstendig ved behandling av celler med et antistoff som spesifikt bindes til HLA-DR-molekylene, siden reaktiviteten etter blokkering er den samme som bakgrunnsreaktiviteten av klonene med APC (antigenpresenterende celler) i fravær av peptidet. På den annen side mislykkes antistoffer mot HLA klasse II-isotypene HLA-DQ og -DP i å blokkere reaktiviteten til klonene med peptidpulset APC. Dette eksperiment identifiserer tydelig HLA-DR som molekylet ansvarlig for å presentere peptidet til disse to T-cellekloner. Antistoffblokkeringseksperimenter ble utført ved anvendelse av homocygote EBV-transformerte cellelinje 9061 (IHWS9-nomenklatur) som APC. APC ble pulset med peptid ved en konsentrasjon på 15 μg/ml i en time ved 37°C før tilsetning av blokkeringsantistoffene L243 (pan-DR-antistoff), SPVL3 (pan-DQ-antistoff) og B7.21 (pan-DP-antistoff) ved 10 μg/ml. Upulset APC og APC pulset med peptid i fravær av blokkeringsantistoff fungerte som henholdsvis negative og positive kontroller. Resultatene er uttrykt som i figur 8.

Figur 10:

En pasient betegnet IMT ble HLA-typet og viste seg å være HLA: A1,2; B7, 8; DR3, 14; DQ1,2. For å bestemme hvilket av HLA-DR-molekylene som var ansvarlig for presentering av peptidet med seq. id. no. 17. ble et panel av HLA-deriverte homozygote BCL cellelinjer fremskaffet og pulset med peptid med seq. id. no. 17. Figur 10 beskriver identifiseringen av HLA-DR14 (DRA*0102, DRB*14011) som det HLA-DR-molekyl som er ansvarlig for presentering av peptidet med seq. id. no. 17 for T-celleklonene IMT8 og IMT9. En spesifikk proliferativ respons ble observert når peptidet ble presentert av den autologe EBV-transformerte cellelinje (Auto-APC) og ved cellelinjene 9054 (EK) og 9061 (31227ABO), der begge uttrykker kun DR14 som det eneste DR-molekyl på deres overflate. Den homozygote cellelinje ga høyere responser, hvilket gjenspeiler et høyere nivå av ekspresjon av de relevante klasse II/peptid-komplekser på grunn av effekten av en dobbel dose av genene som koder for dette DR-molekyl. Ingen respons ble oppnådd når peptidene ble presentert av cellelinjer som uttrykker HLA-DR3 (9018, L0081785), som representerer det andre DR-molekyl som uttrykkes av pasientens APC, eller ved irrelevante HLA-DR-molekyler. Eksperimentet ble utført som beskrevet i figur 9, med det unntak at ingen antistoffblokkering ble utført. Resultatene uttrykkes som i figur 8.

Figur 11:

Figur 11 viser dose-responskurver oppnådd ved pulsing av cellelinjen 9054 med økende konsentrasjoner av peptidet med seq. id. no. 17. Både IMT8 og IMT9 viser en doseavhengig økning i den proliferative respons overfor peptidet. Eksperimentene ble utført som beskrevet i figur 9 og 10 med peptidkonsentrasjoner som antydnet på figuren (fig. 11). Resultatene uttrykkes som i figur 8.

Figur 12:

Figur 12 viser reaktiviteten til en cellelinje dannet ved in vitro stimulering av T-celler isolert fra perifert blod fra en frisk bloddonor (Donor 2892) med ukentlig stimulering med bestrålte autologe dendrittske celler pulset med peptider med seq. id. no. 16, 17 og 21. En spesifikk respons over bakgrunnsverdiene ble oppnådd når T-cellene ble koinkubert med autologe dendrittske celler pulset med peptidet med seq. id. no. 21. Ingen aktivitet kunne påvises i kulturen etter første og andre in vitro stimulering. Disse data viser at T-cellerepertoaret hos normale individer inneholder noen få forløperceller som har kapasitet til å gjenkjenne disse leserammeforskjøvne peptider avledet fra en mutasjon i TGF β R2 som ikke forekommer hos normale mennesker. Hos to andre bloddonorer (#2706 og #2896) var nivået av forløperceller med relevant spesifisitet for

lav for å påvises. Resultatene er uttrykt som flekker per 10^4 T-celler som er testet i en konvensjonell IFN γ ELISPOT-analyse. Denne analysen teller antall celler tilstede i en blanding av celler som er i stand til spesifikt å reagere med et definert antigen. Kortfattet ble 10^7 T-celler (ikke-adherente celler) stimulert ukentlig med $2-5 \times 10^6$ bestrålte peptidpulsede autologe dendritiske celler (DC) som APC. DC ble frembrakt fra den adherente cellepopulasjon ved dyrking i en uke i rekombinant humant GM-CSF og IL-4 ifølge standard protokoller beskrevet i litteraturen. Etter peptidpulsing over natten ved $15 \mu\text{g/ml}$ peptid, ble full modning av DC oppnådd ved dyrking med rekombinant TNF α . ELISPOT ble utført ifølge standard publiserte protokoller ved anvendelse av 10^4 dyrkede T-celler per brønn i duplikater og 10^4 peptidpulsede eller upulsede DC som ATC. Resultatene uttrykkes som i gjennomsnittlig antall flekker per 10^4 T-celler.

Figur 13:

Figur 13 viser resultater av in vitro stimulering av T-celler fra en frisk bloddonor (donor 322) med peptider med seq. id. no. 15-21. In vitro dyrking ble utført som beskrevet i figur 12. En proliferativ respons over bakgrunnsverdien ble observert når T-cellekulturen primet med en blanding av peptider med seq. id. no. 16 og 21 ble stimulert med peptid 21 og kulturen primet med peptid med seq. id. nr. 17 ble stimulert med det samme peptid. Disse resultater viser at normale bloddonorer har få antall sirkulerende T-celler spesifikke for disse leserammeforskyvningspeptider, og at det er mulig å ekspandere disse celler i kultur ved stimulering med leserammeforskyvningspeptider. Disse resultater bekrefter også resultatene vist i figur 8-11, ved å vise at peptidet med seq. id. no. 17 er immunogent i menneske, og antyder at peptidet med seq. id. no. 21 også kan anvendes som en cancertvaksine i menneske. Resultatene er utdypet som beskrevet i figur 8.

Figur 14:

Resultatene vist i figur 14 viser at CD8 $^+$ T-celler spesifikke for HLA klasse I-epitoper kan dannes fra T-celler til som finnes i T-cellerrepertoaret til en frisk bloddonor. (donor 905). Ingen reaktivitet over bakgrunnen ble sett med noen av peptidene etter den andre runden med in vitro stimulering. Etter den fjerde restimulering hadde frekvensen av T-celler spesifikke for peptidet med seq. id. no. 428 økt fra ikke detekterbare nivåer til omtrent 2,5% av cellene. Disse resultater viser at cytotoksiske T-lymfocytforløpere for CD8 $^+$ -fenotypen er til stede i det uprimede T-cellerrepertoaret hos friske bloddonorer. Slike T-celler kan ekspanderes in vitro ved spesifikk stimulering med peptidet med seq. id. no. 428. Dette danner basis for anvendelse av dette peptid som en cancertvaksine for

å frembringe cytotoksiske T-celler spesifikke for leserammeforskyvningspeptidene hos cancerpasienter med slike mutasjoner. T-celler ble dannet ved ukentlig restimulering av T-celler isolert fra perifert blod og stimulert med peptidpulsede autologe DC som beskrevet i figur 12, med unntak av at IL-7 og IL-2 ble tilsatt under dyrkingen ifølge standard prosedyrer for generering av cytotoksiske T-celler (CTL) av CD8⁺-fenotypen. Peptidene som ble anvendt av peptider med seq. id. no. 428, 439, 446 og 451. Cellene ble undersøkt i ELISPOT-analysen som beskrevet i figur 12. Resultatene ble utdypet som beskrevet i figur 12.

10

Syntese

Peptidene ble syntetisert ved å bruke kontinuerlig væskeflyt fast fase peptidsyntese. N-*a*-Fmoc aminosyrer med riktig sidekjede beskyttelse ble brukt. Fmoc aminosyrer ble aktivert for kobling som pentafluorfenylestere ved å bruke enten TBTU eller diisopropylkarbodiimidaktivering før kobling. 20% piperidin i DMF brukes for selektiv fjerning av Fmoc etter hver kobling. Spalting fra resinnet og endelig fjerning av sidekjedebeskyttelsen utføres med 95% TFA som inneholder de riktige "scavengers". Peptidet renses og analyseres ved reversert fase (C18) HPLC. Peptidenes identitet bekreftes ved å bruke elektrospy massespektroskopi (Finnigan mat SSQ710).

20

Peptidene som ble brukt i *in vitro* studiene av T-celle stimulering ble syntetisert med denne metoden.

25 En rekke andre kjente metoder kan brukes av en person som er trent i peptidsyntese.

Eksempler på metoder for å bestemme nye leserammeforskyvningsmutasjoner av peptider.

30

I dette Eksemplet brukes BAX-genet for å illustrere prinsippet.

I hvert av trinnene som listes nedenfor, er første linje gensekvensen og andre linje aminosyresekvensen.

35 I trinnene 2-5 representerer de skisserte sekvensene den muterte delen av proteinet.

Trinn 1:

Normal BAX.

ATG GGG GGG GAG GCA CCC GAG CTG GCC CTG GAC CCG GTG
 M G G E A P E L A L D P V ...

5

Trinn 2:

1G fjernet fra gensekvensen.

10

ATG GGG GGG AGG CAC CCG AGC TGG CCC TGG ACC CCG TGC CTC
 M G G R H P S W P W T R C L

AGG ATG CGT CCA CCA AGA AGC TGA
 R M R P P R S stop

15

Trinn 3:

20 2G fjernet fra gensekvensen.

ATG GGG GGA GGC ACC CGA GCT GGC CCT GGA CCC GGT GCC
 M G G T R A G P G P G A

25 TCA GGA TGC GTC CAC CAA GAA GCT GAG CGA GTG TCT CAA GCG
 S G C V H Q E A E R V S Q A

CAT CCG GGA CGA ACT GGA CAG TAA
 H R G R T G Q stop

Trinn 4:

30 1G satt inn i gensekvensen.

ATG GGG GGG GGA GGC ACC CGA GCT GGC CCT GGA CCC GGT GCC
 M G G G T R A G P G P G A

35 TCA GGA TGC GTC CAC CAA GAA GCT GAG CGA GTG TCT CAA GCG
 S G C V H Q E A E R V S Q A

CAT CCG GGA CGA ACT GGA CAG TAA
 H R G R T G Q stop

Trinn 5:

2G satt inn i genssekvensen

5 ATG GGG GGG GGG AGG CAC CCG AGC TGG CCC TGG ACC CGG TGC
 M G G G R H P S W P W T R C

 CTC AGG ATG CGT CCA CCA AGA AGC TGA
 L R M R P P R S stop

10 I neste eksempel brukes TGf β RII genet for å illustrere prinsippet.

I hvert av trinnene som listes nedenfor, er første linje genssekvensen og andre linje aminosyresekvensen.

I trinnene 2-5 representerer de skisserte sekvensene den muterte delen av proteinet.

15

Trinn 1

20 Normalt TGf β RII

GAA AAA AAA AAG CCT GGT GAG ACT TTC TTC ATG TGT TCC....
 E K K K P G E T F F M C S...

25 Trinn 2:

1A fjernet fra genssekvensen.

GAA AAA AAA AGC CTG GTG AGA CTT TCT TCA TGT GTT CCT GTA
 E K K S L V R L S S C V P V

30 GCT CTG ATG AGT GCA ATG ACA ACA TCA TCT TCT CAG AAG AAT
 A L M S A M T T S S S Q K N

ATA ACA CCA GCA ATC CTG ACT TGT TGC TAG
 I T P A I L T C C stop

35

Trinn 3:

2A fjernet fra gensekvensen.

5 GAA AAA AAA GCC TGG TGA
E K K A W stop

Trinn 4:

1A satt inn i gensekvensen.

10 GAA AAA AAA AAA GCC TGG TGA
E K K K A W stop

Trinn 5:

2A satt inn i gensekvensen.

15 GAA AAA AAA AAA AGC CTG GTG AGA CTT TCT TCA TGT GTT CCT
E K K K S L V R L S S C V P

GTA GCT CTG ATG AGT GCA ATG ACA ACA TCA TCT TCT CAG AAG
V A L M S A M T T S S S Q K

AAT ATA ACA CCA GCA ATC CTG ACT TGT TGC TAG
20 N I T P A I L T C C stop

Peptidet med seq. id. no. 17 ble utvalgt og utformet til å inneholde bindingsmotiv for både flere HLA klasse I- og HLA klasse II-molekyler. Disse peptidene inneholder
25 følgelig epitoper både for CD4+ og CD8+ T-celler, og ble på forhånd antatt å frembringe både CD4 og CD8 T-celleresponser hos cancerpasienter forutsatt at processering av det avvikende TGFβRII-protein naturlig forekommende i cancerceller vil finne sted og resultere i et overlappende peptid. Dette har nå blitt bevist for CD4 T-celler ved resultatene i figur 8-11. Disse resultatene har den følgende forklaring:

30

1) Resultatene i figur 8 beviser at den muterte form av TGFβRII-reseptor som forekommer i en høy andel av cancerpasienter med defekter i deres "mismatch" reparasjonsmaskineri er et tumor spesifikt antigen.

35

2) Antigenespesifisiteten av de infiltrerende T-celler som ofte observeres ved colonrektale cancere er vanligvis ikke kjent. Resultatene i figur 8 viser at en komponent av T-cellene som utgjør populasjonen av tumorinfiltrerende lymfocytter i denne

pasientens tumor er spesifikk for en leserammeforskyvningsmutasjon, hvilket viser at TGF β RII-leserammeforskyvningspeptidene er immunogene in vivo, og gir av og til opphav til spontan T-celleaktivering.

- 5 3) Det følger av denne observasjon at prosessering av den ikke-funksjonelle form av TGF β RII-reseptoren som dannes ved den vanlige leserammemutasjon utføres. Denne prosessering kan finne sted enten i tumorcellen som del av en naturlig nedbrytning av det avvikende protein, eller etter at tumorcellen selv eller en frigitt form av reseptoren er tatt opp av en profesjonell antigenpresenterende celle eller begge deler.
- 10 4) Resultatene i figur 8 antyder også at peptidet med seq. id. no. 17 er i stand til å binde et HLA klasse II-molekyl, siden pulsing av APC med dette peptid resulterer i en spesifikk proliferativ respons mot peptidet, og siden CD4 T-celleresponsene alltid er klasse II-begrenset. At dette er tilfelle vises ved resultatene av eksperimentet vist i figur
- 15 9. Her er det vist at den spesifikke respons mot peptidet med seq. id. no. 17 blokkeres fullstendig ved et antistoff mot HLA-DR, men ikke med antistoffer mot de to andre HLA klasse II-molekylene, HLA-DQ og -DP. Ved å anvende et panel av standard homocytot Epstein Barr virus (EBV) transformerte B-cellelinjer (BCL) som dekker de relevante HLA klasse II-molekyler til stede på pasientens egne APC, var vi videre i
- 20 stand til å identifisere klasse II-molekylet ansvarlig for presentering av peptidet med seq. id. no. 17 til CTL IMT8 og IMT9 til å være HLA-DR-14. Sammen passer disse funnene svært godt med de immunhistologiske observasjoner gjort i parallelle snitt tatt fra den samme tumorbiopsien, der det ble vist at forekomst av aktiverte CD4⁺ T-celler var rikelige i nærheten av tumorceller som var blitt påvirket til å uttrykke HLA-DR-
- 25 molekyler. Resultatene i figur 11 viser at disse T-cellekloner er i stand til å igangsette en proliferativ respons over et doseområde av peptid og at responsene er doseavhengig.
- 5) Siden disse T-cellekloner ble oppnådd ved å klonere T-celler isolert fra en tumorbiopsi, er en annen forklaring på våre funn at aktiverte T-celler spesifikk for peptidet med seq.
- 30 id. no. 17 er i stand til å vende tilbake (homing) til tumorvevet etter aktivering.
- 6) Siden peptidet med seq. id. no. 17 er et tumorspesifikt antigen, og siden leserammeforskyvningsmutasjoner som gir opphav til dette peptid eller peptider med overlappende sekvenser ofte finnes i cancerte med defekter i enzymer som utgjør en del
- 35 av "mismatch" reparasjonsmaskineriet, kan dette peptid anvendes som en vaksine for å frembringe T-cellerespons hos cancerpasienter eller pasienter med høy risiko for å utvikle cancer. Slike T-celleresponser kan potensielt påvirke veksten av en eksisterende

tumor eller forhindre ny vekst av tumor etter kirurgi eller andre former for behandling eller gis til pasienter med en arvelig form for cancer der et defekt "mismatch" enzym påvises eller mistenkes og som har en høy risiko for å utvikle en cancer der denne "mismatch" reparasjonsmutasjon vil oppstå.

5

Peptidene ifølge oppfinnelsen kan slik brukes for å behandle cancer med cancerceller som inneholder gener med leserammeforskyvningsmutasjoner. Denne behandlingen omfatter administrering av minst ett peptid ifølge den foreliggende oppfinnelsen *in vivo* eller *ex vivo* til en human pasient som trenger slik behandling.

10

En annen versjon av peptidene i oppfinnelsen er fremstilling av en vaksine for å vaksinere et menneske som er disponert for cancer med cancerceller som inneholder gener med leserammeforskyvningsmutasjoner ved administrering av en vaksine omfattende minst ett peptid i henhold til den foreliggende oppfinnelsen til dette mennesket.

15

Det antas videre å være en fordel å administrere til menneske en blanding av peptidene ifølge denne oppfinnelsen, slik at hvert av peptidene i oppfinnelsen kan binde ulike typer HLA klasse I- og/eller klasse II- molekyler hos individet.

20

Det kan videre forventes at virkningen av en cancertvaksine eller et peptidmedikament som oppgitt i den ovenfor nevnte PCT/NO/92/00032, kan økes betydelig dersom peptidene i den foreliggende oppfinnelsen inkluderes. I en annen versjon av den foreliggende oppfinnelsen gis peptider fra den foreliggende oppfinnelsen sammen med eller i valgfri rekkefølge med peptidene som er oppgitt i PCT/NO/92/000032.

25

Det antas at peptidene kan gis sammen, enten samtidig eller hver for seg, med sammensetninger som cytokiner og/eller vekstfaktorer, f.eks. interleukin-2 (IL-2), interleukin-12 (IL-12), granulocyt makrofag koloni stimulerende faktor (GM-CSF), Flt-3 ligand eller lignende for å styrke immunresponsen i henhold til kjente fremgangsmåter.

30

Peptidene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan anvendes i en vaksine eller i en terapeutisk sammensetning enten alene eller sammen med andre stoffer, som for eksempel standard hjelpestoffer eller i form av en lipopeptid konjugasjon som, i henhold til kjente fremgangsmåter, kan indusere cytotoxiske T-lymfocytter med høy affinitet (K.Deres, Nature, vol.342, nov. 1988).

35

Peptidene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan egne seg for å inkluderes i enten et peptid eller i en rekombinant fragmentbasert vaksine.

- 5 Peptidene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan inkluderes i farmasøytiske sammensetninger eller i vaksiner sammen med vanlige tilsetningsstoffer, fortynningsmidler, stabilisatorer eller lignende i henhold til kjente fremgangsmåter.

10 I henhold til denne oppfinnelsen kan en farmasøytisk sammensetning eller vaksine omfatte peptider alene eller sammen med minst en farmasøytisk akseptabel bærer eller et fortynningsmiddel.

Videre kan en vaksine eller en terapeutisk sammensetning omfatte et utvalg peptider som er fragmenter av muterte proteiner som stammer fra insersjon eller delesjon av baser i den repetitive sekvensen.

Videre kan en vaksine eller en terapeutisk sammensetning omfatte minst ett peptid som er valgt ut for en cancerform slik at vaksinen kunne gis til en person som har en genetisk disposisjon for denne spesielle cancerformen.

20 Videre kan en vaksine eller en terapeutisk sammensetning omfatte minst ett peptid som er valgt ut for en cancerform slik at vaksinen kunne gis til en person som hører til en høyrisikogruppe for denne spesielle cancerformen.

25 Cancervaksinen i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan videre gis til den alminnelige befolkningen for eksempel som en blanding av peptider som fører til T-celle immunitet mot forskjellige cancerformer forbundet med leserammeforskyvningsmuterte gener.

30 Peptidene i henhold til denne oppfinnelsen kan gis som peptider enkeltvis eller som en blanding av peptider. Alternativt kan peptidene være kovalent bundet til hverandre for å danne større polypeptider eller til og med sykliske peptider.

35 En cancerterapi i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan gis både *in vivo* eller *ex vivo* der hovedformålet er å få spesifikke T-celle linjer eller kloner til å angripe det muterte genproduktet som er forbundet med cancerformen som pasienten lider av.

Videre kan de leserammeforskyvingsmuterte peptidene ifølge denne oppfinnelsen gis til pasienter på forskjellige måter som omfatter, men ikke er begrenset til, subkutant, intramuskulært, intradermalt, intraperitonalt, intravenøst og på lignende måte: I en versjon gis peptidene ifølge denne oppfinnelsen intradermalt. Peptidene kan gis til en pasient på ett enkelt - eller på flere injeksjonssteder i en terapeutisk eller profylaktisk effektiv mengde.

Peptidene ifølge denne oppfinnelsen kan gis kun én gang eller alternativt flere ganger, for eksempel en gang i uken eller i løpet av 1 til 2 måneder med et tilsvarende regime senere, alt i henhold pasientens behov.

Peptidene ifølge denne oppfinnelsen kan gis i en mengde fra 1 mikrogram (1µg) til 1 gram (1g) til en gjennomsnittelig human pasient eller et individ som skal vaksineres. Fortrinnsvis anvendes en lavere dose, i størrelsesorden fra 1 mikrogram (1µg) til 1 milligram (1mg) per dose.

Oppfinnelsen omfatter videre DNA-sekvenser som koder for et leserammeforskyvingsmutert peptid.

Oppfinnelsen omfatter i tillegg en isolert nukleinsyre-sekvens som koder minst ett avlesningsmutant peptid, og administrering av slike isolerte nukleinsyre-sekvenser som vaksine for behandling av - eller profylakse mot cancer forbundet med leserammeforskyvningsmutasjoner i gener.

Peptidene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan gis til et individ i form av en nukleinsyre-vaksine. Nukleinsyren som koder disse peptidene kan være i form av klonet plasmid-DNA eller syntetisk oligonukleotid. Nukleinsyren kan gis sammen med cytokiner, som IL-2 og/eller andre ko-stimulerende molekyler. Cytokinene og/eller de ko-stimulerende molekylerne kan selv gis i form av plasmid- eller oligonukleotid-DNA.

Det er vist at responsen på en nukleinsyre-vaksine økes ved nærværet av immunstimulerende nukleinsyresekvenser (ISS). Disse kan opptre som heksameriske motiver som inneholder metylert CpG, i henhold til formelen: 5'-purin-purin-CG-pyrimidin-pyrimidin-3'. Våre nukleinsyre vaksiner kan derfor omfatte disse eller andre ISS i peptidene som koder nukleinsyre, i cytokinet som koder nukleinsyre eller i begge disse. En oversikt over fordelene ved DNA-vaksinering gis av Tighe et al. (1998, Immunology Today, 19(2), ss 89-97).

I en versjon omfatter DNA-sekvensen som koder for de muterte BAX-peptidene:

Normal BAX.

ATG GGG GGG GAG GCA CCC GAG CTG GCC CTG GAC CCG GTG

5

1G fjernet fra gensekvensen.

ATG GGG GGG AGG CAC CCG AGC TGG CCC TGG ACC CGG TGC CTC

AGG ATG CGT CCA CCA AGA AGC TGA

10

2G fjernet fra gensekvensen.

ATG GGG GGA GGC ACC CGA GCT GGC CCT GGA CCC GGT GCC

15

TCA GGA TGC GTC CAC CAA GAA GCT GAG CGA GTG TCT CAA GCG

CAT CGG GGA CGA ACT GGA CAG TAA

1G satt inn i gensekvensen.

ATG GGG GGG GGA GGC ACC CGA GCT GGC CCT GGA CCC GGT GCC

20

TCA GGA TGC GTC CAC CAA GAA GCT GAG CGA GTG TCT CAA GCG

CAT CGG GGA CGA ACT GGA CAG TAA

2G satt inn i gensekvensen

25

ATG GGG GGG GGG AGG CAC CCG AGC TGG CCC TGG ACC CGG TGC

CTC AGG ATG CGT CCA CCA AGA AGC TGA

I en versjon nummer to omfatter DNA sekvensen som koder det muterte TGFβRII
peptidet:

30

Normalt TGFβRII

GAA AAA AAA AAG CCT GGT GAG ACT TTC TTC ATG TGT TCC....

35

1A fjernet fra gensekvensen.

GAA AAA AAA AGC CTG GTG AGA CTT TCT TCA TGT GTT CCT GTA
 GCT CTG ATG AGT GCA ATG ACA ACA TCA TCT TCT CAG AAG AAT
 5 ATA ACA CCA GCA ATC CTG ACT TGT TGC TAG

2A fjernet fra gensekvensen.

10 GAA AAA AAA GCC TGG TGA

1A satt inn i gensekvensen.

15 GAA AAA AAA AAA GCC TGG TGA

2A satt inn i gensekvensen

GAA AAA AAA AAA AGC CTG GTG AGA CTT TCT TCA TGT GTT CCT
 GTA GCT CTG ATG AGT GCA ATG ACA ACA TCA TCT TCT CAG AAG
 20 AAT ATA ACA CCA GCA ATC CTG ACT TGT TGC TAG

25 Oppfinnelsen innbefatter dessuten vektorer og plasmider som omfatter en nukleinsyre-
 sekvens som koder et leserammeforskyvningsmutert peptid. Vektoren omfatter, men er
 ikke begrenset til *E.Coli* plasmid, en *Listeria* vektor og rekombinante virusvektorer.
 Rekombinante virusvektor omfatter, men er ikke begrenset til orthopoxvirus,
 canaryvirus, capripoxvirus, suipoxvirus, vaccinia, baculovirus humant adenovirus,
 30 SV40, bovint papillomavirus og lignende, innbefattet nukleinsyre-sekvensen som koder
 et avlesningsmutant peptid.

Det antas at cancerbehandling eller - profylakse i tillegg kan oppnås ved å gi en pasient
 en effektiv mengde rekombinant virusvektor som inneholder minst ett insersjonssted
 35 med en nukleinsyre-sekvens som koder et leserammeforskyvningsmutert peptid, slik at
 pasientens antigenpresenterende celler blir vertceller for vektoren/plasmidet og det
 oppnås presentasjon av HLA/leserammeforskyvningsmutert peptidkompleks.

En trenet person vil finne andre mulige brukerkombinasjoner med peptidene i denne oppfinnelsen, og disse er ment å inkluderes i de foreliggende krav.

Peptidene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan produseres med

- 5 konvensjonelle og kjente prosesser, som kjemisk peptidsyntese, rekombinant DNA teknologi eller protease spaltning av et protein eller et peptid som er kodet av et leserammeforskyvningsmutert gen. En metode for kjemisk syntese er forklart i beskrivelsen nedenfor.
- 10 For at en cancertvaksine og metoder for spesifikk cancerterapi basert på spesifikk T-celle immunitet skal være effektiv, må tre betingelser være oppfylt:

1. Peptidene må svare til, enten i sin fulle lengde eller et å ha blitt omdannet av antigenpresenterende celler, til det prosesserte proteinfragmentet som presenteres av
15 HLA-klasse I-og/eller klasse II-molekyler på cancertellen eller på andre antigenpresenterende celler.
2. Peptidene må være bundet til HLA-klasse I-og/eller klasse II-molekyler i immunogen form, og
20
3. T-celler som er i stand til å gjenkjenne og respondere på HLA/peptidkomplekset må være til stede i menneskets sirkulasjonssystem.

Det er fastslått at alle disse betingelser er oppfylt av noen representative peptider i
25 henhold til den foreliggende oppfinnelsen. Peptidene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen igangsetter spesifikke T-celle immunresponser *in vitro*. Det er fastslått at peptidene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen svarer til omdannede muterte proteinfragmenter. Dette eksemplifiseres med peptider som svarer til fragmenter av omdannede muterte BAX og TGF RII peptider.

30

Følgende fordeler oppnås med den foreliggende oppfinnelsen:

- Den gir mulighet til å behandle pasienter som lider av cancerformer som stammer fra leserammeforskyvningsmutasjoner i genene. De fleste av disse cancerformene som er
35 kjent i dag her ikke gode behandlingsalternativer.
- Den gir mulighet til å vaksinere profylaktisk mennesker som har genetiske disposisjoner eller hører til andre høyrisikogrupper.

- Den gir mulighet til å forberede en kombinert behandling for en spesifikk cancerform, som for eksempel kolorektal cancer eller cancer i bukspyttkjertelen, der canceren vanligvis er forbundet med enten en leserammeforskyvningsmutasjon eller en punktmutasjon i genene.
- 5 - Siden de beskrevne leserammeforskyvningsmutasjonene opptrer i mange ulike cancerformer, vil det være mulig å bruke disse peptidene i kombinasjon med etablerte vaksiner og fremtidige vaksiner for å oppnå effektive behandlingsformer.
- På samme måte kan pasienter som lider av cancer forbundet med multiple leserammeforskyvningsmutasjoner i gener behandles mer effektivt ved en kombinert
- 10 behandling.

15

Patentkrav

20

1. Peptid, karakterisert ved at det:

a) har en lengde på minst 8 aminosyrer og er et fragment av et mutert protein som stammer fra en leserammeforskyvningsmutasjon i TGF β II- eller BAX-genet i en cancercelle;

25

og

b) består av minst en aminosyre fra den muterte delen av proteinsekvensen som er kodet av et slikt gen;

30

og

c) omfatter 0-10 aminosyrer som svarer til karboksy terminus på den normale delen av proteinsekvensen som kommer foran amino terminus på den muterte sekvensen av proteinet og kan utvides videre til karboksy terminus på den muterte delen av proteinet slik det er bestemt av det nye stoppkodonet skapt av leserammeforskyvingsmutasjonen i

35 genet;

og

d) inducerer, enten i sin fulle lengde eller etter prosessering av antigenpresenterende celler DC8+ og/eller CD4+ T-celleresponser.

2.

5 Peptid i henhold til krav 1, karakterisert ved at det inneholder 8-25 aminosyrer.

3.

10 Peptid i henhold til krav 1, karakterisert ved at det inneholder 9-20 aminosyrer.

4.

15 Peptid i henhold til krav 1, karakterisert ved at det inneholder 9-16 aminosyrer.

5.

Peptid i henhold til krav 1, karakterisert ved at det inneholder 8-12 aminosyrer.

20 6.

Peptid i henhold til krav 1, karakterisert ved at det inneholder 20-25 aminosyrer.

7.

25 Peptid i henhold til krav 1, karakterisert ved at det inneholder 9 aminosyrer.

8.

Peptid i henhold til krav 1, karakterisert ved at det inneholder 12 aminosyrer.

30 9.

Peptid i henhold til krav 1, karakterisert ved at det inneholder 13 aminosyrer.

10.

35 Peptid i henhold til krav 1, karakterisert ved at det er valgt ut fra en gruppe peptider som har følgende sekvens identifikasjonsnumre:

seq. id. no. 1-21 og seq. id. no. 428 eller et fragment av hvilket som helst av disse.

11.
Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter et peptid i henhold til ethvert av de ovenstående krav, med en farmasøytisk akseptabel bærer eller et fortynningsmiddel.
- 5
12.
Vaksine, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter et peptid i henhold til ethvert av kravene 1-10 og en farmasøytisk akseptabel bærer eller et fortynningsmiddel til anvendelse mot cancertyper forbundet med leserammeforsyningsmutasjoner i TGFβII- eller BAX-genet.
- 10
13.
Anvendelse av et peptid i henhold til ethvert av kravene 1-10 for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av eller profylakse mot cancer.
- 15
14.
Peptid i henhold til krav 1-10 hvor mengden av peptid er i størrelsesorden fra 1 mikrogram (1 μg) til 1 gram (1 g) og fortrinnsvis i størrelsesorden fra 1 mikrogram (1 μg) til 1 milligram (1 mg) per dose.
- 20
15.
Peptid for behandling av cancer ved *in vivo* og *ex vivo* stimulering med peptider i henhold til kravene 1-10.
- 25
16.
Peptid i henhold til krav 15 hvor mengden av peptid er i størrelsesorden fra 1 mikrogram (1 μg) til 1 gram (1 g) og fortrinnsvis i størrelsesorden fra 1 mikrogram (1 μg) til 1 milligram (1 mg) per dose.
- 30
17.
Isolert nukleinsyresekvens, k a r a k t e r i s e r t v e d at den koder et leserammeforskyvingsmutert peptid i henhold til krav 1.

18.

Isolert nukleinsyresekvens, karakterisert ved at den koder peptider og som omfatter seq. id. no. 1-21 og seq. id. no. 428 eller varianter av disse.

5 19.

Anvendelse av en nukleinsyresekvens i henhold til ethvert av kravene 17-18 for å fremstille en farmasøytisk sammensetning for behandling av – eller profylakse mot cancer.

10 20.

Nukleinsyre sekvenser for behandling av cancer ved *in vivo* stimulering med DNA-sekvenser i henhold til kravene 17-18.

21.

15 Plasmid eller virusvektor, karakterisert ved at de omfatter nukleinsyresekvensen ifølge krav 17 som koder for et leserammeforskyvingsmutert peptid.

22.

20 Vektor i henhold til krav 21, karakterisert ved at vektoren er *E. Coli*-plasmid, en Listeria-vektor og rekombinante virusvektorer der de rekombinante virusvektorer omfatter, men er ikke begrenset til orthopoxvirus, canaryvirus, capripoxvirus, suipoxvirus, vaccinia, baculovirus humant adenovirus, SV40 eller bovint papillomavirus.

25

23.

Anvendelse av et plasmid eller en virusvektor i henhold til krav 21 for å fremstille en farmasøytisk sammensetning for behandling av – eller profylakse mot cancer.

30

35

SEKVENSLISTER

<110> GemVax AS

<120> Peptides arising from frameshift mutations in TGF-beta-II and BAX genes and pharmaceutical compositions thereof, nucleic acid sequences encoding these peptides, plasmids and virus vectors comprising such nucleic acid sequences, and the use of these for the preparation of pharmaceuticals for prophylaxis and treatment of cancers related to frameshift mutations in these genes.

<140> PCT/NO99/00143

<141> 1999-05-03

<150> NO19982097

<151> 1998-05-08

<160> 459

<170> PatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Arg His Pro Ser Trp Pro Trp Thr Arg Cys Leu Arg Met Arg Pro Pro
1 5 10 15

Arg Ser

<210> 2

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Gly Thr Arg Ala Gly Pro Gly Pro Gly Ala Ser Gly Cys Val His Gln
1 5 10 15

Glu Ala Glu Arg Val Ser Gln Ala His Arg Gly Arg Thr Gly Gln
20 25 30

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Gly Gly Thr Arg Ala Gly Pro Gly Pro Gly Ala Ser Gly Cys Val His
1 5 10 15

Gln Glu Ala Glu Arg Val Ser Gln Ala His Arg Gly Arg Thr Gly Gln
20 25 30

<210> 4
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4

Gly Arg His Pro Ser Trp Pro Trp Thr Arg Cys Leu Arg Met Arg Pro
 1 5 10 15

Pro Arg Ser

<210> 5
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 5

Ile Gln Asp Arg Ala Gly Arg Met Gly Gly Arg His Pro Ser Trp Pro
 1 5 10 15

Trp Thr Arg Cys Leu Arg Met Arg Pro Pro Arg Ser
 20 25

<210> 6
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6

Ile Gln Asp Arg Ala Gly Arg Met Gly Gly Gly Arg His Pro Ser Trp
 1 5 10 15

Pro Trp Thr

<210> 7
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 7

Ile Gln Asp Arg Ala Gly Arg Met Gly Gly Gly Gly Thr Arg Ala Gly
 1 5 10 15

Pro Gly Pro Gly Ala Ser Gly Cys Val His Gln Glu Ala Glu Arg Val
 20 25 30

Ser Gln Ala His Arg Gly Arg Thr Gly Gln
 35 40

<210> 8
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8

Ile Gln Asp Arg Ala Gly Arg Met Gly Gly Gly Thr Arg Ala Gly Pro
 1 5 10 15

Gly Pro Gly

<210> 9
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9

Ile Gln Asp Arg Ala Gly Arg Met Gly Gly Arg His Pro Ser Trp Pro
 1 5 10 15

Trp Thr Arg Cys Leu Arg
 20

<210> 10
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10

Ala Ser Gly Cys Val His Gln Glu Ala Glu Arg Val Ser Gln Ala His
 1 5 10 15

Arg Gly Arg Thr Gly Gln
 20

<210> 11
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11

Gly Gly Thr Arg Ala Gly Pro Gly Pro Gly Ala Ser Gly Cys Val His
 1 5 10 15

Gln Glu Ala Glu Arg Val
 20

<210> 12
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12

Ile Gln Asp Arg Ala Gly Arg Met Gly Gly Gly Gly Thr Arg Ala Gly
 1 5 10 15

Pro Gly Pro Gly Ala Ser
 20

<210> 13
 <211> 34

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 13

Ser Leu Val Arg Leu Ser Ser Cys Val Pro Val Ala Leu Met Ser Ala
 1 5 10 15

Met Thr Thr Ser Ser Ser Gln Lys Asn Ile Thr Pro Ala Ile Leu Thr
 20 25 30

Cys Cys

<210> 14
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14

Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Ser Leu Val Arg Leu Ser
 1 5 10 15

Ser Cys Val Pro Val Ala Leu Met Ser Ala Met Thr Thr Ser Ser Ser
 20 25 30

Gln Lys Asn Ile Thr Pro Ala Ile Leu Thr Cys Cys
 35 40

<210> 15
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 15

Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Ser Leu Val Arg Leu Ser
 1 5 10 15

Ser Cys Val

<210> 16
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 16

Ala Leu Met Ser Ala Met Thr Thr Ser Ser Ser Gln Lys Asn Ile Thr
 1 5 10 15

Pro Ala Ile Leu Thr Cys Cys
 20

<210> 17
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 17

Ser Leu Val Arg Leu Ser Ser Cys Val Pro Val Ala Leu Met Ser Ala
1 5 10 15

Met Thr Thr Ser Ser Ser Gln
20

<210> 18

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Ser Leu Val Arg Leu Ser
1 5 10 15

Ser Cys Val Pro Val Ala
20

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Ala Trp
1 5 10

<210> 20

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Ala Trp
1 5 10

<210> 21

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Ala Met Thr Thr Ser Ser Ser Gln Lys Asn Ile Thr Pro Ala Ile Leu
1 5 10 15

Thr Cys Cys

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Thr Val Gly Arg Pro His Ile Ser Cys
1 5

<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Lys Thr Val Gly Arg Pro His Ile Ser Cys
1 5 10

<210> 24
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Lys Gln Trp Glu Asp Pro Thr Ser Pro Ala Asn Val Ile Ala Leu Leu
1 5 10 15

Gln Thr

<210> 25
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Gln Trp Glu Asp Pro Thr Ser Pro Ala Asn Val Ile Ala Leu Leu Gln
1 5 10 15

Thr

<210> 26
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Gln Lys Thr Ile Lys Ser Thr Arg Lys Lys Thr Val Gly Arg Pro His
1 5 10 15

Ile Ser Cys

<210> 27
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

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

His Ile Ser Cys
20

<210> 28
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

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

Thr Ser Pro Ala Asn Val Ile Ala Leu Leu Gln Thr
20 25

<210> 29
<211> 27
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

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

Ser Pro Ala Asn Val Ile Ala Leu Leu Gln Thr
20 25

<210> 30
<211> 34
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gln Phe Val His Phe Leu Asp Cys Trp Asp
1 5 10 15

Val Ser Ser Ile Pro Phe Thr Leu His Leu Pro Gln Ala Gln Asp Ile
20 25 30

Thr Thr

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

Gly Lys Asp Ala Lys Glu Lys Ser Ser
1 5

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

<400> 32

Gly Lys Asp Ala Lys Glu Lys Lys Ser Ser
1 5 10

<210> 33

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Gly Lys Asp Ala Lys Glu Lys Lys Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gln Phe
1 5 10 15

Val His Phe Leu Asp Cys Trp Asp Val Ser Ser Ile Pro Phe Thr Leu
20 25 30

His Leu Pro Gln Ala Gln Asp Ile Thr Thr
35 40

<210> 34

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Gly Lys Asp Ala Lys Glu Lys Ala Ala Asp Leu Gln Gln Gln Phe Val
1 5 10 15

His Phe Leu Asp Cys Trp Asp Val Ser Ser Ile Pro Phe Thr Leu His
20 25 30

Leu Pro Gln Ala Gln Asp Ile Thr Thr
35 40

<210> 35

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Phe Ser Met Lys Gln Thr Leu Met Asn Val Lys Asn Leu Lys Thr Lys
1 5 10 15

<210> 36

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Lys Phe Ser Met Lys Gln Thr Leu Met Asn Val Lys Asn Leu Lys Thr
1 5 10 15

Lys

<210> 37

<211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 37

Val Arg Thr Ser Lys Thr Arg Lys Lys Phe Ser Met Lys Gln Thr Leu
 1 5 10 15

Met Asn Val Lys Asn Leu Lys Thr Lys
 20 25

<210> 38
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38

Val Arg Thr Ser Lys Thr Arg Lys Lys Lys Phe Ser Met Lys Gln Thr
 1 5 10 15

Leu Met Asn Val Lys Asn Leu Lys Thr Lys
 20 25

<210> 39
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 39

Val Arg Thr Ser Lys Thr Arg Lys Lys Asn Phe Pro
 1 5 10

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

<400> 40

Val Arg Thr Ser Lys Thr Arg Lys Asn Phe Pro
 1 5 10

<210> 41
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 41

Ile Lys Lys Lys Leu Leu Gln Phe Gln Lys
 1 5 10

<210> 42
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 42

Lys Ile Lys Lys Lys Leu Leu Gln Phe Gln Lys
 1 5 10

<210> 43
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 43

Lys Ser Arg Arg Asn Tyr Phe Asn Phe Lys Asn Asn Cys Gln Ser Arg
 1 5 10 15

Leu

<210> 44
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 44

Ser Arg Arg Asn Tyr Phe Asn Phe Lys Asn Asn Cys Gln Ser Arg Leu
 1 5 10 15

<210> 45
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 45

Thr Asn Leu Arg Val Ile Gln Lys Ile Lys Lys Lys Leu Leu Gln Phe
 1 5 10 15

Gln Lys

<210> 46
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 46

Thr Asn Leu Arg Val Ile Gln Lys Lys Ile Lys Lys Lys Leu Leu Gln
 1 5 10 15

Phe Gln Lys

<210> 47
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 47

Thr Asn Leu Arg Val Ile Gln Lys Lys Ser Arg Arg Asn Tyr Phe Asn

11

1 5 10 15

Phe Lys Asn Asn Cys Gln Ser Arg Leu
 20 25

<210> 48
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Thr Asn Leu Arg Val Ile Gln Lys Ser Arg Arg Asn Tyr Phe Asn Phe
1 5 10 15

Lys Asn Asn Cys Gln Ser Arg Leu
 20

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

Lys Ile Met Ile Thr
1 5

<210> 50
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Asn Ile Asp Lys Ile Pro Glu Lys Ile Met Ile Thr
1 5 10

<210> 51
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Asn Ile Asp Lys Ile Pro Glu Lys Lys Ile Met Ile Thr
1 5 10

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

Ile Ile Asn Ala Asn
1 5

<210> 53
<211> 6
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Lys Ile Ile Asn Ala Asn
1 5

<210> 54

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Asn Asp Lys Thr Val Ser Glu Lys Ile Ile Asn Ala Asn
1 5 10

<210> 55

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Asn Asp Lys Thr Val Ser Glu Lys Lys Ile Ile Asn Ala Asn
1 5 10

<210> 56

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Asn Gly Leu Glu Lys Glu Tyr Leu Met Val Asn Gln Lys Glu
1 5 10

<210> 57

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Ser Gln Thr Ser Leu Leu Glu Ala Lys Asn Gly Leu Glu Lys Glu Tyr
1 5 10 15

Leu Met Val Asn Gln Lys Glu
20

<210> 58

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Ser Gln Thr Ser Leu Leu Glu Ala Lys Lys Asn Gly Leu Glu Lys Glu
1 5 10 15

Tyr Leu Met Val Asn Gln Lys Glu

20

<210> 59
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 59

Ser Gln Thr Ser Leu Leu Glu Ala Lys Lys Met Ala
 1 5 10

<210> 60
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 60

Ser Gln Thr Ser Leu Leu Glu Ala Lys Met Ala
 1 5 10

<210> 61
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 61

Thr Leu Val Phe Pro Lys
 1 5

<210> 62
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 62

Lys Thr Leu Val Phe Pro Lys
 1 5

<210> 63
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 63

Leu Lys Asn Val Glu Asp Gln Lys Thr Leu Val Phe Pro Lys
 1 5 10

<210> 64
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 64

Leu Lys Asn Val Glu Asp Gln Lys Lys Thr Leu Val Phe Pro Lys
 1 5 10 15

<210> 65
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 65

Leu Lys Asn Val Glu Asp Gln Lys Lys His
 1 5 10

<210> 66
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66

Leu Lys Asn Val Glu Asp Gln Lys His
 1 5

<210> 67
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 67

Lys Lys Ile Gln Leu Tyr
 1 5

<210> 68
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 68

Lys Lys Lys Ile Gln Leu Tyr
 1 5

<210> 69
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 69

Arg Lys Arg Phe Ser Tyr Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Ile Ile Arg Phe
 1 5 10 15

Ile Phe Ser Val Asn Arg Arg Lys Glu Ile Gln Asn Leu Ser Ser Cys
 20 25 30

Asn Phe Lys Ile
 35

<210> 70
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 70

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

<210> 71

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

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

<210> 72

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Leu Arg Ile Val Ser Tyr Ser Lys Lys Arg Lys Arg Phe Ser Tyr Thr
 1 5 10 15

Glu Tyr Leu Ala Ser Ile Ile Arg Phe Ile Phe Ser Val Asn Arg Arg
 20 25 30

Lys Glu Ile Gln Asn Leu Ser Ser Cys Asn Phe Lys Ile
 35 40 45

<210> 73

<211> 44

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Leu Arg Ile Val Ser Tyr Ser Lys Arg Lys Arg Phe Ser Tyr Thr Glu
 1 5 10 15

Tyr Leu Ala Ser Ile Ile Arg Phe Ile Phe Ser Val Asn Arg Arg Lys
 20 25 30

Glu Ile Gln Asn Leu Ser Ser Cys Asn Phe Lys Ile
 35 40

<210> 74

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Gln Asp Leu Pro Leu Ser Ser Ile Cys Gln Thr Ile Val Thr Ile Tyr
 1 5 10 15

Trp Gln

<210> 75
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 75

Lys Gln Asp Leu Pro Leu Ser Ser Ile Cys Gln Thr Ile Val Thr Ile
 1 5 10 15

Tyr Trp Gln

<210> 76
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 76

Asn Arg Thr Cys Pro Phe Arg Leu Phe Val Arg Arg Met Leu Gln Phe
 1 5 10 15

Thr Gly Asn Lys Val Leu Asp Arg Pro
 20 25

<210> 77
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 77

Gly Phe Val Val Ser Val Val Lys Lys Gln Asp Leu Pro Leu Ser Ser
 1 5 10 15

Ile Cys Gln Thr Ile Val Thr Ile Tyr Trp Gln
 20 25

<210> 78
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 78

Gly Phe Val Val Ser Val Val Lys Lys Lys Gln Asp Leu Pro Leu Ser
 1 5 10 15

Ser Ile Cys Gln Thr Ile Val Thr Ile Tyr Trp Gln
 20 25

<210> 79
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 79

Gly Phe Val Val Ser Val Val Lys Lys Asn Arg Thr Cys Pro Phe Arg
 1 5 10 15

Leu Phe Val Arg Arg Met Leu Gln Phe Thr Gly Asn Lys Val Leu Asp
 20 25 30

Arg Pro

<210> 80
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 80

Gly Phe Val Val Ser Val Val Lys Asn Arg Thr Cys Pro Phe Arg Leu
 1 5 10 15

Phe Val Arg Arg Met Leu Gln Phe Thr Gly Asn Lys Val Leu Asp Arg
 20 25 30

Pro

<210> 81
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 81

Tyr Arg Lys Thr Lys Asn Gln Asn
 1 5

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

<400> 82

Lys Tyr Arg Lys Thr Lys Asn Gln Asn
 1 5

<210> 83
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 83

Asn Thr Glu Arg Pro Lys Ile Arg Thr Asn
 1 5 10

<210> 84
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 84

Asp Glu Thr Phe Tyr Lys Gly Lys Lys Tyr Arg Lys Thr Lys Asn Gln

1 5 10 15

Asn

<210> 85
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 85

Asp Glu Thr Phe Tyr Lys Gly Lys Lys Lys Tyr Arg Lys Thr Lys Asn
 1 5 10 15

Gln Asn

<210> 86
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 86

Asp Glu Thr Phe Tyr Lys Gly Lys Lys Asn Thr Glu Arg Pro Lys Ile
 1 5 10 15

Arg Thr Asn

<210> 87
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 87

Asp Glu Thr Phe Tyr Lys Gly Lys Asn Thr Glu Arg Pro Lys Ile Arg
 1 5 10 15

Thr Asn

<210> 88
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 88

Leu Ser Ile Asn Asn Tyr Arg Phe Gln Met Lys Phe Tyr Phe Arg Phe
 1 5 10 15

Thr Ser His Gly Ser Pro Phe Thr Ser Ala Asn Phe
 20 25

<210> 89
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 89

Lys Leu Ser Ile Asn Asn Tyr Arg Phe Gln Met Lys Phe Tyr Phe Arg
 1 5 10 15

Phe Thr Ser His Gly Ser Pro Phe Thr Ser Ala Asn Phe
 20 25

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Asn Ser Val Ser Thr Thr Thr Gly Phe Arg
 1 5 10

<210> 91

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Asn Ile Gln Leu Ala Ala Thr Lys Lys Leu Ser Ile Asn Asn Tyr Arg
 1 5 10 15

Phe Gln Met Lys Phe Tyr Phe Arg Phe Thr Ser His Gly Ser Pro Phe
 20 25 30

Thr Ser Ala Asn Phe
 35

<210> 92

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Asn Ile Gln Leu Ala Ala Thr Lys Lys Lys Leu Ser Ile Asn Asn Tyr
 1 5 10 15

Arg Phe Gln Met Lys Phe Tyr Phe Arg Phe Thr Ser His Gly Ser Pro
 20 25 30

Phe Thr Ser Ala Asn Phe
 35

<210> 93

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

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

Gly Phe Arg

<210> 94
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 94

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

Phe Arg

<210> 95
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 95

Met Glu His Val Ala Pro Gly Arg Met Ser Ala Ser Pro Gln Ser Pro
 1 5 10 15

Thr Gln

<210> 96
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 96

Lys Met Glu His Val Ala Pro Gly Arg Met Ser Ala Ser Pro Gln Ser
 1 5 10 15

Pro Thr Gln

<210> 97
 <211> 59
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 97

Lys Trp Ser Thr Trp Leu Gln Ala Glu Cys Gln His Leu His Ser Pro
 1 5 10 15

Gln Arg Ser Asp Lys Pro Gln Gln Ala Gly Leu Asp Gln Gln His His
 20 25 30

Cys Phe Ala Leu Asp Ser Ser Pro Gly Pro Arg Pro Val Phe Leu Gln
 35 40 45

Leu Leu Gly Leu Met Gly Gln Gly Arg His Asp
 50 55

<210> 98
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 98

Trp Ser Thr Trp Leu Gln Ala Glu Cys Gln His Leu His Ser Pro Gln
 1 5 10 15
 Arg Ser Asp Lys Pro Gln Gln Ala Gly Leu Asp Gln Gln His His Cys
 20 25 30
 Phe Ala Leu Asp Ser Ser Pro Gly Pro Arg Pro Val Phe Leu Gln Leu
 35 40 45
 Leu Gly Leu Met Gly Gln Gly Arg His Asp
 50 55

<210> 99
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 99

Thr Phe Ser Val Trp Ala Glu Lys Met Glu His Val Ala Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Met Ser Ala Ser Pro Gln Ser Pro Thr Gln
 20 25

<210> 100
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 100

Thr Phe Ser Val Trp Ala Glu Lys Lys Met Glu His Val Ala Pro Gly
 1 5 10 15
 Arg Met Ser Ala Ser Pro Gln Ser Pro Thr Gln
 20 25

<210> 101
 <211> 67
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 101

Thr Phe Ser Val Trp Ala Glu Lys Lys Trp Ser Thr Trp Leu Gln Ala
 1 5 10 15
 Glu Cys Gln His Leu His Ser Pro Gln Arg Ser Asp Lys Pro Gln Gln
 20 25 30
 Ala Gly Leu Asp Gln Gln His His Cys Phe Ala Leu Asp Ser Ser Pro
 35 40 45

Gly Pro Arg Pro Val Phe Leu Gln Leu Leu Gly Leu Met Gly Gln Gly
 50 55 60

Arg His Asp
 65

<210> 102
 <211> 66
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 102

Thr Phe Ser Val Trp Ala Glu Lys Trp Ser Thr Trp Leu Gln Ala Glu
 1 5 10 15

Cys Gln His Leu His Ser Pro Gln Arg Ser Asp Lys Pro Gln Gln Ala
 20 25 30

Gly Leu Asp Gln Gln His His Cys Phe Ala Leu Asp Ser Ser Pro Gly
 35 40 45

Pro Arg Pro Val Phe Leu Gln Leu Leu Gly Leu Met Gly Gln Gly Arg
 50 55 60

His Asp
 65

<210> 103
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 103

His Lys Trp Leu Lys Phe Cys Leu Leu Arg Leu Val Lys Glu Ser Phe
 1 5 10 15

His Glu

<210> 104
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 104

Lys His Lys Trp Leu Lys Phe Cys Leu Leu Arg Leu Val Lys Glu Ser
 1 5 10 15

Phe His Glu

<210> 105
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 105

Lys Gly Gly Lys Ala Lys Gly Lys Lys His Lys Trp Leu Lys Phe Cys
 1 5 10 15

Leu Leu Arg Leu Val Lys Glu Ser Phe His Glu
 20 25

<210> 106
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 106

Lys Gly Gly Lys Ala Lys Gly Lys Lys Lys His Lys Trp Leu Lys Phe
 1 5 10 15

Cys Leu Leu Arg Leu Val Lys Glu Ser Phe His Glu
 20 25

<210> 107
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 107

Lys Gly Gly Lys Ala Lys Gly Lys Lys Asn Thr Asn Gly
 1 5 10

<210> 108
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 108

Lys Gly Gly Lys Ala Lys Gly Lys Asn Thr Asn Gly
 1 5 10

<210> 109
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 109

Val Asn Asn Phe Phe Lys Lys Leu
 1 5

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

<400> 110

Lys Val Asn Asn Phe Phe Lys Lys Leu
 1 5

<210> 111
 <211> 16

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 111

Leu Ser Gln Gly Asn Val Lys Lys Val Asn Asn Phe Phe Lys Lys Leu
 1 5 10 15

<210> 112
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 112

Leu Ser Gln Gly Asn Val Lys Lys Lys Val Asn Asn Phe Phe Lys Lys
 1 5 10 15

Leu

<210> 113
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 113

Gly Glu Lys Asn Asp Leu Gln Leu Phe Val Met Ser Asp Arg Arg Tyr
 1 5 10 15

Lys Ile Tyr Trp Thr Val Ile Leu Leu Asn Pro Cys Gly Asn Leu His
 20 25 30

Leu Lys Thr Thr Ser Leu
 35

<210> 114
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 114

Lys Gly Glu Lys Asn Asp Leu Gln Leu Phe Val Met Ser Asp Arg Arg
 1 5 10 15

Tyr Lys Ile Tyr Trp Thr Val Ile Leu Leu Asn Pro Cys Gly Asn Leu
 20 25 30

His Leu Lys Thr Thr Ser Leu
 35

<210> 115
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 115

Lys Gly Lys Lys Met Ile Cys Ser Tyr Ser

<400> 120

Ser Ser Lys Thr Phe Glu Lys Lys Gly Lys Lys Met Ile Cys Ser Tyr
 1 5 10 15

Ser

<210> 121

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Gln Arg Lys Pro Lys Arg Ala Asn Cys Val Ile Gln Arg Arg Ala Lys
 1 5 10 15

Met

<210> 122

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Lys Gln Arg Lys Pro Lys Arg Ala Asn Cys Val Ile Gln Arg Arg Ala
 1 5 10 15

Lys Met

<210> 123

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Asn Lys Glu Asn Gln Lys Glu Gln Thr Ala Leu Leu Tyr Arg Gly Gly
 1 5 10 15

Gln Arg Cys Arg Cys Val Cys Leu Arg Phe
 20 25

<210> 124

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Pro Asp Tyr Gln Pro Pro Ala Lys Lys Gln Arg Lys Pro Lys Arg Ala
 1 5 10 15

Asn Cys Val Ile Gln Arg Arg Ala Lys Met
 20 25

<210> 125
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 125

Pro Asp Tyr Gln Pro Pro Ala Lys Lys Lys Gln Arg Lys Pro Lys Arg
 1 5 10 15

Ala Asn Cys Val Ile Gln Arg Arg Ala Lys Met
 20 25

<210> 126
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 126

Pro Asp Tyr Gln Pro Pro Ala Lys Lys Asn Lys Glu Asn Gln Lys Glu
 1 5 10 15

Gln Thr Ala Leu Leu Tyr Arg Gly Gly Gln Arg Cys Arg Cys Val Cys
 20 25 30

Leu Arg Phe
 35

<210> 127
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 127

Pro Asp Tyr Gln Pro Pro Ala Lys Asn Lys Glu Asn Gln Lys Glu Gln
 1 5 10 15

Thr Ala Leu Leu Tyr Arg Gly Gly Gln Arg Cys Arg Cys Val Cys Leu
 20 25 30

Arg Phe

<210> 128
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 128

Asn Leu Ser Ser Leu Leu Ile
 1 5

<210> 129
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 129

Thr Cys Leu Pro Phe
1 5

<210> 130
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

Gln Pro Thr Phe Thr Leu Arg Lys Asn Leu Ser Ser Leu Leu Ile
1 5 10 15

<210> 131
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131

Gln Pro Thr Phe Thr Leu Arg Lys Lys Asn Leu Ser Ser Leu Leu Ile
1 5 10 15

<210> 132
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 132

Gln Pro Thr Phe Thr Leu Arg Lys Lys Thr Cys Leu Pro Phe
1 5 10

<210> 133
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 133

Gln Pro Thr Phe Thr Leu Arg Lys Thr Cys Leu Pro Phe
1 5 10

<210> 134
<211> 31
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134

Arg Ala Thr Phe Leu Leu Ser Leu Trp Glu Cys Ser Leu Pro Gln Ala
1 5 10 15

Arg Leu Cys Leu Ile Val Ser Arg Thr Gly Leu Leu Val Gln Ser
20 25 30

<210> 135
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 135

Gly Gln His Phe Tyr Trp His Cys Gly Ser Ala Ala Cys His Arg Arg
 1 5 10 15

Gly Cys Val

<210> 136

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Lys Glu Asn Val Arg Asp Lys Lys Arg Ala Thr Phe Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

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

Thr Gly Leu Leu Val Gln Ser
 35

<210> 137

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Lys Glu Asn Val Arg Asp Lys Lys Lys Arg Ala Thr Phe Leu Leu Ser
 1 5 10 15

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

Arg Thr Gly Leu Leu Val Gln Ser
 35 40

<210> 138

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Lys Glu Asn Val Arg Asp Lys Lys Lys Gly Gln His Phe Tyr Trp His
 1 5 10 15

Cys Gly Ser Ala Ala Cys His Arg Arg Gly Cys Val
 20 25

<210> 139

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Lys Glu Asn Val Arg Asp Lys Lys Gly Gln His Phe Tyr Trp His Cys
 1 5 10 15

Gly Ser Ala Ala Cys His Arg Arg Gly Cys Val
 20 25

<210> 140
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 140

Ile Thr His Thr Arg Trp Gly Ile Thr Thr Trp Asp Ser Trp Ser Val
 1 5 10 15

Arg Met Lys Ala Asn Trp Ile Gln Ala Gln Gln Asn Lys Ser Leu Ile
 20 25 30

Leu Ser Pro Ser Phe Thr Lys
 35

<210> 141
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 141

Lys Ile Thr His Thr Arg Trp Gly Ile Thr Thr Trp Asp Ser Trp Ser
 1 5 10 15

Val Arg Met Lys Ala Asn Trp Ile Gln Ala Gln Gln Asn Lys Ser Leu
 20 25 30

Ile Leu Ser Pro Ser Phe Thr Lys
 35 40

<210> 142
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 142

Lys Leu Leu Thr Pro Gly Gly Glu Leu Pro His Gly Ile Leu Gly Gln
 1 5 10 15

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

<400> 143

Leu Leu Thr Pro Gly Gly Glu Leu Pro His Gly Ile Leu Gly Gln
 1 5 10 15

<210> 144
 <211> 47
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Pro Pro Val Cys Glu Leu Glu Lys Ile Thr His Thr Arg Trp Gly Ile
1 5 10 15

Thr Thr Trp Asp Ser Trp Ser Val Arg Met Lys Ala Asn Trp Ile Gln
20 25 30

Ala Gln Gln Asn Lys Ser Leu Ile Leu Ser Pro Ser Phe Thr Lys
35 40 45

<210> 145

<211> 48

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Pro Pro Val Cys Glu Leu Glu Lys Lys Ile Thr His Thr Arg Trp Gly
1 5 10 15

Ile Thr Thr Trp Asp Ser Trp Ser Val Arg Met Lys Ala Asn Trp Ile
20 25 30

Gln Ala Gln Gln Asn Lys Ser Leu Ile Leu Ser Pro Ser Phe Thr Lys
35 40 45

<210> 146

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Pro Pro Val Cys Glu Leu Glu Lys Lys Leu Leu Thr Pro Gly Gly Glu
1 5 10 15

Leu Pro His Gly Ile Leu Gly Gln
20

<210> 147

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Pro Pro Val Cys Glu Leu Glu Lys Leu Leu Thr Pro Gly Gly Glu Leu
1 5 10 15

Pro His Gly Ile Leu Gly Gln
20

<210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Ser Leu Lys Asp Glu Leu Glu Lys Met Lys Ile
 1 5 10

<210> 149
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 149

Ser Leu Lys Asp Glu Leu Glu Lys Lys Met Lys Ile
 1 5 10

<210> 150
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 150

Leu Gly Gln Ser Ser Pro Glu Lys Lys Asn Lys Asn
 1 5 10

<210> 151
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 151

Leu Gly Gln Ser Ser Pro Glu Lys Asn Lys Asn
 1 5 10

<210> 152
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 152

Arg Leu Arg Arg Ile Asn Gly Arg Gly Ser Gln Ile Arg Ser Arg Asn
 1 5 10 15

Ala Phe Asn Arg Ser Glu Glu
 20

<210> 153
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 153

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

<210> 154
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 154

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

<210> 155

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Glu Pro Lys Val Lys Glu Glu Lys Lys Arg Leu Arg Arg Ile Asn Gly
1 5 10 15

Arg Gly Ser Gln Ile Arg Ser Arg Asn Ala Phe Asn Arg Ser Glu Glu
20 25 30

<210> 156

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Glu Pro Lys Val Lys Glu Glu Lys Arg Leu Arg Arg Ile Asn Gly Arg
1 5 10 15

Gly Ser Gln Ile Arg Ser Arg Asn Ala Phe Asn Arg Ser Glu Glu
20 25 30

<210> 157

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Thr Phe Arg Tyr Lys Gly Lys Gln His Pro Phe Phe Ser Thr
1 5 10

<210> 158

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Gly Pro Asn Ala Pro Glu Glu Lys Asn His
1 5 10

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Gly Pro Asn Ala Pro Glu Glu Lys Lys Asn His
1 5 10

<210> 160
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

Gly Pro Asn Ala Pro Glu Glu Lys Lys Thr Phe Arg Tyr Lys Gly Lys
1 5 10 15

Gln His Pro Phe Phe Ser Thr
20

<210> 161
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Gly Pro Asn Ala Pro Glu Glu Lys Thr Phe Arg Tyr Lys Gly Lys Gln
1 5 10 15

His Pro Phe Phe Ser Thr
20

<210> 162
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Met Gln Asn Thr Cys Val
1 5

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Lys Met Gln Asn Thr Cys Val
1 5

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Lys Cys Lys Ile Arg Val Phe Ser Lys
1 5

<210> 165
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165

Cys Lys Ile Arg Val Phe Ser Lys
1 5

<210> 166

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Phe Phe Lys Arg Thr Val Gln Lys Met Gln Asn Thr Cys Val
1 5 10

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Phe Phe Lys Arg Thr Val Gln Lys Lys Met Gln Asn Thr Cys Val
1 5 10 15

<210> 168

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Phe Phe Lys Arg Thr Val Gln Lys Lys Cys Lys Ile Arg Val Phe Ser
1 5 10 15

Lys

<210> 169

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Phe Phe Lys Arg Thr Val Gln Lys Cys Lys Ile Arg Val Phe Ser Lys
1 5 10 15

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Leu Pro His Tyr Leu Ala His
1 5

<210> 171

<211> 8

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 171

Cys Leu Ile Thr Trp Leu Thr Asn
 1 5

<210> 172
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 172

Gly Ser Thr Thr Gly Leu Ser Ala Thr Pro Leu Pro His Tyr Leu Ala
 1 5 10 15

His

<210> 173
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 173

Gly Ser Thr Thr Gly Leu Ser Ala Thr Pro Pro Leu Pro His Tyr Leu
 1 5 10 15

Ala His

<210> 174
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 174

Gly Ser Thr Thr Gly Leu Ser Ala Thr Pro Pro Cys Leu Ile Thr Trp
 1 5 10 15

Leu Thr Asn

<210> 175
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 175

Gly Ser Thr Thr Gly Leu Ser Ala Thr Pro Cys Leu Ile Thr Trp Leu
 1 5 10 15

Thr Asn

<210> 176

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

<400> 176

Arg Phe Ala Asp Lys Pro Arg Pro Asn
 1 5

<210> 177
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 177

Asp Leu Pro Thr Ser Pro Asp Gln Thr Arg Ser Gly Pro Val His Val
 1 5 10 15

Ser Val Glu Pro
 20

<210> 178
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 178

Asp Ser Ala Ala Gly Cys Ser Gly Thr Pro Arg Phe Ala Asp Lys Pro
 1 5 10 15

Arg Pro Asn

<210> 179
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 179

Asp Ser Ala Ala Gly Cys Ser Gly Thr Pro Pro Arg Phe Ala Asp Lys
 1 5 10 15

Pro Arg Pro Asn
 20

<210> 180
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 180

Asp Ser Ala Ala Gly Cys Ser Gly Thr Pro Pro Asp Leu Pro Thr Ser
 1 5 10 15

Pro Asp Gln Thr Arg Ser Gly Pro Val His Val Ser Val Glu Pro
 20 25 30

<210> 181
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 181

Asp Ser Ala Ala Gly Cys Ser Gly Thr Pro Asp Leu Pro Thr Ser Pro
 1 5 10 15

Asp Gln Thr Arg Ser Gly Pro Val His Val Ser Val Glu Pro
 20 25 30

<210> 182
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 182

Ala His Pro Glu Thr Pro Ala Gln Asn Arg Leu Arg Ile Pro Cys Ser
 1 5 10 15

Arg Arg Glu Val Arg Ser Arg Ala Cys Lys Pro Pro Gly Ala Gln Gly
 20 25 30

Ser Asp Glu Arg Arg Gly Lys Ala Ser Pro Gly Arg Asp Cys Asp Val
 35 40 45

Arg Thr Gly Arg Pro
 50

<210> 183
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 183

Pro Ala His Pro Glu Thr Pro Ala Gln Asn Arg Leu Arg Ile Pro Cys
 1 5 10 15

Ser Arg Arg Glu Val Arg Ser Arg Ala Cys Lys Pro Pro Gly Ala Gln
 20 25 30

Gly Ser Asp Glu Arg Arg Gly Lys Ala Ser Pro Gly Arg Asp Cys Asp
 35 40 45

Val Arg Thr Gly Arg Pro
 50

<210> 184
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 184

Arg Pro Thr Arg Arg His Pro Arg Arg Ile Ala Ser Gly Ser Pro Ala
 1 5 10 15

Val Gly Gly Arg
20

<210> 185
<211> 63
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185

Val Ala Ile Arg Gly His Pro Arg Pro Pro Ala His Pro Glu Thr Pro
1 5 10 15

Ala Gln Asn Arg Leu Arg Ile Pro Cys Ser Arg Arg Glu Val Arg Ser
20 25 30

Arg Ala Cys Lys Pro Pro Gly Ala Gln Gly Ser Asp Glu Arg Arg Gly
35 40 45

Lys Ala Ser Pro Gly Arg Asp Cys Asp Val Arg Thr Gly Arg Pro
50 55 60

<210> 186
<211> 64
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186

Val Ala Ile Arg Gly His Pro Arg Pro Pro Pro Ala His Pro Glu Thr
1 5 10 15

Pro Ala Gln Asn Arg Leu Arg Ile Pro Cys Ser Arg Arg Glu Val Arg
20 25 30

Ser Arg Ala Cys Lys Pro Pro Gly Ala Gln Gly Ser Asp Glu Arg Arg
35 40 45

Gly Lys Ala Ser Pro Gly Arg Asp Cys Asp Val Arg Thr Gly Arg Pro
50 55 60

<210> 187
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

Val Ala Ile Arg Gly His Pro Arg Pro Pro Arg Pro Thr Arg Arg His
1 5 10 15

Pro Arg Arg Ile Ala Ser Gly Ser Pro Ala Val Gly Gly Arg
20 25 30

<210> 188
<211> 29
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 188

Val Ala Ile Arg Gly His Pro Arg Pro Arg Pro Thr Arg Arg His Pro
 1 5 10 15

Arg Arg Ile Ala Ser Gly Ser Pro Ala Val Gly Gly Arg
 20 25

<210> 189
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 189

Arg Gly Arg Thr Ser Gly Arg Ser Leu Ser Cys Cys Arg Arg Pro Arg
 1 5 10 15

Cys Arg Pro Ala Val Ala Ser Arg Ser Thr Ala Pro Ser Pro Arg Ala
 20 25 30

Gly Ser Arg Arg Cys Cys Leu Arg Thr Ser Cys Gly Ala Ala Arg Pro
 35 40 45

Arg Arg Thr Arg Ser Ala Cys Gly Asp Trp Val Ala Ser Pro Pro Thr
 50 55 60

Arg Ser Ser Ser Arg Thr Ala Cys Gly Ala Ala Ser Pro Pro Ala Arg
 65 70 75 80

Ser Trp Ser Ala Pro
 85

<210> 190
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 190

Gly Gly Gly His Leu Glu Glu Val
 1 5

<210> 191
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 191

Tyr Phe Gly Gly Pro Asp Ser Thr Pro Arg Gly Arg Thr Ser Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Cys Cys Arg Arg Pro Arg Cys Arg Pro Ala Val Ala Ser
 20 25 30

Arg Ser Thr Ala Pro Ser Pro Arg Ala Gly Ser Arg Arg Cys Cys Leu
 35 40 45

Arg Thr Ser Cys Gly Ala Ala Arg Pro Arg Arg Thr Arg Ser Ala Cys
 50 55 60

Gly Asp Trp Val Ala Ser Pro Pro Thr Arg Ser Ser Ser Arg Thr Ala

<400> 195

His Arg Val Ala Asp Pro
1 5

<210> 196

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Leu Ser Gln Ser Ser Glu Leu Asp Pro Pro Ser Ser Arg
1 5 10

<210> 197

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

Leu Ser Gln Ser Ser Glu Leu Asp Pro Pro Pro Ser Ser Arg
1 5 10

<210> 198

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Leu Ser Gln Ser Ser Glu Leu Asp Pro Pro His Arg Val Ala Asp Pro
1 5 10 15

<210> 199

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Leu Ser Gln Ser Ser Glu Leu Asp Pro His Arg Val Ala Asp Pro
1 5 10 15

<210> 200

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

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

<210> 201

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

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

<210> 202
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

Val Ile Leu Leu Pro Glu Asp Thr Pro Pro Leu Leu Arg Ala
1 5 10

<210> 203
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 203

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

<210> 204
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204

Pro Ser Pro Leu Pro
1 5

<210> 205
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205

Pro Leu Leu Phe His Arg Pro Cys Ser Pro Ser Pro Ala Leu Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Leu Ala Val Tyr Arg Tyr Glu
20 25

<210> 206
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206

Leu Leu Phe His Arg Pro Cys Ser Pro Ser Pro Ala Leu Gly Ala Thr
1 5 10 15

Val Leu Ala Val Tyr Arg Tyr Glu
20

<210> 207

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

<400> 207

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

<210> 208
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 208

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

<210> 209
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 209

Ala Pro Arg Pro Pro Leu Gly Pro Pro Pro Leu Leu Phe His Arg Pro
 1 5 10 15

Cys Ser Pro Ser Pro Ala Leu Gly Ala Thr Val Leu Ala Val Tyr Arg
 20 25 30

Tyr Glu

<210> 210
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 210

Ala Pro Arg Pro Pro Leu Gly Pro Pro Leu Leu Phe His Arg Pro Cys
 1 5 10 15

Ser Pro Ser Pro Ala Leu Gly Ala Thr Val Leu Ala Val Tyr Arg Tyr
 20 25 30

Glu

<210> 211
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 211

Thr Gln Val Leu Pro Gln Gly Cys Ser Leu Ser Leu Leu His Thr Thr
 1 5 10 15

Phe Pro His Arg Gln Val Pro His Ile Leu Asp Trp
 20 25

<210> 212
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 212

Pro Thr Gln Val Leu Pro Gln Gly Cys Ser Leu Ser Leu Leu His Thr
 1 5 10 15

Thr Phe Pro His Arg Gln Val Pro His Ile Leu Asp Trp
 20 25

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

<400> 213

Pro Leu Gln Ser Phe Pro Lys Asp Ala Ala Ser Ala Phe Ser Thr Pro
 1 5 10 15

Arg Phe Pro Thr Asp Lys Phe Pro Thr Ser Trp Thr Gly Ser Cys Pro
 20 25 30

Gly Gln Pro His Gly Thr Arg Ala Phe Cys Gln Pro Gly Pro Glu Phe
 35 40 45

Asn Ala Phe Ser Ala Cys
 50

<210> 214
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 214

Leu Gln Ser Phe Pro Lys Asp Ala Ala Ser Ala Phe Ser Thr Pro Arg
 1 5 10 15

Phe Pro Thr Asp Lys Phe Pro Thr Ser Trp Thr Gly Ser Cys Pro Gly
 20 25 30

Gln Pro His Gly Thr Arg Ala Phe Cys Gln Pro Gly Pro Glu Phe Asn
 35 40 45

Ala Phe Ser Ala Cys
 50

<210> 215
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 215

Pro Ser Pro Arg Pro Gln Ser Gln Pro Pro Thr Gln Val Leu Pro Gln
1 5 10 15

Gly Cys Ser Leu Ser Leu Leu His Thr Thr Phe Pro His Arg Gln Val
20 25 30

Pro His Ile Leu Asp Trp
35

<210> 216
<211> 39
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216

Pro Ser Pro Arg Pro Gln Ser Gln Pro Pro Pro Thr Gln Val Leu Pro
1 5 10 15

Gln Gly Cys Ser Leu Ser Leu Leu His Thr Thr Phe Pro His Arg Gln
20 25 30

Val Pro His Ile Leu Asp Trp
35

<210> 217
<211> 64
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217

Pro Ser Pro Arg Pro Gln Ser Gln Pro Pro Pro Leu Gln Ser Phe Pro
1 5 10 15

Lys Asp Ala Ala Ser Ala Phe Ser Thr Pro Arg Phe Pro Thr Asp Lys
20 25 30

Phe Pro Thr Ser Trp Thr Gly Ser Cys Pro Gly Gln Pro His Gly Thr
35 40 45

Arg Ala Phe Cys Gln Pro Gly Pro Glu Phe Asn Ala Phe Ser Ala Cys
50 55 60

<210> 218
<211> 63
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218

Pro Ser Pro Arg Pro Gln Ser Gln Pro Pro Leu Gln Ser Phe Pro Lys
1 5 10 15

Asp Ala Ala Ser Ala Phe Ser Thr Pro Arg Phe Pro Thr Asp Lys Phe
20 25 30

Pro Thr Ser Trp Thr Gly Ser Cys Pro Gly Gln Pro His Gly Thr Arg
35 40 45

Ala Phe Cys Gln Pro Gly Pro Glu Phe Asn Ala Phe Ser Ala Cys

35

40

45

Cys

<210> 223
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 223

Asp Leu Pro Ala Val Pro Gly Pro Pro Thr Ala Trp Pro Gly Arg Arg
 1 5 10 15

Arg Phe Thr Thr Pro Glu Pro Tyr Cys Leu Cys Thr Pro Leu Gly Pro
 20 25 30

Trp Ala Pro Arg Phe Leu Trp
 35

<210> 224
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 224

Asp Leu Pro Ala Val Pro Gly Pro Pro Pro Thr Ala Trp Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Arg Arg Phe Thr Thr Pro Glu Pro Tyr Cys Leu Cys Thr Pro Leu Gly
 20 25 30

Pro Trp Ala Pro Arg Phe Leu Trp
 35 40

<210> 225
 <211> 59
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 225

Asp Leu Pro Ala Val Pro Gly Pro Pro Pro Arg Pro Gly Pro Ala Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Leu Leu Pro Arg Ser Leu Thr Ala Phe Val Pro His Ser Gly
 20 25 30

His Gly Leu Pro Val Ser Ser Gly Glu Pro Ala Tyr Thr Pro Ile Pro
 35 40 45

His Asp Val Pro His Gly Thr Pro Pro Phe Cys
 50 55

<210> 226
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 226

Asp Leu Pro Ala Val Pro Gly Pro Pro Arg Pro Gly Pro Ala Gly Gly
 1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Arg Ser Leu Thr Ala Phe Val Pro His Ser Gly His
 20 25 30

Gly Leu Pro Val Ser Ser Gly Glu Pro Ala Tyr Thr Pro Ile Pro His
 35 40 45

Asp Val Pro His Gly Thr Pro Pro Phe Cys
 50 55

<210> 227

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Gln Trp Gly Leu Ser Trp Met Ser
 1 5

<210> 228

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Asn Gly Asp Cys His Gly Cys Pro Glu Gly Arg Gln Ser Leu
 1 5 10

<210> 229

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

Phe Thr Met Asp Arg Val Leu Thr Pro Gln Trp Gly Leu Ser Trp Met
 1 5 10 15

Ser

<210> 230

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

Phe Thr Met Asp Arg Val Leu Thr Pro Pro Gln Trp Gly Leu Ser Trp
 1 5 10 15

Met Ser

<210> 231

<211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 231

Phe Thr Met Asp Arg Val Leu Thr Pro Pro Asn Gly Asp Cys His Gly
 1 5 10 15

Cys Pro Glu Gly Arg Gln Ser Leu
 20

<210> 232
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 232

Phe Thr Met Asp Arg Val Leu Thr Pro Asn Gly Asp Cys His Gly Cys
 1 5 10 15

Pro Glu Gly Arg Gln Ser Leu
 20

<210> 233
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 233

His His Pro Ala Arg Gln Cys Pro His Cys Ile Met His Leu Gln Thr
 1 5 10 15

Gln Leu Ile His Arg Asn Leu Thr Gly Pro Ser Gln Leu Thr Ser Leu
 20 25 30

His Arg Ser Pro Tyr Gln Ile Ala Ala Thr Pro Trp Thr Thr Asp Phe
 35 40 45

Ala Ala Ser Phe Phe Leu Asn Pro Val Thr Pro Phe Leu Leu Cys Arg
 50 55 60

Arg Cys Gln Gly Lys Asp Val Leu Cys Thr Asn Ala Arg Cys Leu Ser
 65 70 75 80

Gln Thr Ser Pro Ser His His Lys Ala Leu Ser Arg Thr Thr Thr Gln
 85 90 95

Cys Met Asn Thr Thr Pro Trp Leu Ala Val Arg Pro Ala Lys Ala Phe
 100 105 110

Pro Leu Leu
 115

<210> 234
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 234

Pro His His Pro Ala Arg Gln Cys Pro His Cys Ile Met His Leu Gln
 1 5 10 15
 Thr Gln Leu Ile His Arg Asn Leu Thr Gly Pro Ser Gln Leu Thr Ser
 20 25 30
 Leu His Arg Ser Pro Tyr Gln Ile Ala Ala Thr Pro Trp Thr Thr Asp
 35 40 45
 Phe Ala Ala Ser Phe Phe Leu Asn Pro Val Thr Pro Phe Leu Leu Cys
 50 55 60
 Arg Arg Cys Gln Gly Lys Asp Val Leu Cys Thr Asn Ala Arg Cys Leu
 65 70 75 80
 Ser Gln Thr Ser Pro Ser His His Lys Ala Leu Ser Arg Thr Thr Thr
 85 90 95
 Gln Cys Met Asn Thr Thr Pro Trp Leu Ala Val Arg Pro Ala Lys Ala
 100 105 110
 Phe Pro Leu Leu
 115

<210> 235

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

His Thr Ile Gln His Ala Ser Val Pro Thr Ala Ser Cys Ile Ser Lys
 1 5 10 15
 Leu Asn Ser Tyr Thr Glu Asn
 20

<210> 236

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

Pro Gln Val Gly Met Arg Pro Ser Asn Pro Pro His His Pro Ala Arg
 1 5 10 15
 Gln Cys Pro His Cys Ile Met His Leu Gln Thr Gln Leu Ile His Arg
 20 25 30
 Asn Leu Thr Gly Pro Ser Gln Leu Thr Ser Leu His Arg Ser Pro Tyr
 35 40 45
 Gln Ile Ala Ala Thr Pro Trp Thr Thr Asp Phe Ala Ala Ser Phe Phe
 50 55 60
 Leu Asn Pro Val Thr Pro Phe Leu Leu Cys Arg Arg Cys Gln Gly Lys
 65 70 75 80

Asp Val Leu Cys Thr Asn Ala Arg Cys Leu Ser Gln Thr Ser Pro Ser
85 90 95

His His Lys Ala Leu Ser Arg Thr Thr Thr Gln Cys Met Asn Thr Thr
100 105 110

Pro Trp Leu Ala Val Arg Pro Ala Lys Ala Phe Pro Leu Leu
115 120 125

<210> 237

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 237

Pro Gln Val Gly Met Arg Pro Ser Asn Pro Pro Pro His His Pro Ala
1 5 10 15

Arg Gln Cys Pro His Cys Ile Met His Leu Gln Thr Gln Leu Ile His
20 25 30

Arg Asn Leu Thr Gly Pro Ser Gln Leu Thr Ser Leu His Arg Ser Pro
35 40 45

Tyr Gln Ile Ala Ala Thr Pro Trp Thr Thr Asp Phe Ala Ala Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Asn Pro Val Thr Pro Phe Leu Leu Cys Arg Arg Cys Gln Gly
65 70 75 80

Lys Asp Val Leu Cys Thr Asn Ala Arg Cys Leu Ser Gln Thr Ser Pro
85 90 95

Ser His His Lys Ala Leu Ser Arg Thr Thr Thr Gln Cys Met Asn Thr
100 105 110

Thr Pro Trp Leu Ala Val Arg Pro Ala Lys Ala Phe Pro Leu Leu
115 120 125

<210> 238

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

Pro Gln Val Gly Met Arg Pro Ser Asn Pro Pro His Thr Ile Gln His
1 5 10 15

Ala Ser Val Pro Thr Ala Ser Cys Ile Ser Lys Leu Asn Ser Tyr Thr
20 25 30

Glu Asn

<210> 239

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

Pro Gln Val Gly Met Arg Pro Ser Asn Pro His Thr Ile Gln His Ala
 1 5 10 15

Ser Val Pro Thr Ala Ser Cys Ile Ser Lys Leu Asn Ser Tyr Thr Glu
 20 25 30

Asn

<210> 240

<211> 51

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Trp Ala Ala Arg Ser Trp Cys Glu Arg Arg Ala Ala Ala Val Ala Pro
 1 5 10 15

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

Ala Ala Arg Ala Cys Ala Ala Thr Arg Pro Glu Gly Trp Arg Ser Pro
 35 40 45

Cys Thr His
 50

<210> 241

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Pro Trp Ala Ala Arg Ser Trp Cys Glu Arg Arg Ala Ala Ala Val Ala
 1 5 10 15

Pro Leu Ala Pro Trp Ala Trp Gly Cys Pro Ala Gly Cys Thr Pro Pro
 20 25 30

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

Pro Cys Thr His
 50

<210> 242

<211> 74

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Arg Gly Leu Arg Gly Ala Gly Ala Arg Gly Gly Leu Arg Leu Leu Arg
 1 5 10 15

His Leu Arg Pro Gly Leu Gly Asp Ala Leu Arg Gly Val His Pro Pro
 20 25 30

Leu Arg Leu Gly Pro Ala Leu Leu Pro Ala Pro Arg Gly Gly Glu Ala
 35 40 45

Pro Ala His Thr Asp Ala Arg Ala Arg Arg Val His Gly Ala Gly Gly
 50 55 60

Asp Arg Gly His Pro Gly Pro Ala Ala Leu
 65 70

<210> 243

<211> 61

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 243

Glu Glu Lys Leu Ala Arg Cys Arg Pro Pro Trp Ala Ala Arg Ser Trp
 1 5 10 15

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

Gly Cys Pro Ala Gly Cys Thr Pro Pro Val Ala Ala Arg Ala Cys Ala
 35 40 45

Ala Thr Arg Pro Glu Gly Trp Arg Ser Pro Cys Thr His
 50 55 60

<210> 244

<211> 62

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 244

Glu Glu Lys Leu Ala Arg Cys Arg Pro Pro Pro Trp Ala Ala Arg Ser
 1 5 10 15

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

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

Ala Ala Thr Arg Pro Glu Gly Trp Arg Ser Pro Cys Thr His
 50 55 60

<210> 245

<211> 84

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Glu Glu Lys Leu Ala Arg Cys Arg Pro Pro Arg Gly Leu Arg Gly Ala
 1 5 10 15

Gly Ala Arg Gly Gly Leu Arg Leu Leu Arg His Leu Arg Pro Gly Leu
 20 25 30

55

Gly Asp Ala Leu Arg Gly Val His Pro Pro Leu Arg Leu Gly Pro Ala
 35 40 45

Leu Leu Pro Ala Pro Arg Gly Gly Glu Ala Pro Ala His Thr Asp Ala
 50 55 60

Arg Ala Arg Arg Val His Gly Ala Gly Gly Asp Arg Gly His Pro Gly
 65 70 75 80

Pro Ala Ala Leu

<210> 246

<211> 83

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

Glu Glu Lys Leu Ala Arg Cys Arg Pro Arg Gly Leu Arg Gly Ala Gly
 1 5 10 15

Ala Arg Gly Gly Leu Arg Leu Leu Arg His Leu Arg Pro Gly Leu Gly
 20 25 30

Asp Ala Leu Arg Gly Val His Pro Pro Leu Arg Leu Gly Pro Ala Leu
 35 40 45

Leu Pro Ala Pro Arg Gly Gly Glu Ala Pro Ala His Thr Asp Ala Arg
 50 55 60

Ala Arg Arg Val His Gly Ala Gly Gly Asp Arg Gly His Pro Gly Pro
 65 70 75 80

Ala Ala Leu

<210> 247

<211> 163

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

Gln Pro Pro Val Ser Pro Arg Pro Arg Arg Pro Gly Arg Pro Arg Ala
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Gln Pro Met Val Ser Pro Arg Arg Arg Thr Thr Gly
 20 25 30

Pro Pro Trp Arg Pro Pro Pro Leu Gln Ser Thr Met Ser Pro Pro Pro
 35 40 45

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

Leu Pro Gly Leu Pro Gln Pro Gln Pro Ala Arg Ala Leu His Ser Gln
 65 70 75 80

Phe Pro Ala Thr Thr Leu Ile Leu Leu Pro Pro Leu Pro Ala Ile Ala
 85 90 95

Pro Arg Leu Met Pro Val Ala Leu Thr Ile Ala Arg Tyr Leu Leu Ser
 100 105 110

Pro Pro Pro Ile Thr Ala Leu Leu Pro Ser Cys Leu Leu Gly Ser Leu
 115 120 125

Ser Phe Ser Cys Leu Phe Thr Phe Gln Thr Ser Ser Leu Ile Pro Leu
 130 135 140

Trp Lys Ile Pro Ala Pro Thr Thr Thr Lys Ser Cys Arg Glu Thr Phe
 145 150 155 160

Leu Lys Trp

<210> 248

<211> 85

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

Ser Pro Gly Cys His Leu Gly Pro Gly Asp Gln Ala Ala Pro Gly Leu
 1 5 10 15

His Arg Pro Pro Ser Pro Trp Cys His Leu Gly Ala Gly Gln Gln Ala
 20 25 30

Arg Leu Gly Val His Arg Pro Ser Ser Pro Gln Cys His Leu Gly Leu
 35 40 45

Arg Leu Cys Ile Arg Leu Ser Phe Tyr Ser Gly Ala Gln Arg His Leu
 50 55 60

Cys Gln Gly Tyr His Asn Pro Ser Gln Gln Glu His Ser Ile Leu Asn
 65 70 75 80

Ser Gln Pro Pro Leu
 85

<210> 249

<211> 172

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

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

Pro Arg Arg Pro Gly Arg Pro Arg Ala Pro Pro Pro Pro Gln Pro Met
 20 25 30

Val Ser Pro Arg Arg Arg Thr Thr Gly Pro Pro Trp Arg Pro Pro Pro
 35 40 45

Leu Gln Ser Thr Met Ser Pro Pro Pro Gln Ala Leu His Gln Ala Gln
 50 55 60

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

<211> 95
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 251

Lys Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ser Pro Gly Cys His Leu
 1 5 10 15
 Gly Pro Gly Asp Gln Ala Ala Pro Gly Leu His Arg Pro Pro Ser Pro
 20 25 30
 Trp Cys His Leu Gly Ala Gly Gln Gln Ala Arg Leu Gly Val His Arg
 35 40 45
 Pro Ser Ser Pro Gln Cys His Leu Gly Leu Arg Leu Cys Ile Arg Leu
 50 55 60
 Ser Phe Tyr Ser Gly Ala Gln Arg His Leu Cys Gln Gly Tyr His Asn
 65 70 75 80
 Pro Ser Gln Gln Glu His Ser Ile Leu Asn Ser Gln Pro Pro Leu
 85 90 95

<210> 252
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 252

Lys Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Ser Pro Gly Cys His Leu Gly
 1 5 10 15
 Pro Gly Asp Gln Ala Ala Pro Gly Leu His Arg Pro Pro Ser Pro Trp
 20 25 30
 Cys His Leu Gly Ala Gly Gln Gln Ala Arg Leu Gly Val His Arg Pro
 35 40 45
 Ser Ser Pro Gln Cys His Leu Gly Leu Arg Leu Cys Ile Arg Leu Ser
 50 55 60
 Phe Tyr Ser Gly Ala Gln Arg His Leu Cys Gln Gly Tyr His Asn Pro
 65 70 75 80
 Ser Gln Gln Glu His Ser Ile Leu Asn Ser Gln Pro Pro Leu
 85 90

<210> 253
 <211> 143
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 253

Gln Pro Met Val Ser Pro Arg Arg Arg Thr Thr Gly Pro Pro Trp Arg
 1 5 10 15
 Pro Pro Pro Leu Gln Ser Thr Met Ser Pro Pro Pro Gln Ala Leu His
 20 25 30

Gln Ala Gln Leu Leu Leu Trp Cys Thr Thr Ala Pro Leu Pro Gly Leu
 35 40 45
 Pro Gln Pro Gln Pro Ala Arg Ala Leu His Ser Gln Phe Pro Ala Thr
 50 55 60
 Thr Leu Ile Leu Leu Pro Pro Leu Pro Ala Ile Ala Pro Arg Leu Met
 65 70 75 80
 Pro Val Ala Leu Thr Ile Ala Arg Tyr Leu Leu Ser Pro Pro Pro Ile
 85 90 95
 Thr Ala Leu Leu Pro Ser Cys Leu Leu Gly Ser Leu Ser Phe Ser Cys
 100 105 110
 Leu Phe Thr Phe Gln Thr Ser Ser Leu Ile Pro Leu Trp Lys Ile Pro
 115 120 125
 Ala Pro Thr Thr Thr Lys Ser Cys Arg Glu Thr Phe Leu Lys Trp
 130 135 140

<210> 254
 <211> 65
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 254

Ser Pro Trp Cys His Leu Gly Ala Gly Gln Gln Ala Arg Leu Gly Val
 1 5 10 15
 His Arg Pro Ser Ser Pro Gln Cys His Leu Gly Leu Arg Leu Cys Ile
 20 25 30
 Arg Leu Ser Phe Tyr Ser Gly Ala Gln Arg His Leu Cys Gln Gly Tyr
 35 40 45
 His Asn Pro Ser Gln Gln Glu His Ser Ile Leu Asn Ser Gln Pro Pro
 50 55 60

Leu
 65

<210> 255
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 255

Arg Pro Pro Pro Gly Ser Thr Ala Pro Gln Pro Met Val Ser Pro Arg
 1 5 10 15

Arg Arg

<210> 256
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 256

Arg Pro Pro Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Gln Pro Met Val Ser Pro
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 257

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 257

Arg Pro Pro Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ser Pro Trp Cys His Leu
1 5 10 15

Gly Ala

<210> 258

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

Arg Pro Pro Pro Gly Ser Thr Ala Pro Ser Pro Trp Cys His Leu Gly
1 5 10 15

Ala

<210> 259

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Arg Pro Arg Ala Pro Pro Pro Pro Ser Pro Trp Cys His Leu
1 5 10

<210> 260

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

Arg Pro Arg Ala Pro Pro Pro Pro Pro Ser Pro Trp Cys
1 5 10

<210> 261

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 261

Arg Pro Arg Ala Pro Pro Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 262
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 262

Arg Pro Arg Ala Pro Pro Pro Pro Pro Ala His Gly Val
 1 5 10

<210> 263
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 263

Ala Pro Gly Leu His Arg Pro Pro Gln Pro Met Val Ser Pro
 1 5 10

<210> 264
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 264

Ala Ala Pro Gly Leu His Arg Pro Pro Gln Pro Met Val Ser Pro Arg
 1 5 10 15

<210> 265
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 265

Pro Gly Leu His Arg Pro Pro Pro Ala His Gly Val Thr
 1 5 10

<210> 266
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 266

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

<210> 267
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 267

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

Arg Ile Arg His Gln
 20

<210> 268
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 268

His Tyr Leu Cys Thr Asp Val Ala Pro Arg
 1 5 10

<210> 269
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 269

His Tyr Leu Cys Thr Asp Val Ala Pro Pro Arg
 1 5 10

<210> 270
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 270

His Tyr Leu Cys Thr Asp Val Ala Pro Pro Val Asp Arg Pro Gln His
 1 5 10 15

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

<210> 271
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 271

His Tyr Leu Cys Thr Asp Val Ala Pro Val Asp Arg Pro Gln His Thr
 1 5 10 15

Glu Trp Leu Ser Trp Ser Asn Leu Tyr Arg Ile Arg His Gln
 20 25 30

<210> 272
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 272

Ser Ala Tyr Leu Ser Pro Leu Gly Thr Thr Trp Leu Arg Thr Cys Ala
 1 5 10 15

Cys Arg Leu Pro Arg Pro Ala Ala Ser Cys Leu Cys Thr Thr Pro Sér
 20 25 30
 Leu Leu Trp Pro Arg Arg Thr Cys Pro Ala Gly Ser Pro Arg Ala Thr
 35 40 45
 Ser Ser Pro Trp Arg Met Pro Ala Pro Lys Ser Cys Cys Thr Thr Gly
 50 55 60
 Leu Ala Phe Thr Ser Pro Ile Gly Leu Gly Trp Arg Ser Ala Thr Ala
 65 70 75 80
 Ser Gly Tyr Ala Arg Ile Trp Pro Val Leu Ser Leu Thr Cys Gln Ser
 85 90 95
 Trp Ser Thr Ser Leu Pro Ser Thr Ala Val Thr Trp
 100 105

<210> 273
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 273

Pro Ser Ala Tyr Leu Ser Pro Leu Gly Thr Thr Trp Leu Arg Thr Cys
 1 5 10 15
 Ala Cys Arg Leu Pro Arg Pro Ala Ala Ser Cys Leu Cys Thr Thr Pro
 20 25 30
 Ser Leu Leu Trp Pro Arg Arg Thr Cys Pro Ala Gly Ser Pro Arg Ala
 35 40 45
 Thr Ser Ser Pro Trp Arg Met Pro Ala Pro Lys Ser Cys Cys Thr Thr
 50 55 60
 Gly Leu Ala Phe Thr Ser Pro Ile Gly Leu Gly Trp Arg Ser Ala Thr
 65 70 75 80
 Ala Ser Gly Tyr Ala Arg Ile Trp Pro Val Leu Ser Leu Thr Cys Gln
 85 90 95
 Ser Trp Ser Thr Ser Leu Pro Ser Thr Ala Val Thr Trp
 100 105

<210> 274
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 274

Pro Ala Pro Ile Phe Leu Leu Trp Gly Pro Leu Gly
 1 5 10

<210> 275
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 275

Ala Pro Ile Phe Leu Leu Trp Gly Pro Leu Gly
 1 5 10

<210> 276

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 276

Leu Pro Ala Arg Ala Pro Gly Pro Pro Ser Ala Tyr Leu Ser Pro Leu
 1 5 10 15

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

Ala Ser Cys Leu Cys Thr Thr Pro Ser Leu Leu Trp Pro Arg Arg Thr
 35 40 45

Cys Pro Ala Gly Ser Pro Arg Ala Thr Ser Ser Pro Trp Arg Met Pro
 50 55 60

Ala Pro Lys Ser Cys Cys Thr Thr Gly Leu Ala Phe Thr Ser Pro Ile
 65 70 75 80

Gly Leu Gly Trp Arg Ser Ala Thr Ala Ser Gly Tyr Ala Arg Ile Trp
 85 90 95

Pro Val Leu Ser Leu Thr Cys Gln Ser Trp Ser Thr Ser Leu Pro Ser
 100 105 110

Thr Ala Val Thr Trp
 115

<210> 277

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

Leu Pro Ala Arg Ala Pro Gly Pro Pro Pro Ser Ala Tyr Leu Ser Pro
 1 5 10 15

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

Ala Ala Ser Cys Leu Cys Thr Thr Pro Ser Leu Leu Trp Pro Arg Arg
 35 40 45

Thr Cys Pro Ala Gly Ser Pro Arg Ala Thr Ser Ser Pro Trp Arg Met
 50 55 60

Pro Ala Pro Lys Ser Cys Cys Thr Thr Gly Leu Ala Phe Thr Ser Pro
 65 70 75 80

Ile Gly Leu Gly Trp Arg Ser Ala Thr Ala Ser Gly Tyr Ala Arg Ile
 85 90 95

Trp Pro Val Leu Ser Leu Thr Cys Gln Ser Trp Ser Thr Ser Leu Pro
 100 105 110

Ser Thr Ala Val Thr Trp
 115

<210> 278
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 278

Leu Pro Ala Arg Ala Pro Gly Pro Pro Pro Ala Pro Ile Phe Leu Leu
 1 5 10 15

Trp Gly Pro Leu Gly
 20

<210> 279
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 279

Leu Pro Ala Arg Ala Pro Gly Pro Pro Ala Pro Ile Phe Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Gly Pro Leu Gly
 20

<210> 280
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 280

Asp Leu Glu His His Gly Gly Val Thr Arg His Arg His Arg
 1 5 10

<210> 281
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 281

Leu Val Ser Asp Tyr Ser Met Thr Pro Arg Pro
 1 5 10

<210> 282
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 282

Leu Val Ser Asp Tyr Ser Met Thr Pro Pro Arg Pro

66

1 5 10

<210> 283
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

Leu Val Ser Asp Tyr Ser Met Thr Pro Pro Asp Leu Glu His His Gly
1 5 10 15

Gly Val Thr Arg His Arg His Arg
 20

<210> 284
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284

Leu Val Ser Asp Tyr Ser Met Thr Pro Asp Leu Glu His His Gly Gly
1 5 10 15

Val Thr Arg His Arg His Arg
 20

<210> 285
<211> 51
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 285

Phe His His Ile Ala Thr Asp Val Gly Pro Phe Val Arg Ile Gly Phe
1 5 10 15

Leu Lys Ile Lys Gly Lys Ile Lys Gly Lys Ser Leu Arg Lys Pro Asn
 20 25 30

Trp Lys Thr Gln His Lys Leu Lys Arg Ala Leu Met Phe Leu Ile Val
35 40 45

Lys Lys Leu
50

<210> 286
<211> 52
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 286

Pro Phe His His Ile Ala Thr Asp Val Gly Pro Phe Val Arg Ile Gly
1 5 10 15

Phe Leu Lys Ile Lys Gly Lys Ile Lys Gly Lys Ser Leu Arg Lys Pro
20 25 30

Asn Trp Lys Thr Gln His Lys Leu Lys Arg Ala Leu Met Phe Leu Ile

35

40

45

Val Lys Lys Leu
50

<210> 287
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 287

Pro Ser Ile Thr Leu Gln Gln Met Leu Ala Pro Ser
1 5 10

<210> 288
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 288

Ser Ile Thr Leu Gln Gln Met Leu Ala Pro Ser
1 5 10

<210> 289
<211> 60
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 289

Thr Ser Cys Asn Glu Met Asn Pro Pro Phe His His Ile Ala Thr Asp
1 5 10 15

Val Gly Pro Phe Val Arg Ile Gly Phe Leu Lys Ile Lys Gly Lys Ile
20 25 30

Lys Gly Lys Ser Leu Arg Lys Pro Asn Trp Lys Thr Gln His Lys Leu
35 40 45

Lys Arg Ala Leu Met Phe Leu Ile Val Lys Lys Leu
50 55 60

<210> 290
<211> 61
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 290

Thr Ser Cys Asn Glu Met Asn Pro Pro Pro Phe His His Ile Ala Thr
1 5 10 15

Asp Val Gly Pro Phe Val Arg Ile Gly Phe Leu Lys Ile Lys Gly Lys
20 25 30

Ile Lys Gly Lys Ser Leu Arg Lys Pro Asn Trp Lys Thr Gln His Lys
35 40 45

Leu Lys Arg Ala Leu Met Phe Leu Ile Val Lys Lys Leu

50

55

60

<210> 291
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 291

Thr Ser Cys Asn Glu Met Asn Pro Pro Ser Ile Thr Leu Gln Gln Met
 1 5 10 15

Leu Ala Pro Ser
 20

<210> 292
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 292

Thr Ser Cys Asn Glu Met Asn Pro Pro Pro Ser Ile Thr Leu Gln Gln
 1 5 10 15

Met Leu Ala Pro Ser
 20

<210> 293
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 293

Leu Glu Met Ile Leu Phe Leu Met Thr Phe
 1 5 10

<210> 294
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 294

His Pro Cys Ile Thr Lys Thr Phe Leu Glu Met Ile Leu Phe Leu Met
 1 5 10 15

Thr Phe

<210> 295
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 295

His Pro Cys Ile Thr Lys Thr Phe Phe Leu Glu Met Ile Leu Phe Leu
 1 5 10 15

Met Thr Phe

<210> 296
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 296

His Pro Cys Ile Thr Lys Thr Phe Phe Trp Arg
 1 5 10

<210> 297
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 297

His Pro Cys Ile Thr Lys Thr Phe Trp Arg
 1 5 10

<210> 298
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 298

Leu Met Phe Glu His Ser Gln Met Arg Leu Asn Ser Lys Asn Ala His
 1 5 10 15

Leu Pro Ile Ile Ser Phe
 20

<210> 299
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 299

Glu Tyr Gly Ser Ile Ile Ala Phe Leu Met Phe Glu His Ser Gln Met
 1 5 10 15

Arg Leu Asn Ser Lys Asn Ala His Leu Pro Ile Ile Ser Phe
 20 25 30

<210> 300
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 300

Glu Tyr Gly Ser Ile Ile Ala Phe Phe Leu Met Phe Glu His Ser Gln
 1 5 10 15

Met Arg Leu Asn Ser Lys Asn Ala His Leu Pro Ile Ile Ser Phe
 20 25 30

<210> 301
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 301

His Leu Asn Lys Gly Arg Arg Leu Gly Asp Lys Ile Arg Ala Thr
 1 5 10 15

<210> 302
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 302

Phe His Leu Asn Lys Gly Arg Arg Leu Gly Asp Lys Ile Arg Ala Thr
 1 5 10 15

<210> 303
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 303

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

Gly Asp Lys Ile Arg Ala Thr
 20

<210> 304
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 304

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

Leu Gly Asp Lys Ile Arg Ala Thr
 20

<210> 305
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 305

Val Thr Ser Gly Thr Pro Phe Phe Phe Ile
 1 5 10

<210> 306
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 306

Val Thr Ser Gly Thr Pro Phe Phe Ile
1 5

<210> 307

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Cys Glu Ile Glu Arg Ile His Phe Phe Phe
1 5 10

<210> 308

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Cys Glu Ile Glu Arg Ile His Phe Phe Ser Lys
1 5 10

<210> 309

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Cys Glu Ile Glu Arg Ile His Phe Ser Lys
1 5 10

<210> 310

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 310

Phe Arg Tyr Ile Ser Lys Ser Ile
1 5

<210> 311

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 311

Arg Tyr Ile Ser Lys Ser Ile
1 5

<210> 312

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 312

Phe Lys Lys Tyr Glu Pro Ile Phe Phe Arg Tyr Ile Ser Lys Ser Ile
 1 5 10 15

<210> 313

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 313

Phe Lys Lys Tyr Glu Pro Ile Phe Arg Tyr Ile Ser Lys Ser Ile
 1 5 10 15

<210> 314

<211> 56

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 314

Phe Pro Asp Ser Asp Gln Pro Gly Pro Leu Tyr Pro Leu Asp Pro Ser
 1 5 10 15

Cys Leu Ile Ser Ser Ala Ser Asn Pro Gln Glu Leu Ser Asp Cys His
 20 25 30

Tyr Ile His Leu Ala Phe Gly Phe Ser Asn Trp Arg Ser Cys Pro Val
 35 40 45

Leu Pro Gly His Cys Gly Val Gln
 50 55

<210> 315

<211> 55

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 315

Pro Asp Ser Asp Gln Pro Gly Pro Leu Tyr Pro Leu Asp Pro Ser Cys
 1 5 10 15

Leu Ile Ser Ser Ala Ser Asn Pro Gln Glu Leu Ser Asp Cys His Tyr
 20 25 30

Ile His Leu Ala Phe Gly Phe Ser Asn Trp Arg Ser Cys Pro Val Leu
 35 40 45

Pro Gly His Cys Gly Val Gln
 50 55

<210> 316

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 316

Leu Asn Met Phe Ala Ser Val Phe Ser

1 5
 <210> 317
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 317

Leu Asn Met Phe Ala Ser Val Phe Phe Ser
 1 5 10

<210> 318
 <211> 64
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 318

Leu Asn Met Phe Ala Ser Val Phe Phe Pro Asp Ser Asp Gln Pro Gly
 1 5 10 15

Pro Leu Tyr Pro Leu Asp Pro Ser Cys Leu Ile Ser Ser Ala Ser Asn
 20 25 30

Pro Gln Glu Leu Ser Asp Cys His Tyr Ile His Leu Ala Phe Gly Phe
 35 40 45

Ser Asn Trp Arg Ser Cys Pro Val Leu Pro Gly His Cys Gly Val Gln
 50 55 60

<210> 319
 <211> 63
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 319

Leu Asn Met Phe Ala Ser Val Phe Pro Asp Ser Asp Gln Pro Gly Pro
 1 5 10 15

Leu Tyr Pro Leu Asp Pro Ser Cys Leu Ile Ser Ser Ala Ser Asn Pro
 20 25 30

Gln Glu Leu Ser Asp Cys His Tyr Ile His Leu Ala Phe Gly Phe Ser
 35 40 45

Asn Trp Arg Ser Cys Pro Val Leu Pro Gly His Cys Gly Val Gln
 50 55 60

<210> 320
 <211> 63
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 320

Ala Met Glu Glu Thr Val Val Val Ala Val Ala Thr Val Glu Thr Glu
 1 5 10 15

Val Glu Ala Met Glu Glu Thr Gly Val Val Ala Ala Met Glu Glu Thr

75

Gly Val Val Ala Ala Met Glu Glu Thr Glu Val Gly Ala Thr Glu Glu
35 40 45

Thr Glu Val Ala Met Glu Ala Lys Trp Glu Glu Glu Thr Thr Thr Glu
50 55 60

Met Ile Ser Ala Thr Asp His Thr
65 70

<210> 324
<211> 64
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 324

Tyr Gly Gly Asp Arg Ser Arg Gly Gly Leu Trp Val Arg Pro Trp Leu
1 5 10 15

Trp Glu Trp Leu Arg Trp Glu Pro Lys Trp Arg Leu Trp Arg Arg Gln
20 25 30

Glu Trp Trp Arg Leu Trp Arg Arg Pro Arg Trp Gly Leu Arg Arg Arg
35 40 45

Pro Arg Trp Leu Trp Arg Glu Asn Gly Arg Lys Lys Arg Leu Gln Lys
50 55 60

<210> 325
<211> 63
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 325

Tyr Gly Gly Asp Arg Ser Arg Gly Leu Trp Val Arg Pro Trp Leu Trp
1 5 10 15

Glu Trp Leu Arg Trp Glu Pro Lys Trp Arg Leu Trp Arg Arg Gln Glu
20 25 30

Trp Trp Arg Leu Trp Arg Arg Pro Arg Trp Gly Leu Arg Arg Arg Pro
35 40 45

Arg Trp Leu Trp Arg Glu Asn Gly Arg Lys Lys Arg Leu Gln Lys
50 55 60

<210> 326
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 326

Glu Phe Gly Gly Gly Arg Arg Gln Lys
1 5

<210> 327
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 327

Glu Phe Gly Gly Arg Arg Gln Lys
1 5

<210> 328

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 328

Arg Arg Ala Lys Gly Gly Gly Ala Gly Ala Ser Asn Pro Arg Gln
1 5 10 15

<210> 329

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

Gly Arg Arg Ala Lys Gly Gly Gly Ala Gly Ala Ser Asn Pro Arg Gln
1 5 10 15

<210> 330

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

Asp Val Gly Leu Arg Glu Gly Ala Leu Glu Leu Pro Thr Arg Gly Asn
1 5 10 15

Lys Arg Asn Val Ala
20

<210> 331

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 331

Met Arg Gly Gly Gly Gly Val Gly Gly Arg Arg Ala Lys Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ala Gly Ala Ser Asn Pro Arg Gln
20

<210> 332

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

Met Arg Gly Gly Gly Gly Val Gly Gly Gly Arg Arg Ala Lys Gly Gly

1 5 10 15
 Gly Ala Gly Ala Ser Asn Pro Arg Gln
 20 25
 <210> 333
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 333
 Met Arg Gly Gly Gly Gly Val Gly Gly Asp Val Gly Leu Arg Glu Gly
 1 5 10 15
 Ala Leu Glu Leu Pro Thr Arg Gly Asn Lys Arg Asn Val Ala
 20 25 30
 <210> 334
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 334
 Met Arg Gly Gly Gly Gly Val Gly Asp Val Gly Leu Arg Glu Gly Ala
 1 5 10 15
 Leu Glu Leu Pro Thr Arg Gly Asn Lys Arg Asn Val Ala
 20 25
 <210> 335
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 335
 Val Trp Gln Leu Ala Gly Pro Met Leu Ala Gly Trp Arg Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Ser Trp Phe Cys Arg Met Tyr Gly Ile
 20 25
 <210> 336
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 336
 Cys Gly Ser Trp Pro Ala Leu Cys Trp Arg Ala Gly Gly Val Trp Ala
 1 5 10 15
 Val Gly Ser Ala Gly Cys Met Glu Tyr Asp Pro Glu Ala Leu Pro Ala
 20 25 30
 Ala Trp Gly Pro Ala Ala Ala Ala Thr Val His Pro Arg Arg
 35 40 45
 <210> 337

<211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 337

Arg Arg Tyr Pro Cys Glu Trp Gly Val Trp Gln Leu Ala Gly Pro Met
 1 5 10 15

Leu Ala Gly Trp Arg Ser Leu Gly Ser Trp Phe Cys Arg Met Tyr Gly
 20 25 30

Ile

<210> 338
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 338

Arg Arg Tyr Pro Cys Glu Trp Gly Gly Val Trp Gln Leu Ala Gly Pro
 1 5 10 15

Met Leu Ala Gly Trp Arg Ser Leu Gly Ser Trp Phe Cys Arg Met Tyr
 20 25 30

Gly Ile

<210> 339
 <211> 55
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 339

Arg Arg Tyr Pro Cys Glu Trp Gly Gly Cys Gly Ser Trp Pro Ala Leu
 1 5 10 15

Cys Trp Arg Ala Gly Gly Val Trp Ala Val Gly Ser Ala Gly Cys Met
 20 25 30

Glu Tyr Asp Pro Glu Ala Leu Pro Ala Ala Trp Gly Pro Ala Ala Ala
 35 40 45

Ala Thr Val His Pro Arg Arg
 50 55

<210> 340
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 340

Arg Arg Tyr Pro Cys Glu Trp Gly Cys Gly Ser Trp Pro Ala Leu Cys
 1 5 10 15

Trp Arg Ala Gly Gly Val Trp Ala Val Gly Ser Ala Gly Cys Met Glu

Gln Pro Arg Trp

<210> 344
 <211> 83
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 344

Cys Gly Cys Gly Pro Ala Gly Gln Tyr Gly Gly Ala Val Gly Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Arg Gly Thr Ala Gly Cys Leu Pro Cys Pro Pro Trp Leu Cys Cys
 20 25 30
 Cys Cys Ala Phe Pro Ala Cys Gly Leu Pro Gly Thr Asp Gly Trp Arg
 35 40 45
 Gly Trp Gln Gly Ser Gly Cys Val Arg Val Ser Gly Ser Ala Pro Trp
 50 55 60
 Ala Pro Gly Phe Pro Phe Ser Pro Pro Cys Pro Leu Cys Gly Thr Gln
 65 70 75 80

Pro Arg Trp

<210> 345
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 345

Leu Ala Phe Asn Val Pro Gly Gly Leu Trp Leu Trp Ala Gly Trp Thr
 1 5 10 15
 Val Trp Trp Ser Cys Gly Pro Gly Glu Lys Gly His Gly Trp Pro Ser
 20 25 30
 Leu Pro Thr Met Ala Leu Leu Leu Leu Arg Phe Ser Cys Met Arg Val
 35 40 45

Ala Ser Tyr
50

<210> 346
 <211> 52
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 346

Leu Ala Phe Asn Val Pro Gly Gly Gly Leu Trp Leu Trp Ala Gly Trp
 1 5 10 15
 Thr Val Trp Trp Ser Cys Gly Pro Gly Glu Lys Gly His Gly Trp Pro
 20 25 30

Ser Leu Pro Thr Met Ala Leu Leu Leu Arg Phe Ser Cys Met Arg
 35 40 45

Val Ala Ser Tyr
 50

<210> 347
 <211> 92
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 347

Leu Ala Phe Asn Val Pro Gly Gly Gly Cys Gly Cys Gly Pro Ala Gly
 1 5 10 15

Gln Tyr Gly Gly Ala Val Gly Leu Ala Arg Arg Gly Thr Ala Gly Cys
 20 25 30

Leu Pro Cys Pro Pro Trp Leu Cys Cys Cys Cys Ala Phe Pro Ala Cys
 35 40 45

Gly Leu Pro Gly Thr Asp Gly Trp Arg Gly Trp Gln Gly Ser Gly Cys
 50 55 60

Val Arg Val Ser Gly Ser Ala Pro Trp Ala Pro Gly Phe Pro Phe Ser
 65 70 75 80

Pro Pro Cys Pro Leu Cys Gly Thr Gln Pro Arg Trp
 85 90

<210> 348
 <211> 91
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 348

Leu Ala Phe Asn Val Pro Gly Gly Cys Gly Cys Gly Pro Ala Gly Gln
 1 5 10 15

Tyr Gly Gly Ala Val Gly Leu Ala Arg Arg Gly Thr Ala Gly Cys Leu
 20 25 30

Pro Cys Pro Pro Trp Leu Cys Cys Cys Cys Ala Phe Pro Ala Cys Gly
 35 40 45

Leu Pro Gly Thr Asp Gly Trp Arg Gly Trp Gln Gly Ser Gly Cys Val
 50 55 60

Arg Val Ser Gly Ser Ala Pro Trp Ala Pro Gly Phe Pro Phe Ser Pro
 65 70 75 80

Pro Cys Pro Leu Cys Gly Thr Gln Pro Arg Trp
 85 90

<210> 349
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 349

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

Ala

<210> 350

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 350

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

Glu Ala

<210> 351

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 351

Gly His Gln Cys Gln Cys Gln Gly Lys Gly Arg His Arg Ala Asp Arg
1 5 10 15

Arg Pro Asp Thr Ala Gln Glu Glu
20

<210> 352

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

His Gln Cys Gln Cys Gln Gly Lys Gly Arg His Arg Ala Asp Arg Arg
1 5 10 15

Pro Asp Thr Ala Gln Glu Glu
20

<210> 353

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 353

Gly Gly His Ser Tyr Gly Gly Gly Pro Pro Met Pro Met Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Glu Ala Pro Gly Arg Gln Glu Ala
20 25

<210> 354

<211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 354

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

Gln Arg Glu Ala Pro Gly Arg Gln Glu Ala
 20 25

<210> 355
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 355

Gly Gly His Ser Tyr Gly Gly Gly Gly His Gln Cys Gln Cys Gln Gly
 1 5 10 15

Lys Gly Arg His Arg Ala Asp Arg Arg Pro Asp Thr Ala Gln Glu Glu
 20 25 30

<210> 356
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 356

Gly Gly His Ser Tyr Gly Gly Gly His Gln Cys Gln Cys Gln Gly Lys
 1 5 10 15

Gly Arg His Arg Ala Asp Arg Arg Pro Asp Thr Ala Gln Glu Glu
 20 25 30

<210> 357
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 357

Ala Pro Cys Pro Gln Ser Ser Gly Gly Gly
 1 5 10

<210> 358
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 358

Leu Pro Ala Pro Ser Gln Ala Ala Ala Asp Glu Leu Asp Arg Arg Pro
 1 5 10 15

Gly

<210> 359
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 359

Thr Lys Val Arg Leu Ile Arg Gly Ala Pro Cys Pro Gln Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Gly

<210> 360
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 360

Thr Lys Val Arg Leu Ile Arg Gly Gly Ala Pro Cys Pro Gln Ser Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 361
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 361

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

Ala Ala Asp Glu Leu Asp Arg Arg Pro Gly
 20 25

<210> 362
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 362

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

Ala Asp Glu Leu Asp Arg Arg Pro Gly
 20 25

<210> 363
 <211> 45
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 363

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

Cys Gly Glu Glu Asp Thr Glu Asp Glu Glu Leu Glu Ala Ala Ala Ser
 20 25 30

His Leu Asn Lys Asp Leu Tyr Arg Glu Leu Leu Gly Gly
 35 40 45

<210> 364
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 364

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

Leu Cys Gly Glu Glu Asp Thr Glu Asp Glu Glu Leu Glu Ala Ala Ala
 20 25 30

Ser His Leu Asn Lys Asp Leu Tyr Arg Glu Leu Leu Gly Gly
 35 40 45

<210> 365
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 365

Ala Ala Ala Trp Gln Lys Met Ala Pro Pro Arg Thr Pro Arg Pro Ala
 1 5 10 15

Cys Val Ala Arg Arg
 20

<210> 366
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 366

Glu Asn Ser Arg Pro Lys Arg Gly Gly Cys Ser Leu Ala Lys Asp Gly
 1 5 10 15

Ser Thr Glu Asp Thr Val Ser Ser Leu Cys Gly Glu Glu Asp Thr Glu
 20 25 30

Asp Glu Glu Leu Glu Ala Ala Ala Ser His Leu Asn Lys Asp Leu Tyr
 35 40 45

Arg Glu Leu Leu Gly Gly
 50

<210> 367
 <211> 55
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 367

Glu Asn Ser Arg Pro Lys Arg Gly Gly Gly Cys Ser Leu Ala Lys Asp
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Glu Asp Thr Val Ser Ser Leu Cys Gly Glu Glu Asp Thr
 20 25 30

Glu Asp Glu Glu Leu Glu Ala Ala Ala Ser His Leu Asn Lys Asp Leu
 35 40 45

Tyr Arg Glu Leu Leu Gly Gly
 50 55

<210> 368

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 368

Glu Asn Ser Arg Pro Lys Arg Gly Gly Ala Ala Ala Trp Gln Lys Met
 1 5 10 15

Ala Pro Pro Arg Thr Pro Arg Pro Ala Cys Val Ala Arg Arg
 20 25 30

<210> 369

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 369

Glu Asn Ser Arg Pro Lys Arg Gly Ala Ala Ala Trp Gln Lys Met Ala
 1 5 10 15

Pro Pro Arg Thr Pro Arg Pro Ala Cys Val Ala Arg Arg
 20 25

<210> 370

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 370

His Cys Val Leu Ala Ala Ser Gly Ala Ser
 1 5 10

<210> 371

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 371

Gly His Cys Val Leu Ala Ala Ser Gly Ala Ser
 1 5 10

<210> 372

<211> 28

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 372

Gly Thr Ala Ser Ser Arg Pro Leu Gly Leu Pro Lys Pro His Leu His
 1 5 10 15

Arg Pro Val Pro Ile Arg His Pro Ser Cys Pro Lys
 20 25

<210> 373
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 373

Thr Ala Ser Ser Arg Pro Leu Gly Leu Pro Lys Pro His Leu His Arg
 1 5 10 15

Pro Val Pro Ile Arg His Pro Ser Cys Pro Lys
 20 25

<210> 374
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 374

Ala Gly Thr Leu Gln Leu Gly Gly His Cys Val Leu Ala Ala Ser Gly
 1 5 10 15

Ala Ser

<210> 375
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 375

Ala Gly Thr Leu Gln Leu Gly Gly Gly His Cys Val Leu Ala Ala Ser
 1 5 10 15

Gly Ala Ser

<210> 376
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 376

Ala Gly Thr Leu Gln Leu Gly Gly Thr Ala Ser Ser Arg Pro Leu Gly
 1 5 10 15

Leu Pro Lys Pro His Leu His Arg Pro Val Pro Ile Arg His Pro Ser

20

25

30

Cys Pro Lys
35

<210> 377
<211> 36
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 377

Ala Gly Thr Leu Gln Leu Gly Gly Gly Thr Ala Ser Ser Arg Pro Leu
1 5 10 15

Gly Leu Pro Lys Pro His Leu His Arg Pro Val Pro Ile Arg His Pro
20 25 30

Ser Cys Pro Lys
35

<210> 378
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 378

Arg Arg Thr Pro Ser Thr Glu Lys Arg
1 5

<210> 379
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 379

Arg Arg Thr Pro Ser Thr Glu Lys Lys Arg
1 5 10

<210> 380
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 380

Arg Arg Thr Pro Ser Thr Glu Lys Lys Gly Arg Ser Glu Cys
1 5 10

<210> 381
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 381

Arg Arg Thr Pro Ser Thr Glu Lys Gly Arg Ser Glu Cys
1 5 10

<210> 382
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 382

Ser Thr Thr Lys Cys Gln Ser Gly Thr Ala Glu Thr Tyr Asn Ser Trp
 1 5 10 15

Lys Val Lys Asn Leu Gln Leu Glu Pro Arg Arg Val Thr Ser Gln Met
 20 25 30

Asn Arg Gln Val Lys Asp Met Thr Ala Ile Leu Ser Gln Ser
 35 40 45

<210> 383
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 383

Val Gln Pro Asn Ala Ser Gln Ala Gln Gln Lys Pro Thr Thr His Gly
 1 5 10 15

Arg

<210> 384
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 384

Ser Ser Glu Glu Ile Lys Lys Lys Ser Thr Thr Lys Cys Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Thr Ala Glu Thr Tyr Asn Ser Trp Lys Val Lys Asn Leu Gln Leu Glu
 20 25 30

Pro Arg Arg Val Thr Ser Gln Met Asn Arg Gln Val Lys Asp Met Thr
 35 40 45

Ala Ile Leu Ser Gln Ser
 50

<210> 385
 <211> 55
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 385

Ser Ser Glu Glu Ile Lys Lys Lys Lys Ser Thr Thr Lys Cys Gln Ser
 1 5 10 15

Gly Thr Ala Glu Thr Tyr Asn Ser Trp Lys Val Lys Asn Leu Gln Leu
 20 25 30

90

Glu Pro Arg Arg Val Thr Ser Gln Met Asn Arg Gln Val Lys Asp Met
35 40 45

Thr Ala Ile Leu Ser Gln Ser
50 55

<210> 386
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 386

Ser Ser Glu Glu Ile Lys Lys Lys Lys Val Gln Pro Asn Ala Ser Gln
1 5 10 15

Ala Gln Gln Lys Pro Thr Thr His Gly Arg
20 25

<210> 387
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 387

Ser Ser Glu Glu Ile Lys Lys Lys Val Gln Pro Asn Ala Ser Gln Ala
1 5 10 15

Gln Gln Lys Pro Thr Thr His Gly Arg
20 25

<210> 388
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 388

Asn Arg Gly Trp Val Gly Ala Gly Glu
1 5

<210> 389
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 389

Ile Glu Ala Gly
1

<210> 390
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 390

Val His Asn Tyr Cys Asn Met Lys Asn Arg Gly Trp Val Gly Ala Gly
1 5 10 15

Glu

<210> 391
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 391

Val His Asn Tyr Cys Asn Met Lys Lys Asn Arg Gly Trp Val Gly Ala
 1 5 10 15

Gly Glu

<210> 392
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 392

Val His Asn Tyr Cys Asn Met Lys Lys Ile Glu Ala Gly
 1 5 10

<210> 393
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 393

Val His Asn Tyr Cys Asn Met Lys Ile Glu Ala Gly
 1 5 10

<210> 394
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 394

Gln Leu Arg Cys Trp Asn Thr Trp Ala Lys Met Phe Phe Met Val Phe
 1 5 10 15

Leu Ile Ile Trp Gln Asn Thr Met Phe
 20 25

<210> 395
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 395

Val Lys Lys Asp Asn His Lys Lys Gln Leu Arg Cys Trp Asn Thr Trp
 1 5 10 15

Ala Lys Met Phe Phe Met Val Phe Leu Ile Ile Trp Gln Asn Thr Met

20

25

30

Phe

<210> 396
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 396

Val Lys Lys Asp Asn His Lys Lys Lys Gln Leu Arg Cys Trp Asn Thr
 1 5 10 15

Trp Ala Lys Met Phe Phe Met Val Phe Leu Ile Ile Trp Gln Asn Thr
 20 25 30

Met Phe

<210> 397
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 397

Val Lys Lys Asp Asn His Lys Lys Lys Asn Ser
 1 5 10

<210> 398
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 398

Val Lys Lys Asp Asn His Lys Lys Asn Ser
 1 5 10

<210> 399
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 399

Gly Ala Glu Glu Ser Gly Pro Phe Asn Arg Gln Val Gln Leu Lys Val
 1 5 10 15

His Ala Ser Gly Met Gly Arg His Leu Trp Asn Cys Pro Ala Phe Trp
 20 25 30

Ser Glu Val
 35

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

<400> 400

His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Arg Ser
 1 5 10

<210> 401

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 401

His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Arg Ser
 1 5 10

<210> 402

<211> 44

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Gly Ala Glu Glu Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Phe Asn Arg Gln Val Gln Leu Lys Val His Ala Ser Gly Met Gly Arg
 20 25 30

His Leu Trp Asn Cys Pro Ala Phe Trp Ser Glu Val
 35 40

<210> 403

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Gly Ala Glu Glu Ser Gly Pro Phe
 1 5 10 15

Asn Arg Gln Val Gln Leu Lys Val His Ala Ser Gly Met Gly Arg His
 20 25 30

Leu Trp Asn Cys Pro Ala Phe Trp Ser Glu Val
 35 40

<210> 404

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

Met Gln Val Leu Ser Lys Thr His Met Asn Leu Phe Pro Gln Val Leu
 1 5 10 15

Leu Gln Met Phe Leu Arg Gly Leu Lys Arg Leu Leu Gln Asp Leu Glu
 20 25 30

Lys Ser Lys Lys Arg Lys Leu
35

<210> 405
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 405

Arg Cys Lys Ser Ala Arg Leu Ile
1 5

<210> 406
<211> 48
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 406

Val Gln Thr Gln Pro Ala Ile Lys Lys Met Gln Val Leu Ser Lys Thr
1 5 10 15

His Met Asn Leu Phe Pro Gln Val Leu Leu Gln Met Phe Leu Arg Gly
20 25 30

Leu Lys Arg Leu Leu Gln Asp Leu Glu Lys Ser Lys Lys Arg Lys Leu
35 40 45

<210> 407
<211> 49
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 407

Val Gln Thr Gln Pro Ala Ile Lys Lys Lys Met Gln Val Leu Ser Lys
1 5 10 15

Thr His Met Asn Leu Phe Pro Gln Val Leu Leu Gln Met Phe Leu Arg
20 25 30

Gly Leu Lys Arg Leu Leu Gln Asp Leu Glu Lys Ser Lys Lys Arg Lys
35 40 45

Leu

<210> 408
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 408

Val Gln Thr Gln Pro Ala Ile Lys Lys Arg Cys Lys Ser Ala Arg Leu
1 5 10 15

Ile

<210> 409
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 409

Val Gln Thr Gln Pro Ala Ile Lys Arg Cys Lys Ser Ala Arg Leu Ile
 1 5 10 15

<210> 410
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 410

Ala Arg Ser Gly Lys Lys Gln Lys Arg Lys Leu
 1 5 10

<210> 411
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 411

Ala Arg Ser Gly Lys Lys Gln Lys Lys Arg Lys Leu
 1 5 10

<210> 412
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 412

Ala Arg Ser Gly Lys Lys Gln Lys Lys Glu Asn Ser Phe
 1 5 10

<210> 413
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 413

Ala Arg Ser Gly Lys Lys Gln Lys Glu Asn Ser Phe
 1 5 10

<210> 414
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 414

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

<210> 415

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

<400> 415

Lys Ala Ser Ala Arg Ser Gly Lys Lys Ser Lys Lys Arg Lys Leu
 1 5 10 15

<210> 416
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 416

Lys Ala Ser Ala Arg Ser Gly Lys Lys Ala Lys Lys Glu Asn Ser Phe
 1 5 10 15

<210> 417
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 417

Lys Ala Ser Ala Arg Ser Gly Lys Ala Lys Lys Glu Asn Ser Phe
 1 5 10 15

<210> 418
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 418

His Leu Asn Lys Gly Arg Arg Leu Gly Asp Lys Ile Arg Ala Thr
 1 5 10 15

<210> 419
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 419

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

Gly Asp Lys Ile Arg Ala Thr
 20

<210> 420
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 420

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

Leu Gly Asp Lys Ile Arg Ala Thr
20

<210> 421
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 421

Val Thr Ser Gly Thr Pro Phe Phe Phe Ile
1 5 10

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

<400> 422

Val Thr Ser Gly Thr Pro Phe Phe Ile
1 5

<210> 423
<211> 51
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 423

Val Thr Leu Leu Tyr Val Asn Thr Val Thr Leu Ala Pro Asn Val Asn
1 5 10 15

Met Glu Ser Ser Arg Asn Ala His Ser Pro Ala Thr Pro Ser Ala Lys
20 25 30

Arg Lys Asp Pro Asp Leu Thr Trp Gly Gly Phe Val Phe Phe Cys
35 40 45

Gln Phe His
50

<210> 424
<211> 60
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 424

Lys Cys Arg Cys Lys Pro Asn Phe Phe Val Thr Leu Leu Tyr Val Asn
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Ala Pro Asn Val Asn Met Glu Ser Ser Arg Asn Ala
20 25 30

His Ser Pro Ala Thr Pro Ser Ala Lys Arg Lys Asp Pro Asp Leu Thr
35 40 45

Trp Gly Gly Phe Val Phe Phe Phe Cys Gln Phe His
50 55 60

<210> 425
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 425

Lys Cys Arg Cys Lys Pro Asn Phe Phe Phe Val Thr Leu Leu Tyr Val
 1 5 10 15

Asn Thr Val Thr Leu Ala Pro Asn Val Asn Met Glu Ser Ser Arg Asn
 20 25 30

Ala His Ser Pro Ala Thr Pro Ser Ala Lys Arg Lys Asp Pro Asp Leu
 35 40 45

Thr Trp Gly Gly Phe Val Phe Phe Phe Cys Gln Phe His
 50 55 60

<210> 426
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 426

Lys Cys Arg Cys Lys Pro Asn Phe Phe Leu
 1 5 10

<210> 427
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 427

Lys Cys Arg Cys Lys Pro Asn Phe Leu
 1 5

<210> 428
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 428

Ser Leu Val Arg Leu Ser Ser Cys Val
 1 5

<210> 429
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 429

Leu Val Lys Lys Leu Lys Glu Lys Lys Met Asn Trp Ile Leu
 1 5 10

<210> 430

99

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

<400> 430

Leu Val Lys Lys Leu Lys Glu Lys Lys Lys Met Asn Trp Ile Leu
1 5 10 15

<210> 431
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 431

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

<210> 432
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 432

Leu Val Lys Lys Leu Lys Glu Lys Arg
1 5

<210> 433
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 433

Ala Ala Ile Val Lys Asp Cys Cys Arg
1 5

<210> 434
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 434

Ser Gln Pro Ala Ser Ile Leu Gly Arg Lys Leu
1 5 10

<210> 435
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 435

Ser Gln Pro Ala Ser Ile Leu Gly Lys Arg Lys Leu
1 5 10

<210> 436
<211> 18

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 436

Ser Gln Pro Ala Ser Ile Leu Gly Lys Ala Ala Ile Val Lys Asp Cys
 1 5 10 15

Cys Arg

<210> 437
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 437

Ser Gln Pro Ala Ser Ile Leu Gly Ala Ala Ile Val Lys Asp Cys Cys
 1 5 10 15

Arg

<210> 438
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 438

Lys Ser Leu Val Arg Leu Ser Ser Cys Val Pro Val Ala Leu Met Ser
 1 5 10 15

Ala Met

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

<400> 439

Arg Leu Ser Ser Cys Val Pro Val Ala
 1 5

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

<400> 440

Val Arg Leu Ser Ser Cys Val Pro Val
 1 5

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

<400> 441

Leu Val Arg Leu Ser Ser Cys Val Pro
1 5

<210> 442

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 442

Ser Cys Val Pro Val Ala Leu Met Ser
1 5

<210> 443

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Ser Ser Cys Val Pro Val Ala Leu Met
1 5

<210> 444

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 444

Leu Ser Ser Cys Val Pro Val Ala Leu
1 5

<210> 445

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 445

Val Pro Val Ala Leu Met Ser Ala Met
1 5

<210> 446

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 446

Cys Val Pro Val Ala Leu Met Ser Ala
1 5

<210> 447

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 447

Lys Lys Lys Ser Leu Val Arg Leu Ser
1 5

<210> 448

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 448

Glu Lys Lys Lys Ser Leu Val Arg Leu
1 5

<210> 449

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 449

Lys Glu Lys Lys Lys Ser Leu Val Arg
1 5

<210> 450

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 450

Met Lys Glu Lys Lys Lys Ser Leu Val
1 5

<210> 451

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 451

Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Ser Leu
1 5

<210> 452

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 452

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Ala
1 5

<210> 453

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 453

Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Ala Trp
1 5

<210> 454
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 454

Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Ala
1 5

<210> 455
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 455

Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Ala Trp
1 5

<210> 456
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 456

His Pro Ser Trp Pro Trp Thr Arg Cys Leu Arg Met Arg
1 5 10

<210> 457
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 457

Arg His Pro Ser Trp Pro Trp Thr Arg Cys Leu Arg Met Arg
1 5 10

<210> 458
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 458

Gly Ala Ser Gly Cys Val His Gln Glu Ala Glu Arg Val Ser Gln Ala
1 5 10 15

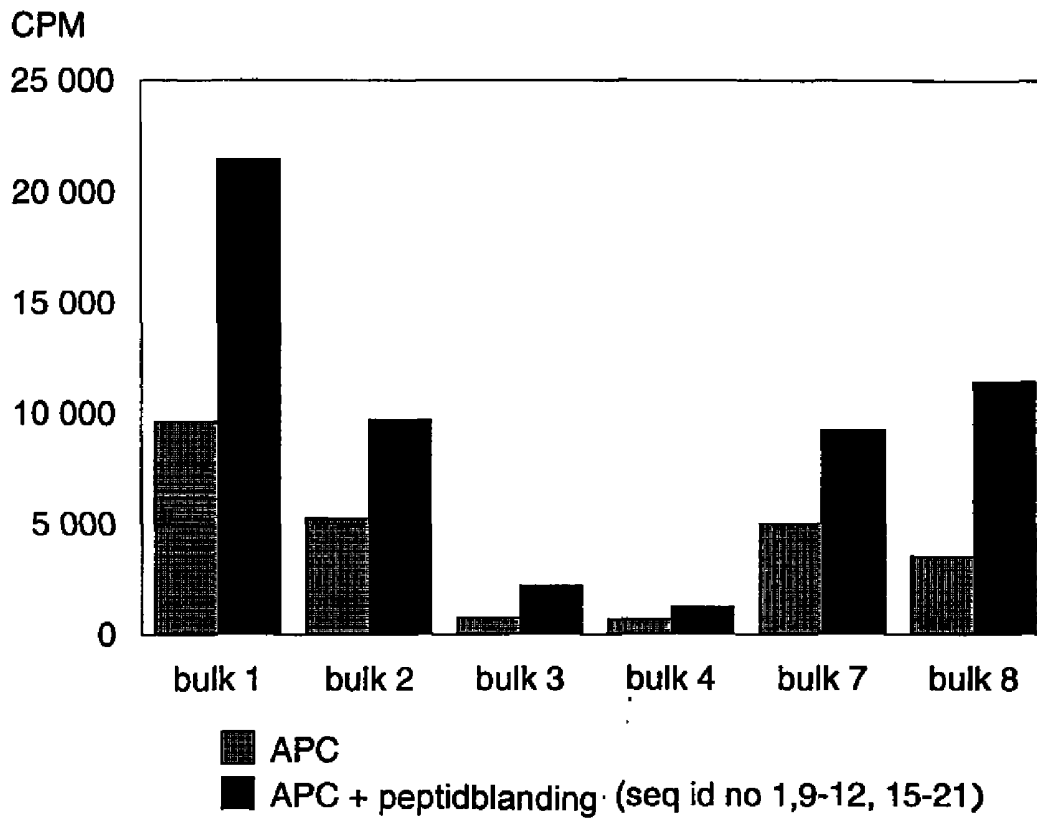
<210> 459
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

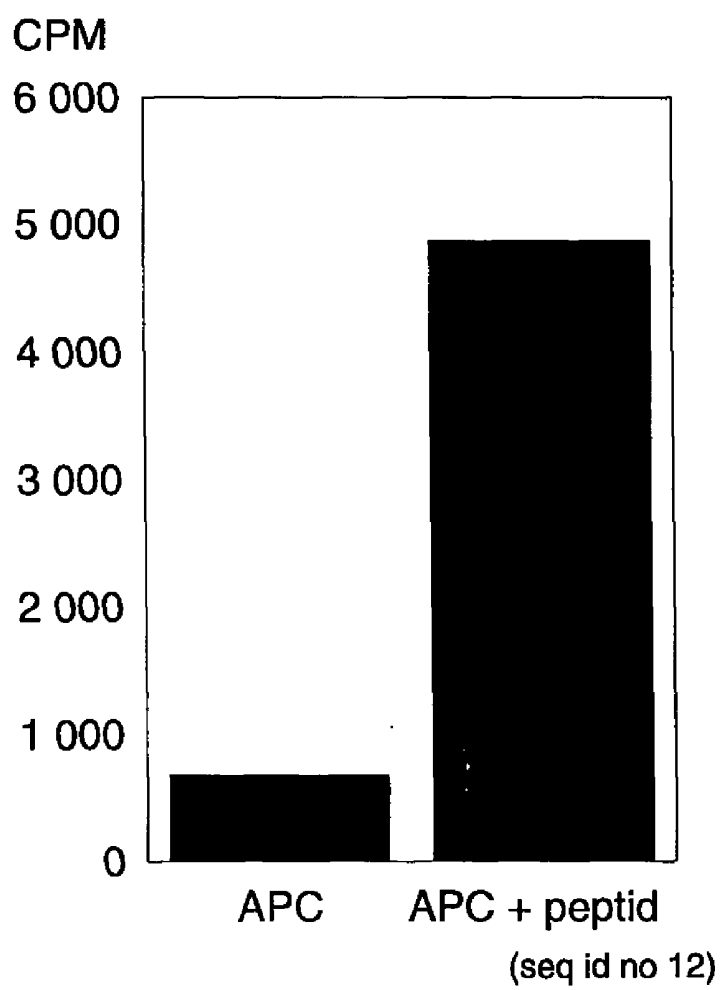
<400> 459

104

Asn Thr Trp Ala Lys Met Phe Phe Met Val Phe Leu Ile Ile Trp Gln
1 5 10 15

Asn Thr Met Phe
 20

**Fig. 1**

**Fig. 2**

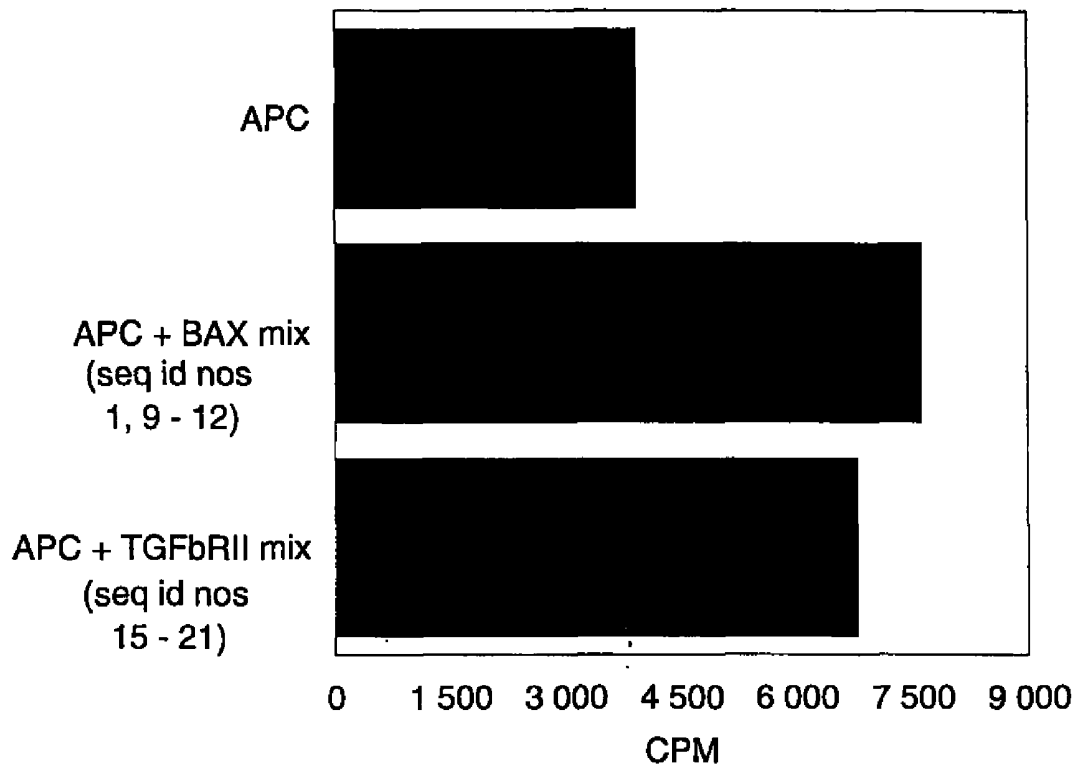


Fig. 3

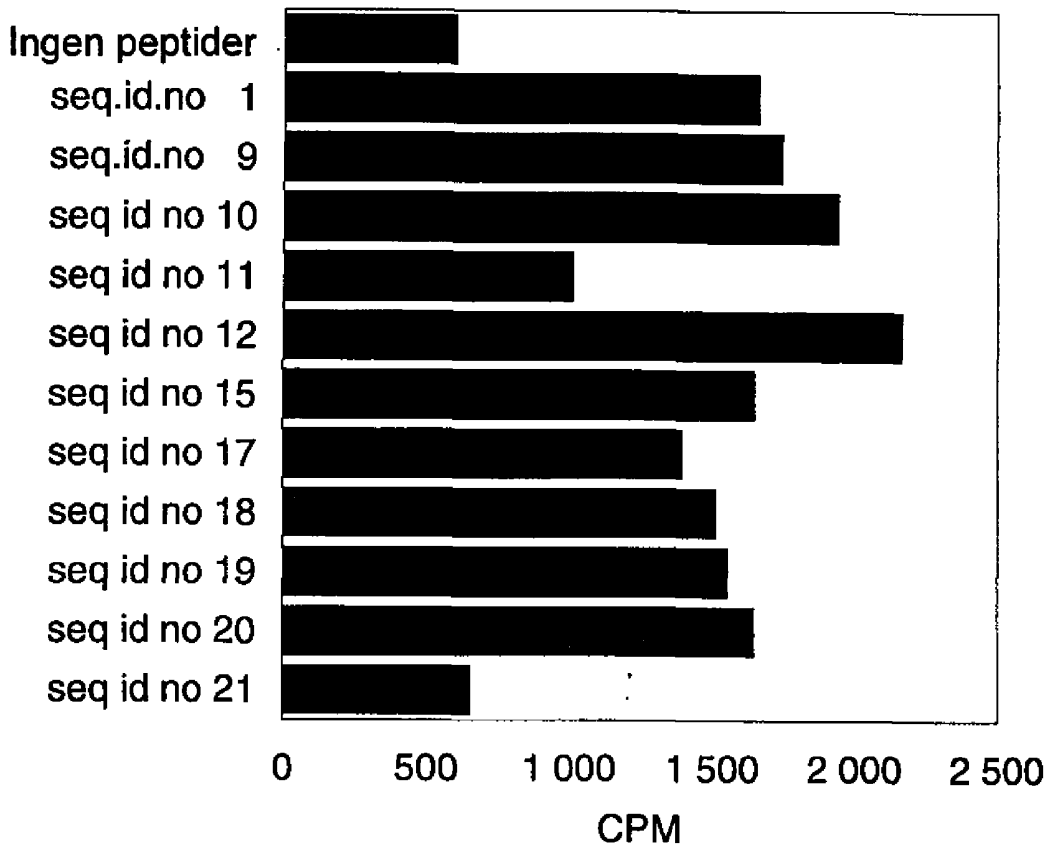


Fig. 4

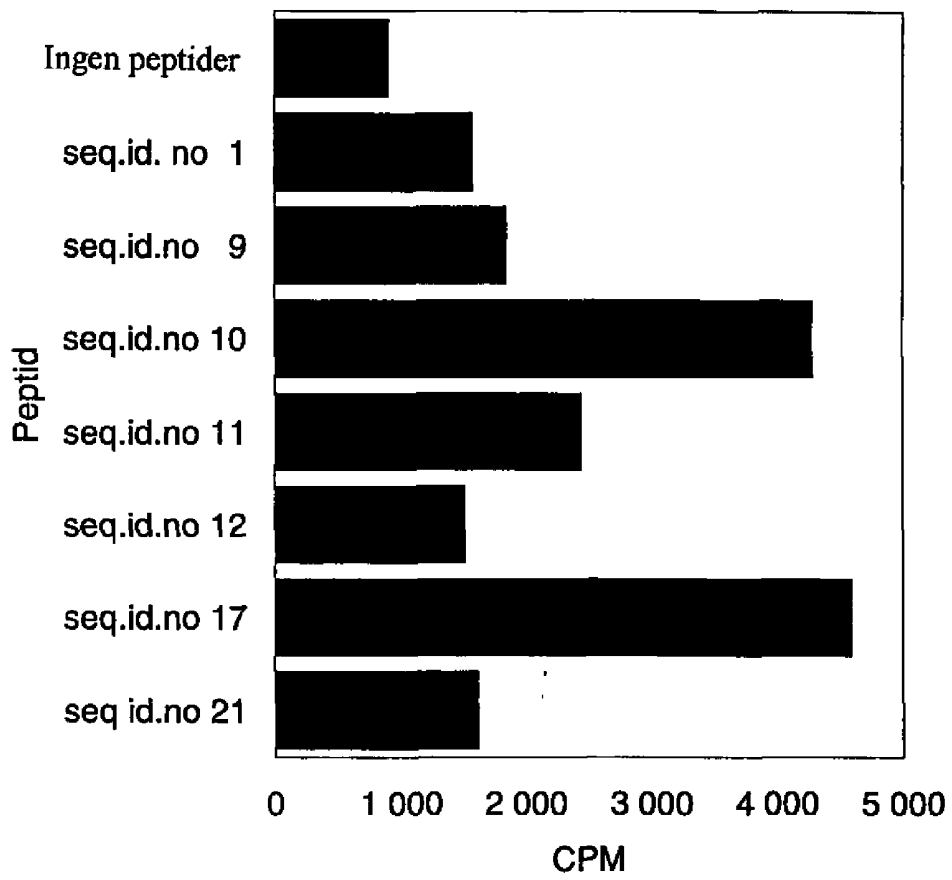


Fig. 5

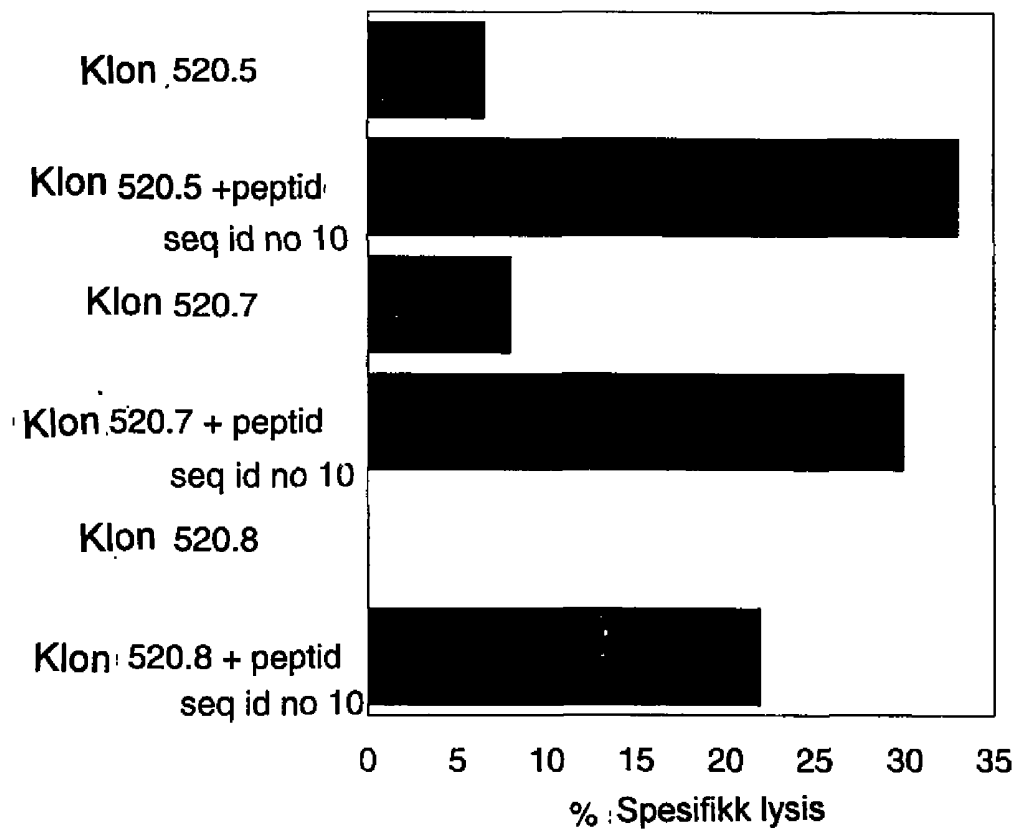
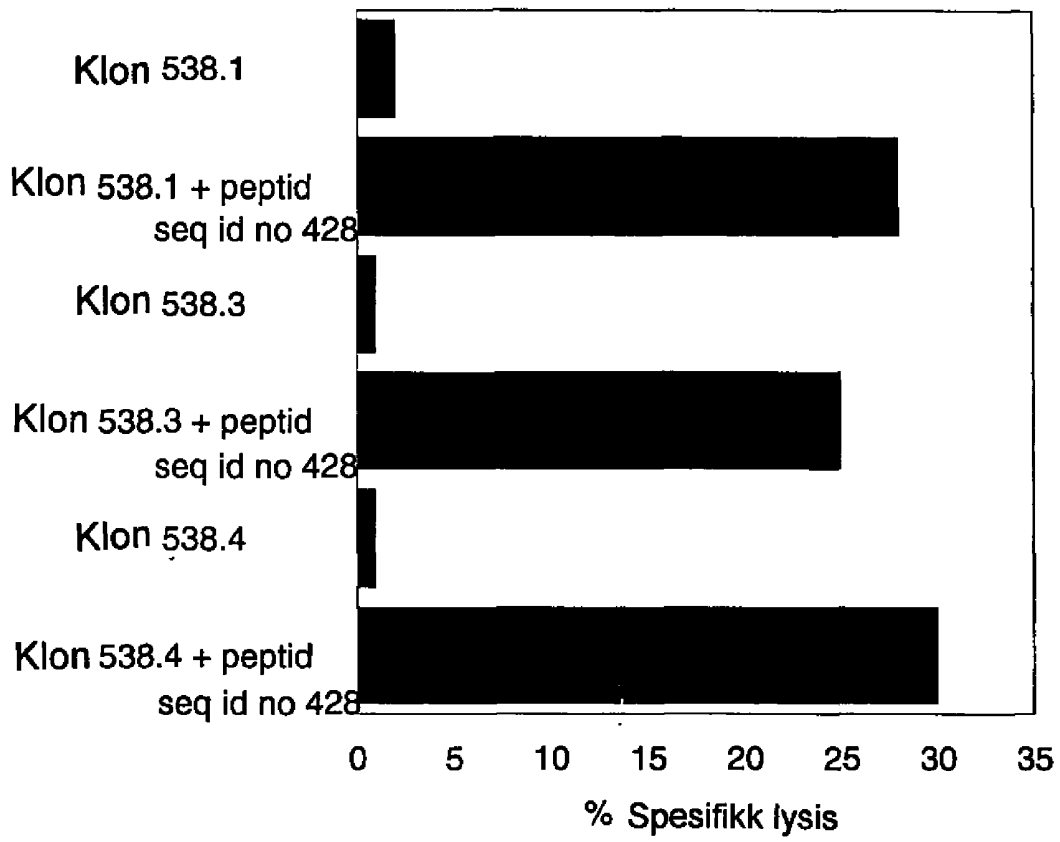


Fig. 6

**Fig. 7**

8/14

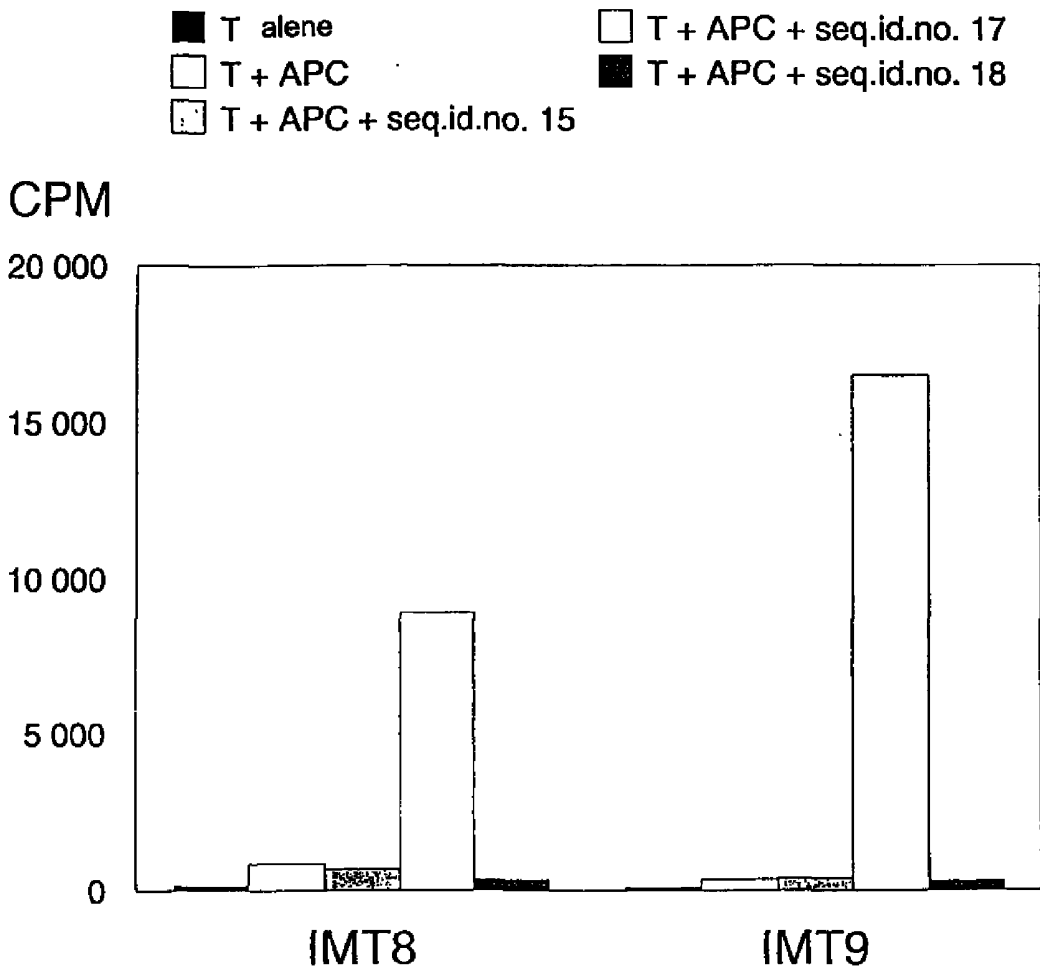


Fig. 8

9/14

- uten peptid
- seq.id.no.17
- seq.id.no. 17 + anti DR
- seq.id.no. 17 + anti-DQ
- seq.id.no. 17 + anti-DP

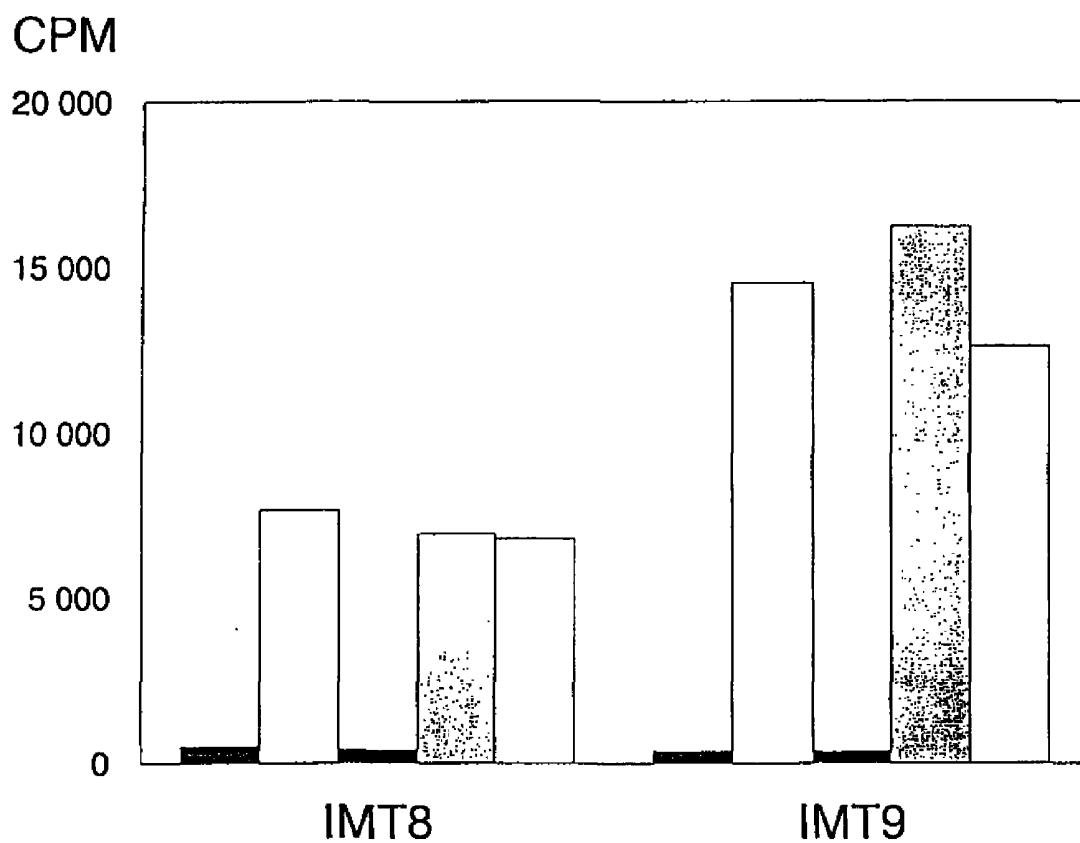
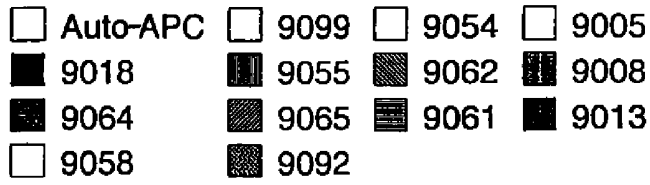


Fig. 9

10/14



CPM

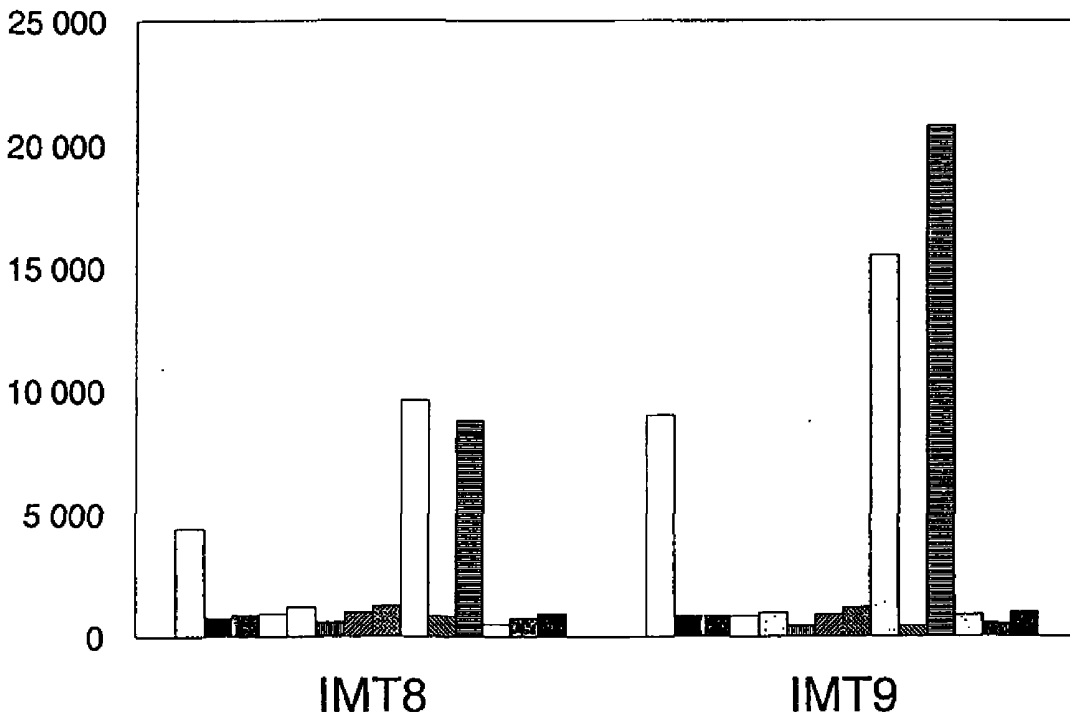
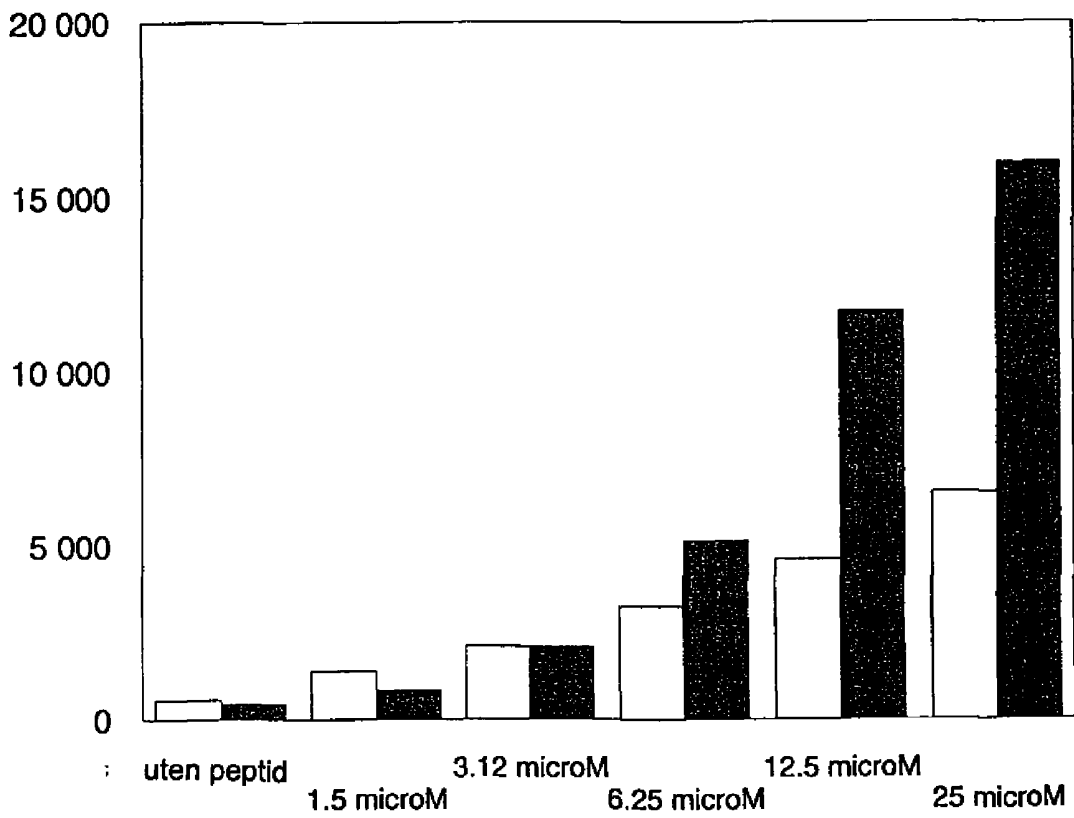


Fig. 10

11/14

□ IMT8
■ IMT9

CPM



seq id no 17

Fig. 11

12/14

- uten peptid
- ▨ seq.id.no. 16
- seq.id.no. 17
- seq.id.no. 21

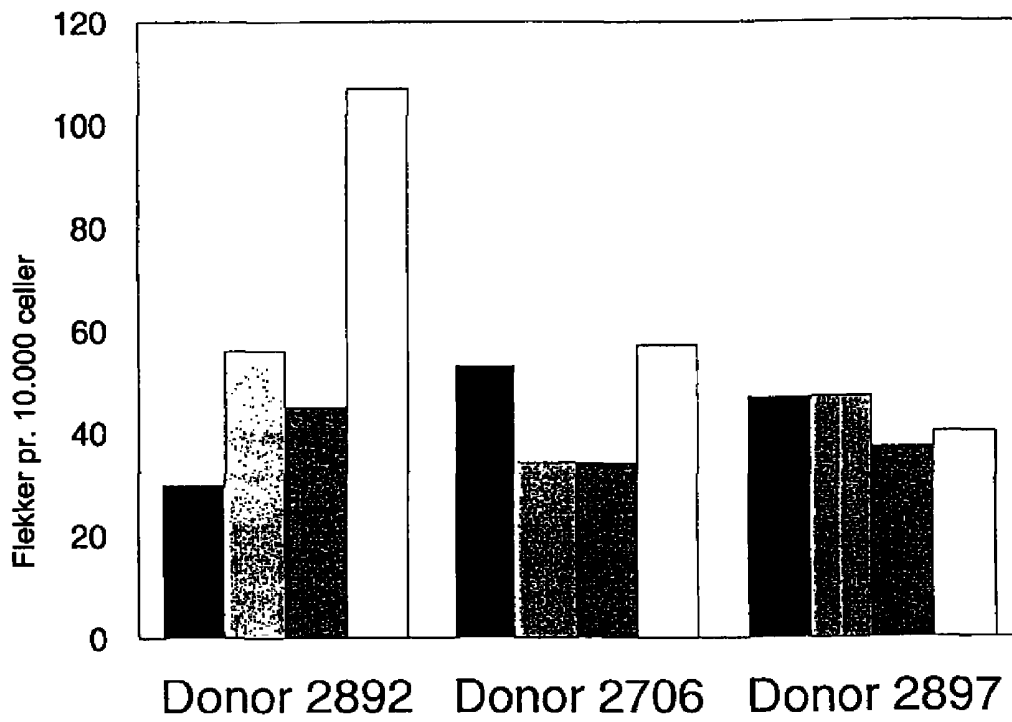


Fig. 12

13/14

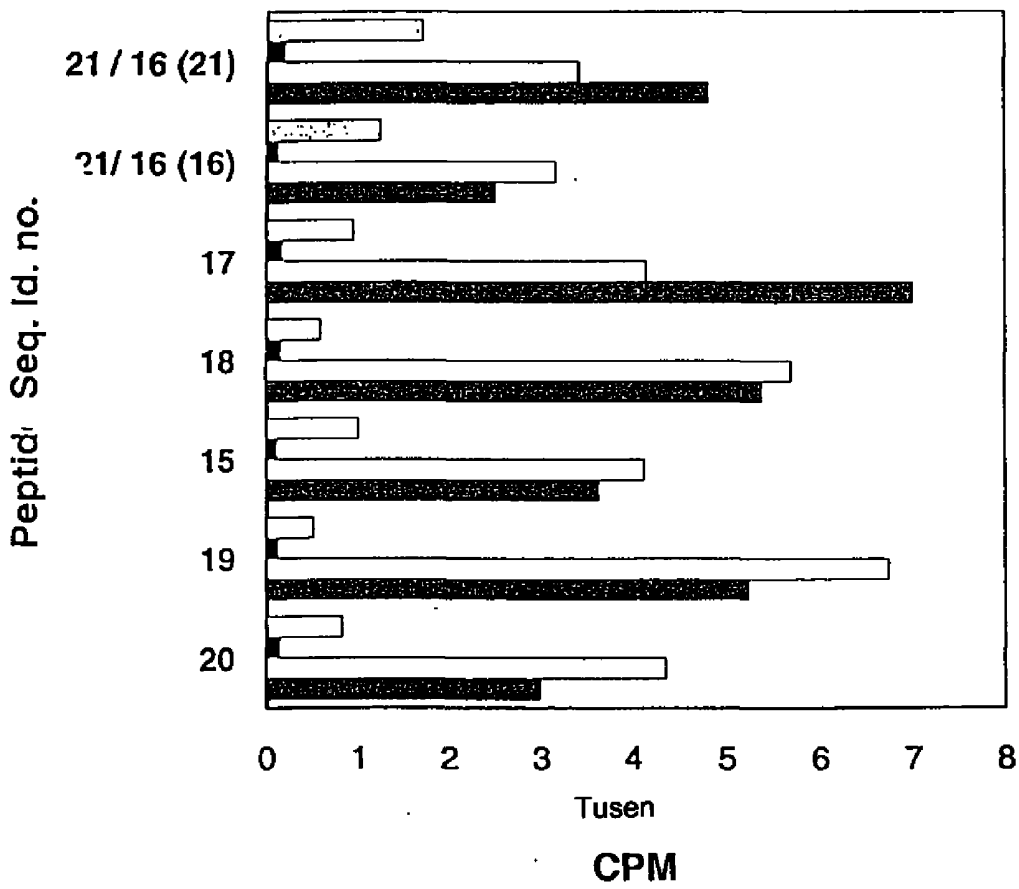
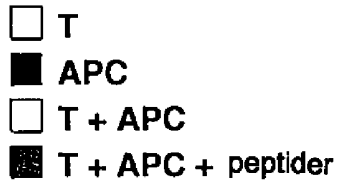


Fig. 13

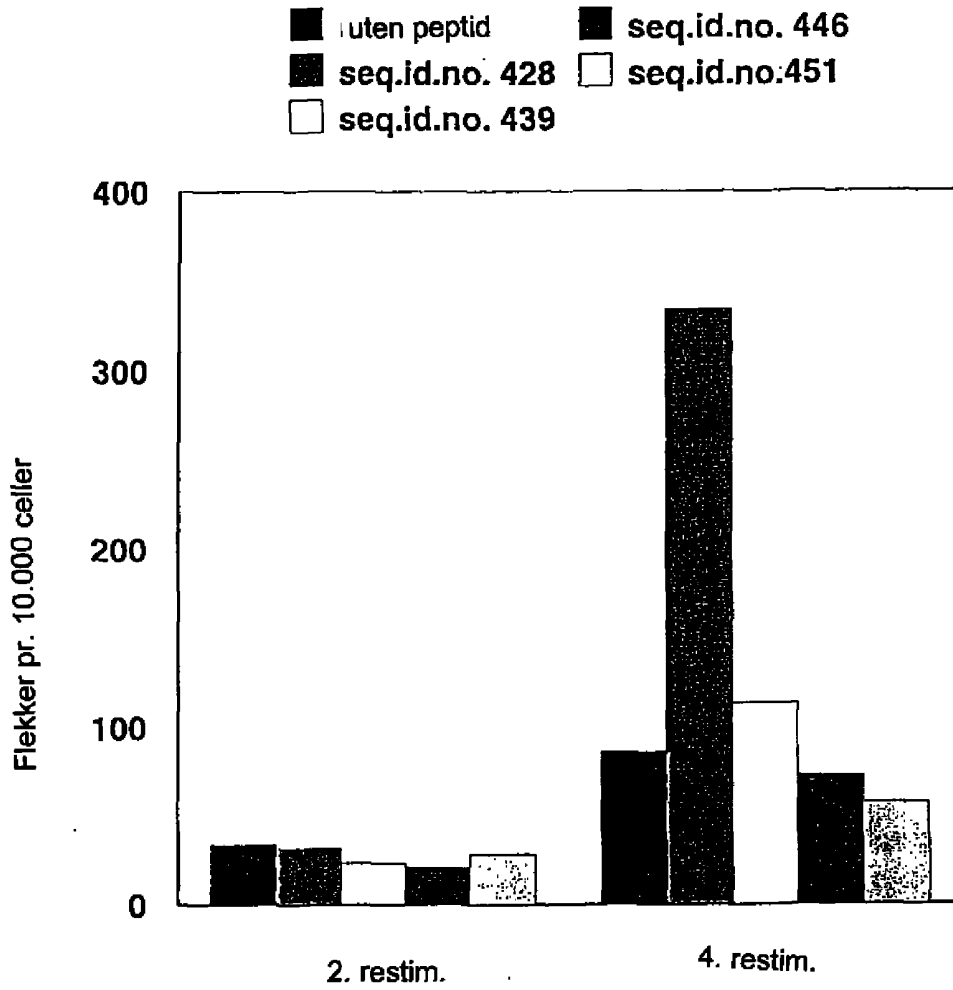


Fig. 14