



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0075483
(43) 공개일자 2010년07월02일

(51) Int. Cl.

A61K 38/10 (2006.01) A61K 38/08 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7007557

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년09월19일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년04월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/010883

(87) 국제공개번호 WO 2009/038756

국제공개일자 2009년03월26일

(30) 우선권주장

60/973,993 2007년09월20일 미국(US)

(71) 출원인

더 제이. 데이비드 글래드스톤 인스티튜트

미국 캘리포니아 94158 샌프란시스코 오웬스 스트리트 1650

더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아

미국 캘리포니아주 94607-5200 오크랜드 플로어 12 프랭클린 스트리트 1111

(뒷면에 계속)

(72) 발명자

닉슨, 더글라스

미국 캘리포니아 94114 샌프란시스코 #비 16 스트리트 3759

개리슨, 케이스

미국 캘리포니아 94502 알라메다 하버 로드 206

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

박중혁, 김정옥, 정삼영, 송봉식

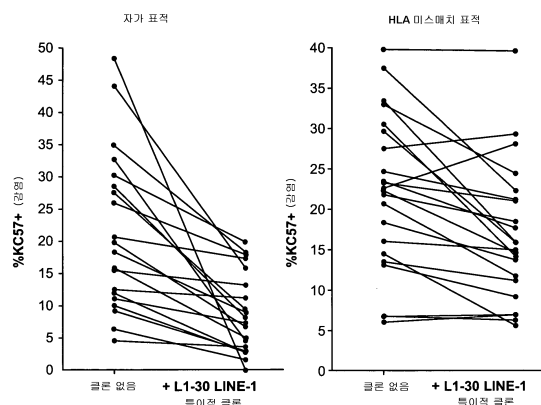
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 장산재 핵 요소 폴리펩티드 조성물 및 그것의 사용방법

(57) 요약

본 발명은 LINE 폴리펩티드, 및 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함하는 면역원 조성물을 포함한 조성물을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 제조합 핵산을 제공한다. 본 발명의 조성물은 LINE 펩티드에 대한 T-세포 면역반응을 자극하는데 유용하다. 본 발명은 또한 개체에서 레트로바이러스- 또는 렌티바이러스-감염된 세포에 대한 면역반응을 자극하는 방법을 제공한다. 본 발명은 추가로 LINE 폴리펩티드가 잘못 발현되는 조직과 관련된 암을 치료하는 방법을 제공한다. 또한 본 발명은 LINE 폴리펩티드에 대한 면역반응을 감소시키는 것을 포함하여 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도19



(71) 출원인

오스트로프스키, 마리오

캐나다 온타리오 엠5에이 2에이치8 토론토 스포루
스 스트리트 1-41

존스, 알. 브레들리

캐나다 온타리오 엠5에스 1에이8 토론토 킹스 칼리
지 서클 1 메디컬 사이언시즈 빌딩

(72) 발명자

마이클존, 던컨

미국 뉴햄프셔 03784 웨스트 레바논 헤드록 레인 4

오스트로프스키, 마리오

캐나다 온타리오 엠5에스 1에이8 토론토 킹즈 칼리
지 서클 1 메디컬 사이언시즈 빌딩

존스, 알. 브레들리

캐나다 온타리오 엠5에스 1에이8 토론토 킹즈 칼리
지 서클 1 메디컬 사이언시즈 빌딩

아그라왈, 아시시

미국 캘리포니아 94539 프레몬트 바인힐 서클 1681

헥트, 프레데릭 엠.

미국 캘리포니아 94110 샌프란시스코 워드 84 빌딩
80 포트레로 애비뉴 995

특허청구의 범위

청구항 1

분리된 장산재 핵 요소 (LINE) 폴리펩티드와 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 면역원 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:1 내지 22 중 어느 하나에 대해 최소한 약 75%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:1 내지 22 중 어느 하나에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 비경구 투여를 위해 제형되는 것을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 점막 조직에 투여하기 위해 제형되는 것을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 보조제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 보조제는 수산화 알루미늄, MF59, 또는 모노포스포릴 지질A를 포함하는 것을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 8

장산재 핵 요소 (LINE) 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 면역원 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 상기 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:1 내지 22 중 어느 하나에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 10

제 8항에 있어서, 상기 조성물은 비경구 투여를 위해 제형되는 것을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 11

제 8항에 있어서, 상기 조성물은 점막 조직에 투여하기 위해 제형되는 것을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 12

제 8항에 있어서, 상기 핵산은 재조합 벡터인 것을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 재조합 벡터는 재조합 바이러스 벡터인 것을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 14

합성 장산재 핵 요소 (LINE) 폴리펩티드.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 합성 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:1 내지 22 중 어느 하나에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 75%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 합성 LINE 폴리펩티드.

청구항 16

제 14항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 다량체화되는 것을 특징으로 하는 합성 LINE 폴리펩티드.

청구항 17

제 14항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 담체에 연결되는 것을 특징으로 하는 합성 LINE 폴리펩티드.

청구항 18

제 14항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 6 내지 약 200 아미노산의 길이를 가지는 것을 특징으로 하는 합성 LINE 폴리펩티드.

청구항 19

제 14항의 장산재 핵 요소 (LINE) 폴리펩티드를 포함하는 조성물.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 조성물은 면역원 조성물이고, 상기 조성물은 보조제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21

제 19항에 있어서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 22

제 14항의 합성 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산.

청구항 23

제 22항의 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 24

병원성 바이러스로 감염되었거나 감염될 위험이 있는 숙주 세포에 대한 개체에서의 T 림프구 반응을 유도하는 방법에 있어서, 상기 방법은 제 1항, 8항, 19항 및 23항 중 어느 한 항의 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 T 림프구 반응 유도 방법.

청구항 25

제 24항에 있어서, 상기 T 림프구 반응은 $CD8^+$ T 세포 반응 또는 $CD4^+$ T 세포 반응을 포함하는 것을 특징으로 하는 T 림프구 반응 유도 방법.

청구항 26

제 24항에 있어서, 상기 T 림프구 반응은 점막 T 림프구 반응을 포함하는 것을 특징으로 하는 T 림프구 반응 유도 방법.

청구항 27

제 24항에 있어서, 상기 병원성 바이러스는 사람 면역결핍 바이러스인 것을 특징으로 하는 T 림프구 반응 유도

방법.

청구항 28

제 24항에 있어서, 상기 개체는 병원성 바이러스에 감염되어 있지 않은 것을 특징으로 하는 T 림프구 반응 유도 방법.

청구항 29

제24항에 있어서, 상기 개체는 병원성 바이러스에 감염되어 있는 것을 특징으로 하는 T 림프구 반응 유도 방법.

청구항 30

LINE이 발현되거나 암세포 표면에 LINE 에피토프를 나타내는 암세포에 대한 개체에서의 T 림프구 반응을 유도하는 방법에 있어서, 상기 방법은 제 1항, 8항, 19항 및 23항 중 어느 한 항의 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 T 림프구 반응 유도 방법.

청구항 31

장산재 핵 요소 (LINE) 폴리펩티드에 특이적인 $CD8^+$ T 세포의 집단을 생성하는 방법에 있어서, 상기 방법은 자극되지 않은 $CD8^+$ T 세포의 집단을 시험관 내에서 항원-제공 플랫폼과 관련된 분리된 LINE 폴리펩티드와 접촉시키는 단계를 포함하며, 이때 상기 접촉으로 LINE 펩티드-특이적 $CD8^+$ T 세포 집단이 생성되는 것을 특징으로 하는 LINE 폴리펩티드에 특이적인 $CD8^+$ T 세포의 집단을 생성하는 방법.

청구항 32

개체에서 레트로바이러스 감염의 치료 방법에 있어서, 상기 방법은 제 1항, 8항, 19항 및 23항 중 어느 한 항의 조성물의 효과적인 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 레트로바이러스 감염의 치료 방법.

청구항 33

제 32항에 있어서, 상기 투여는 개체의 바이러스 부하를 최소한 약 10% 감소시키기에 효과적인 것을 특징으로 하는 레트로바이러스 감염의 치료 방법.

청구항 34

제 32항에 있어서, 상기 레트로바이러스는 사람 면역결핍 바이러스 (HIV)인 것을 특징으로 하는 레트로바이러스 감염의 치료 방법.

청구항 35

제 34항에 있어서, 상기 방법은 개체에게 효과적인 양의 하나 또는 그 이상의 뉴클레오티드 유사체 역전사효소 억제제, 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 유사체 역전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 통합효소 억제제, 및 HIV 유입/융합 억제제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 레트로바이러스 감염의 치료 방법.

청구항 36

개체에서 암을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은 개체에 효과적인 양의 제 1항, 8항, 19항, 및 23항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 이때 상기 암은 장산재 핵 요소 (LINE) 폴리펩티드를 비정상적인 수준으로 발현하는 암세포를 포함하는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

청구항 37

제 36항에 있어서, 상기 암은 흑색종, 난소암, 유방암, 또는 고환암인 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

청구항 38

개체의 자가면역 장애를 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은 개체에게 효과적인 양의 제 19항의 조성물을 투

여하는 것으로 이루어지는 자가면역 장애 치료 방법.

청구항 39

레트로바이러스 감염에 대한 치료에 대한 환자의 반응을 모니터하는 방법에 있어서, 상기 방법은

a) 백혈구 (WBC)를 시험관 내에서 합성 장산재 핵 요소 (LINE) 폴리펩티드와 접촉시키는 단계로서, 이때 WBC는 치료가 시작된 후 첫 번째 시간 지점에서 환자로부터 얻어지는 것인 단계; 및

b) LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 WBC에 의해 분비된 사이토킨을 검출하는 단계를 포함하며,

이때, LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 대조 WBC에 의해 생성된 사이토킨 수준과 비교하여, LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 WBC에 의해 생성된 사이토킨의 감소는, 치료가 레트로바이러스 감염을 치료하는 데 효과적이라는 것을 가리키고,

상기 대조 WBC는 치료를 시작하기 전에, 또는 치료 중의 상기 첫 번째 시간 지점보다 앞선 시간 지점에서 환자로부터 얻어지는 것인 모니터링 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2007년 9월 20일에 출원된 미국 임시 특허 출원 제 60/973,993호의 이득을 주장한다.

[0002] 본 발명은 미국 국립보건원이 주는 연방 보조비 제 AI68498 및 AI41531 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대해 특정 권리를 가지고 있다.

배경기술

[0003] 역 인자(retroelement)는 최소한 세 가지 부류: 외인성 레트로바이러스, 긴 말단 반복부(LTR)를 함유한 레트로트랜스포손(retrotransposon), 및 LTR이 없는 레트로트랜스포손으로 나누어질 수 있다. 비-LTR 레트로트랜스포손은 장산재 핵 요소 (Long Interspersed Nuclear Element: LINE)와 단산재 핵 요소(Short Interspersed Nuclear Element: SINE)로 한층 더 세분화될 수 있다. LINE-1 ("L1")은 모든 포유류 게놈에서 발견되는 비-LTR 레트로트랜스포손이고 가장 흔한 사람 LINE이다. 사람 게놈에는 대략 500,000개의 LINE-1 요소가 있는데, 총 서열의 대략 17%를 차지한다. 총 LINE-1 게놈집단 중에는 거의 100개의 전체 길이 요소가 존재하고, 나머지는 다양한 크기로 절단된다. LINE-1은 전사되어 약 6kb mRNA로 전사되는데, 그것은 두 개의 단백질, 즉 ORF1p(또는 p40)와 ORF2p(또는 p150)를 암호화한다. ORF1p는 핵산 샤프롱 활성을 가지는 RNA 결합 단백질을 암호화하고, ORF2p는 레트로트랜스포손에 필요한 효소들, 엔도뉴클레아제와 역전사효소를 암호화한다. LINE-1 레트로전위는 표적-준비된 역전사효소 (TPRT) 메커니즘에 의해 일어나는데, 이때 역전사는 통합과 함께 일어난다.

[0004] 문헌

[0005] Bogerd et al. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 103(23):8780-5; Hohjoh et al. (1997) *EMBO J.* 16 (19):6034-6043; Boissinot et al (2000) *Mol. Biol. Evol.* 18(12):2186-2194; Ergun et al. (2004) *J. Biol. Chem.* 279 (26):27753-27763; 미국 특허 제 5,280,108호.

발명의 내용

[0006] **발명의 개요**

[0007] 본 발명은 LINE 폴리펩티드, 및 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함하는, 면역 조성물을 포함한 조성물을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 재조합 핵산을 제공한다. 본 발명의 조성물은 LINE 펩티드에 대한 T-세포 면역반응을 자극하는데 유용하고, 그로써 바이러스-감염 세포상에 존재하는 LINE 펩티드는 LINE-특이적 T 세포에 의해 인식된다. 본 발명은 또한 레트로바이러스- 또는 렌티바이러스-감염 세포에 대해 개체에서 면역반응을 자극하는 방법을 제공한다. 본 발명은 나아가 LINE 폴리펩티드가 잘못 발현된 조직과 관련된 암을 치료하는 방법을 제공한다. 또한 본 발명에는 LINE 폴리펩티드에 대한 면역반응을 감소시키는 것을 포함하는, 장애의 치료방법이 제공된다.

[0008] **발명의 특징**

[0009] 본 발명은 LINE 폴리펩티드를 포함하는 면역원 조성물을 제공한다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리펩티드와 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:1 내지 22 중 어느 하나에 대해 최소한 약 75%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:1 내지 101 중 어느 하나에 표시된 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 면역원 조성물은 이글데면 비경구 투여 혹은 점막 조직에의 투여를 포함한 다양한 방식으로 제형될 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 추가로 보조제를 포함한다. 어떤 구체예에서, 보조제는 수산화 알루미늄, MF59, 또는 모노포스포릴 지질A이다.

[0010] 본 발명은 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 면역원 조성물을 제공한다. 암호화된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:1 내지 22 중 어느 하나에 대해 최소한 약 75%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 비경구 투여 또는 점막 조직에의 투여를 위해 제형된다. LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산은 어떤 구체예에서는 재조합 벡터, 예컨대 바이러스 벡터일 것이다.

[0011] 병원성 바이러스에 감염된 또는 감염될 위험이 있는 숙주 세포에 대한 개체에서의 T 림프구 반응을 유도하는 방법이 또한 제공되는데, 그 방법은 본 발명의 LINE 폴리펩티드와 약제학적으로 허용되는 담체 또는 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 면역원 조성물을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, T 림프구 반응은 CD8⁺ T 세포 반응 또는 CD4⁺ T 세포 반응을 포함한다. 추가의 구체예에서, T 림프구 반응은 점막의 T 림프구 반응을 포함한다. 본 발명의 방법을 사용하는 치료에 적당한 개체는, 예컨대 사람 레트로바이러스, 예를 들면 사람 면역결핍 바이러스와 같은 병원성 바이러스에 감염된, 또는 감염될 위험이 있는 개체를 포함한다.

[0012] 병원성 바이러스로 감염되었거나 감염 위험이 있는 개체에서 T 림프구 반응을 유도하기 위한 본 발명의 방법은 병원성 바이러스로 감염된 적이 없는 개체를 대상으로 수행될 수 있다. 그런 구체예에서 본 발명의 방법은 LINE 폴리펩티드 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 면역원 조성물을 병원성 바이러스로 감염된 적이 없는 개체에 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서 본 발명의 방법은 병원성 바이러스로 감염된 개체에서 T 림프구 반응을 유도한다.

[0013] 또한 본 발명에는 개체에서 암세포에 대한 T 림프구 반응을 유도하는 방법이 제공되는데, 그 방법에서 암세포는 LINE 발현을 나타내며 그것의 표면에 LINE 에피토프를 나타내고, 그 방법은 일반적으로 본 발명의 LINE 폴리펩티드와 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물을 개체에 투여하는 것, 또는 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 본 발명의 면역원 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0014] 또한 본 발명에는 LINE 폴리펩티드에 특이적인 CD8⁺ T 세포의 집단을 생성하는 방법이 제공되는데, 그 방법은 일반적으로 시험관 내에서 자극되지 않은 CD8⁺ T 세포의 집단을 항원-제공 플랫폼과 관련된 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드와 접촉시키는 것을 포함하며, 그때 그러한 접촉으로 LINE 펩티드-특이적 CD8⁺ T 세포의 집단이 생성된다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1a 및 1b는 HIV-1-감염된 일차 CD4⁺ T 세포에서 L1-P150의 발현을 도시한다.
 도 2는 HIV-1-감염된 개체의 말초혈에서, 그러나 감염되지 않은 개체에서의 L1에 대한 면역반응을 도시한다.
 도 3a 내지 3e는 L1-특이적 CD8⁺ T 세포에 의한 HIV-1-감염된 세포의 특이적 인식을 도시한다.
 도 4a 및 4b는 HIV-1-감염 세포의 제거 및 L1-특이적 CD8⁺ T 세포 클론에 의한 바이러스 생성의 억제를 도시한다.
 도 5a 내지 5e는 다양한 HIV-1 패널 및 HIV-2를 사용한 L1-특이적 T 세포 클론 인식 분석을 도시한다 (실험 "T01").

- 도 6a 내지 6d는 L1-특이적 T 세포 클론 다양성 HIV-1 패널 인식 분석 "SF1"을 도시한다.
- 도 7은 L1-특이적 T 세포 클론 다양성 HIV-1 패널 인식 분석 "T02"를 도시한다.
- 도 8은 다양한 HIV-1 분리물로 감염된 자가세포에 대한 클론L1-30의 반응성 정도와 감염 수준의 상관관계를 도시한다.
- 도 9는 항-HLA-A,B,C 항체와의 사전-인큐베이션에 의한 감염된 세포 인식의 차단을 도시한다.
- 도 10은 HIV-1 단백질에 대한 LINE 아미노산 서열의 BLAST 연구를 사용하여 확인된 후보 LINE 폴리펩티드를 제공하는 표이다.
- 도 11은 본 발명의 LINE 폴리펩티드와 HIV-1 단백질에 대한 LINE 아미노산 서열의 BLAST 연구로부터 알게 된 HIV 단백질 서열 사이의 예시적인 서열 배열을 제공하는 표이다.
- 도 12는 컴퓨터 가상실험에 의한 (in silico) 에피토프 예측을 사용하여 확인된 LINE-1 펩티드를 제공하는 표이다.
- 도 13은 분리된 LINE 폴리펩티드 LiD9R, LiE13E, LiK10I, Li19C, Lim12T, LiN13V 및 LiQ9E에 대한 ELISPOT 분석 결과를 제공하는 표이다.
- 도 14는 분리된 LINE 폴리펩티드 LiIV9, LiKI9, LiRV9, LiTV9에 대한 ELISPOT 분석 결과를 제공하는 표이다.
- 도 15는 도 2에서 참조된 펩티드의 펩티드 서열 및 특징을 제공하는 표이다.
- 도 16은 HIV-1-감염된 대상에 관련된 정보를 제공하는 표이다.
- 도 17은 HIV-1-감염된 대상에 관련된 정보를 제공하는 표이다.
- 도 18은 바이러스 분리물에 관련된 정보를 제공하는 표이다.
- 도 19는 다양한 HIV-1 패널을 사용한 LINE-1(L1)-특이적 T 세포 클론 박멸 분석의 결과를 도시한다.
- 도 20은 15-량체 LINE 폴리펩티드의 아미노산 서열을 도시한다.
- 도 21a 내지 21c는 15-량체 LINE 폴리펩티드의 아미노산 서열을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 정의
- [0017] 본원에서 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 개체로부터 얻어진 다양한 샘플 유형을 포함하고, 진단 또는 모니터링 분석법에 사용될 수 있다. 용어 "생물학적 샘플"은 혈액과 기타 생물학적 기원의 액체 샘플, 고체 조직 샘플, 예컨대 생검 시편 또는 조직 배양물 또는 그것으로부터 유도된 세포 및 그것의 자손세포를 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은 또한 그것을 입수한 후 어떤 방식으로든지, 예를 들면 시약을 사용한 처리에 의해 조작된; 세척된; 또는 특정 세포 집단, 예컨대 CD4⁺ T 림프구, CD8⁺ T 림프구, 아교세포(glial cell), 대식세포, 종양세포, 말초혈 단핵세포 (PBMC) 등에 대해 풍부화된 샘플을 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은 임상 샘플을 포함하며, 또한 배양중의 세포, 세포 상층액, 조직 샘플, 기관, 골수, 혈액, 혈장, 혈청, 너척수액, 등을 포함한다.
- [0018] 용어 "레트로바이러스"는 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 단일-가닥의 포지티브 센스이며, 껍질이 있는 RNA 바이러스, 즉 예컨대 감마레트로바이러스 속 (예컨대 쥐과의 유선 종양 바이러스); 엡실론레트로바이러스 속; 알파레트로바이러스 속 (예컨대 조류의 백혈병 바이러스); 베타레트로바이러스 속; 델타레트로바이러스 속 (예컨대 소과의 백혈병 바이러스; 사람 T-림프구성 바이러스 (HTLV)); 렌티바이러스 속; 및 스푸마바이러스 속을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "렌티바이러스"는 레트로비리다에 과의 바이러스 속을 말하며, 사람 면역결핍 바이러스-1 (HIV-1); 사람 면역결핍 바이러스-2 (HIV-2); 유인원 면역결핍 바이러스 (SIV); 및 고양잇과의 면역결핍 바이러스 (FIV)를 포함한다.
- [0019] 본원에서 사용되는 용어 "유전자 전달 비히클"은 전달할 수 있는 구성물로, 어떤 구체예에서는 숙주 세포의 관심의 하나 또는 그 이상의 유전자(들) 또는 뉴클레오티드 서열(들)을 전달할 수 있는 구성물을 말한다. 그런 비히클의 대표적인 예를 들면 바이러스 벡터, 핵산 발현 벡터, 벗은(naked) DNA, 및 특정 진핵세포 (예컨대 생식자 세포)가 있다.

- [0020] 본원에서 사용되는 "작동가능하게 연결된"은 그렇게 설명된 성분들이 그것들의 통상적인 기능을 수행할 수 있도록 설정되는 요소들의 배열을 말한다. 그러므로 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 조절 요소는 코딩 서열의 발현을 이룰 수 있다. 조절 요소는 그것이 그것의 발현을 지시하는 기능을 할 수 있는 한 코딩 서열과 반드시 인접할 필요는 없다. 그러므로 예를 들어 전사는 되었지만 아직 번역되지 않은 중간 서열은 프로모터 서열과 코딩 서열 사이에 존재할 수 있고, 그때 프로모터 서열은 여전히 코딩 서열에 "작동가능하게 연결된" 것으로 간주될 수 있다.
- [0021] 용어 "폴리펩티드," "펩티드," 및 "단백질"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 어떠한 길이든지 아미노산의 중합체 형태를 나타내며, 코딩되거나 코딩되지 않은 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형되거나 유도된 아미노산, 및 및 변형된 펩티드 골격을 가지는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 이 용어는 융합 단백질도 포함하는데, 이를테면, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 이중성 아미노산 서열을 포함한 융합 단백질, 이중성 및 동중성 리더 서열을 가지는 융합물, N-말단 메티오닌 잔기가 있거나 없는 융합물; 번역학적으로 태그가 부착된 단백질 등을 포함한다. NH₂는 폴리펩티드의 아미노 말단에 있는 유리 아미노기를 나타낸다. COOH는 폴리펩티드의 카르복실 말단에 있는 유리 카르복실기를 나타낸다. 표준 폴리펩티드 명명법과 일치하기 위해 *J. Biol. Chem.*, 243(1969), 3552-59의 내용이 사용된다.
- [0022] 본원에서 사용되는 용어 "분리된"은 폴리뉴클레오티드, 폴리펩티드, 또는 세포가 자연스럽게 발생하는 그런 환경과는 상이한 환경 속에 있는 폴리뉴클레오티드, 폴리펩티드, 또는 세포를 설명하는 것이다. 분리된 유전적으로 변형된 숙주 세포는 유전적으로 변형된 숙주 세포의 혼합된 집단으로 존재할 수 있다. 분리된 폴리펩티드는 어떤 구체예에서는 합성될 수 있다. "합성 폴리펩티드"는 아미노산으로부터 조립되며, 시험관 내에서 화학적으로 합성, 예컨대 당해 기술분야에 숙련된 사람들에게 알려져 있는 과정을 사용하여 세포-유리 화학적 합성될 수 있다. 분리된 폴리펩티드는 어떤 구체예에서는 정제될 것이다.
- [0023] "정제된"이란 본질적으로 그것에 수반되는 성분들로부터 분리된 관심의 화합물 (예컨대 폴리펩티드)을 의미한다. "정제된"은 또한 제조과정 중에 (예컨대 화학적 합성 중에) 그것에 수반될 수 있는 성분들로부터 분리된 관심의 화합물 (예컨대 폴리펩티드)을 언급하기 위해 사용될 수 있다. 어떤 구체예에서, 화합물 (예컨대 폴리펩티드)은 자연적으로 결합된 또는 제조 중에 결합된 유기 분자들로부터 최소한 50 내지 60 중량% 분리될 때 실질적으로 순수하다. 어떤 구체예에서, 제제는 관심의 화합물의 최소한 75 중량%, 최소한 90 중량%, 최소한 95 중량%, 또는 최소한 99 중량%이다. 그러므로 예를 들어 "정제된" 본 발명의 폴리펩티드는 그 폴리펩티드가 조성물의 최소한 75 중량%, 최소한 90 중량%, 최소한 95 중량%, 또는 최소한 99 중량%의 양으로 존재하는 조성물 중에 존재한다. 실질적으로 순수한 화합물은 예를 들면 천연 공급원 (예컨대 박테리아)으로부터의 추출에 의해, 화합물의 화학적 합성에 의해, 또는 정제와 화학적 변형의 조합에 의해 얻어질 수 있다. 실질적으로 순수한 화합물은 또한 예를 들면 관심의 항체를 결합하는 화합물을 가지는 샘플을 풍부하게 함으로써 얻어질 수 있다. 순도는 어떠한 적절한 방법, 예를 들면 크로마토그래피, 질량 분광학, 고성능 액체 크로마토그래피 분석 등에 의해 측정될 수 있다.
- [0024] 용어 "이중성"은 본원에서 LINE 폴리펩티드의 맥락으로 사용되는데, 그때 LINE 폴리펩티드 융합 단백질은 LINE 폴리펩티드와 "이중성" 폴리펩티드를 포함하고, LINE 폴리펩티드 이외의 폴리펩티드, 예를 들면 정상적으로는 본질상 LINE 폴리펩티드와 관련이 없는 폴리펩티드를 말한다. 예를 들어 이중성 폴리펩티드는 LINE 폴리펩티드에 대한 유의할만한 아미노산 서열 동일성을 포함하지 않는다. 예를 들면 이중성 폴리펩티드는 LINE 폴리펩티드에 대해 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 또는 약 20% 미만의 아미노산 서열 동일성을 가진다.
- [0025] "항원"은 본원에서 항체 분자 또는 T 세포 수용체에 의해 특이적으로 결합될 수 있는 모든 물질을 포함하는 것으로 정의된다. "면역원"은 항원-특이적 면역반응을 유발하는 림프구 활성화를 개시할 수 있는 항원이다.
- [0026] "에피토프"는 B 세포 및/또는 T 세포가 특이하게 반응하는 항원상의 부위를 의미한다. 이 용어는 또한 "항원 결정기" 또는 "항원 결정 부위"와 상호교환적으로 사용된다. 단백질, 다당, 또는 다른 생체고분자 상의 B 세포 에피토프 부위는 접합에 의해 연결된 거대분자의 상이한 부분으로부터 유래한 부분들로 구성될 수 있다. 이런 종류의 에피토프는 형태적 또는 불연속 에피토프로 언급되는데, 왜냐하면 부위가 선형 서열에서는 불연속적이지만 접혀진 형태에서는 연속적인 중합체의 절편들로 구성되기 때문이다. 생체고분자 또는 다른 분자의 단일 절편으로 구성된 에피토프는 연속적 또는 선형 에피토프로 언급된다. T 세포 에피토프는 일반적으로 선형 펩티드이다. 동일한 에피토프를 인지하는 항체들은 표적 항원에 대한 또 다른 항체의 결합을 차단하는 한 항체의 능력을 나타내는 간단한 면역분석으로 확인될 수 있다.

- [0027] 용어 "폴리뉴클레오티드"와 "핵산"은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 그것이 리보뉴클레오티드 혹은 데옥시 뉴클레오티드인 어떠한 길이의 뉴클레오티드의 중합체 형태를 나타낸다. 그러므로 이 용어는 그것들에 한정되는 것은 아니지만 단일-, 이중-, 또는 다중-가닥의 DNA 또는 RNA, 게놈 DNA, cDNA, DNA-RNA 혼성체, 또는 퓨린 및 피리미딘 염기, 또는 다른 천연, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형된, 비-천연, 또는 유도된 뉴클레오티드 염기를 포함하는 중합체를 포함한다.
- [0028] 본원에서 핵산과 관련하여 사용된 용어 "재조합체"는 특정 핵산 (DNA 또는 RNA)이 클로닝, 제한, 및/또는 결합 단계의 다양한 조합결과 자연계에서 발견되는 내인성 핵산과는 구별되는 구조적 코딩 또는 비-코딩 서열을 가지는 구성물이 생성되는 경우의 생성물을 의미한다. 일반적으로 구조적 코딩 서열을 암호화하는 DNA 서열은 cDNA 단편과 짧은 올리고뉴클레오티드 링커로부터, 또는 일련의 합성 올리고뉴클레오티드로부터 조립되어 세포 또는 세포-유리 전사 및 번역 시스템에 함유된 재조합체 전사 유닛으로부터 발현될 수 있는 합성 핵산으로 조립될 수 있다. 그러므로 예컨대 용어 "재조합체" 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 예를 들어 사람의 개입에 의해 두 개의 별도의 서열 절편을 인공적으로 조합함으로써 만들어진 자연 발생적이지 않은 폴리뉴클레오티드 또는 핵산을 말한다.
- [0029] "작동가능하게 연결된"은 그렇게 설명된 성분들이 그것들의 의도된 방식으로 기능하는 것이 허용되는 관계에 있는 병렬 배치를 말한다. 예를 들어 프로모터가 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다는 것은 그 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미친다는 것이다.
- [0030] 용어 "암," "신생물," 및 "종양"은 본원에서 상대적으로 자동 성장을 나타냄으로써 세포 증식 조절이 상당히 손상된 것을 특징으로 하는 비정상적인 성장 표현형을 나타내는 세포를 말한다. 본 발명에서 치료의 대상으로 관심의 세포는 전암성, 악성, 전-전이성, 전이성, 및 비-전이성 세포뿐만 아니라 제자리 형성된 암종을 포함한다.
- [0031] "암 표현형"은 일반적으로 암세포의 특징인 다양한 생물학적 현상 중 어느 하나를 말하는 것으로, 그런 현상은 암 유형에 따라 달라질 수 있다. 암 표현형은 일반적으로 예를 들면 세포 성장 또는 증식의 이상 (예컨대 제어되지 않는 성장 또는 증식), 세포 사이클 조절의 이상, 세포 이동성의 이상, 세포-세포 상호작용의 이상, 또는 전이의 이상 등에 의해 확인된다.
- [0032] 용어 "대상," "개체," "숙주," 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 포유류를 나타내는데, 이를테면, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 쥐과 동물 (쥐, 마우스), 고양이, 비-사람 영장류 (예컨대 유인원), 사람, 개, 유제류 등을 포함한다.
- [0033] 용어 "치료," "치료하기," 및 "치료하다" 등은 본원에서 일반적으로 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻게 되는 것을 말한다. 그 효과는 질병 또는 그것의 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지하는 관점에서 예방적일 수 있고 및/또는 질병에 대한 부분적인 또는 완전한 안정화 또는 치유 및/또는 질병에 기인한 역효과의 관점에서 치료적일 수도 있다. 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 포유류, 특히 사람의 질병의 모든 치료를 말하며, (a) 질병 또는 증상에 취약하지만 아직은 질병에 걸린 것으로 진단되지는 않은 대상에게서 질병 또는 증상이 발생하는 것을 방지하는 것; (b) 질병 증상을 억제하는 것, 즉 그것의 진행을 저지하는 것; 또는 (c) 질병 증상을 완화하는 것, 즉 질병 또는 증상의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0034] 본 발명을 한층 더 설명하기 전에, 본 발명은 설명되는 특정 구체예에 한정되지 않는다는 것이 인지되어야 하며, 특정 구체예는 물론 그 자체로서 달라질 수 있다. 또한 본원에 사용된 용어는 특정 구체예만을 설명하기 위한 목적에 대한 것으로, 본 발명을 제한하려는 의도는 아니라는 것이 인지되어야 하는데, 본 발명의 범주는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문이다.
- [0035] 값의 범위가 제공되는데, 그 범위의 상한과 하한 사이 및 어떠한 다른 표시된 또는 그 표시된 범위 사이의 값 사이에 있고, 맥락이 명백하게 다르게 표시되지 않는 한 하한의 단위의 10분의 1까지의 그 사이의 값은 각각 본 발명에 포함되는 것으로 인지되어야 한다. 이들 보다 작은 범위의 상한과 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 본 발명 안에 포함되며, 표시된 범위 안의 어떠한 구체적으로 배제된 한계에 따른다. 표시된 범위가 하나 혹은 양쪽의 한계를 포함하는 경우에 어느 한 쪽 혹은 두 개의 포함된 한계를 배제한 범위도 또한 본 발명에 포함된다.
- [0036] 다르게 규정되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적이고 구체적인 용어들은 본 발명이 속하는 당해 기술 분야의 숙련된 사람에게 의해 통상적으로 인지되는 것과 동일한 의미를 나타낸다. 비록 본원에서 설명된 것과 유사하거나 동등한 모든 방법과 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에도 사용될 수 있겠지만, 바람직한 방법과 물질에 대해 설명될 것이다. 본원에서 언급되는 모든 공보는 인용된 그 공보와 관련하여 방법 및/또는 물질을 개시

하고 설명하기 위하여 본원에서 참조로 삽입된다.

[0037] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 것과 같이 단일한 것을 나타내는 용어들은 문맥이 명백하게 다르게 설명되지 않는 한 다수의 대상을 포함하는 것으로 인지되어야 한다. 그러므로 예를 들어 "장산재 핵 요소 (LINE) 폴리펩티드"에 대한 언급은 다수의 그런 폴리펩티드를 포함하고, "면역원 조성물"에 대한 언급은 하나 또는 그 이상의 면역원 조성물과 당업자에게 공지되어 있는 그것의 동등물을 포함하는 식이다. 나아가 청구범위는 어떠한 임의의 요소를 배제하기 위해 작성될 수 있다는 것이 주지되어야 한다. 따라서 이 진술은 청구 요소의 인용과 관련하여 "단독으로," "오직" 등과 같은 배제성 용어를 사용하기 위해 또는 "네거티브" 제한을 사용하기 위한 선행근거로서 작용하는 것으로 의도된다.

[0038] 본원에서 논의된 공보는 오직 본 발명의 출원일 전에 개시된 것에 대해서만 제공된다. 본원에서는 어떤 것도 본 발명이 이전 발명에 의해 그런 공보내용을 선행하는 것으로 인정받지 않는다는 것을 승인하는 것으로 간주할 만한 것이 없다. 나아가 제시된 공개일은 개별적으로 확인될 필요가 있는 실제 공개일과 다를 수 있다.

[0039] **상세한 설명**

[0040] 본 발명은 LINE 폴리펩티드 (예컨대 분리된 LINE 폴리펩티드; 합성 LINE 폴리펩티드); 및 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함하는 조성물, 이를테면 면역원 조성물을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물을 제공한다. 면역원 조성물은 예컨대 바이러스-감염 세포상에서 LINE 폴리펩티드에 대한 T 세포 면역반응을 자극하는 데 유용하다. 예를 들어 본 발명의 면역원 조성물은 HTLV- 또는 HIV-감염 세포 상에서 LINE 폴리펩티드 (또는 그것의 단편)을 인지할 수 있는 T 세포 면역반응을 자극하는 데 유용하다. 아래에서 보다 상세하게 설명되는 것과 같이, HTLV- 또는 HIV-감염 세포 상에서 LINE 폴리펩티드 또는 그것의 단편에 대한 T 세포 면역반응을 자극하는 것은 바이러스 감염 (예컨대 HTLV 감염, HIV 감염)에 대한 치료를 제공할 수 있다. 본 발명은 나아가 레트로바이러스- 또는 렌티바이러스-감염 세포에 대한 개체에서의 면역반응을 자극하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 LINE 폴리펩티드가 암성 세포에 의해 비정상적으로 발현되는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어 본 발명의 면역원 조성물은 암 또는 전암 세포 상에서 LINE 폴리펩티드 (또는 그것의 단편)를 인식할 수 있는 T 세포 면역반응을 자극하는 데 유용하다. 또한 본 발명에는 LINE 폴리펩티드에 대한 면역반응을 감소시키는 것을 포함하여 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0041] 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 레트로바이러스-감염 세포, 예컨대 사람 면역결핍 바이러스 (HIV)-감염 세포에 특이한 T 세포 면역반응을 유도한다. 본 발명의 LINE 폴리펩티드에 의해 나타난 에피토프는 에피토프에 대한 T 세포 면역반응을 자극하거나 증강시킨다. LINE 에피토프가 또한 레트로바이러스-감염 세포의 표면에 존재하는 경우 레트로바이러스-감염 세포에 대한 T 세포 반응도 일어난다. "T 세포 면역반응"은 하나 또는 그 이상의 1) LINE 에피토프에 특이한 CD4⁺ T 세포의 수 및/또는 활성의 증가; 2) LINE 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수 및/또는 활성 (예컨대 세포독성)의 증가; 및 3) Th1-형 면역반응을 유도하거나 나타내는 사이토킨의 분비를 포함한다. Th1 면역반응을 유도하거나 나타내는 사이토킨으로는, 그것들에 제한되는 것은 아니지만 인터페론-감마 (IFN- γ) 및 IL-2가 있다. 본 발명의 면역원 조성물로 자극된 T 세포 면역반응으로는 점막의 T 세포 면역반응 및 전신성 T 세포 면역반응이 있다.

[0042] 본 발명의 면역원 조성물은 다양한 방법 중 어느 한 방법으로, 이를테면 정맥내 투여, 피하 투여, 또는 다른 비경구 투여 경로에 적당한 제형; 점막 조직에 투여하기에 적당한 제형 등으로 제형될 수 있다. 본 발명은 발명의 면역원 조성물을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

[0043] 본 발명은 나아가 레트로바이러스 감염 (예를 들면 HTLV 감염)에 대한 치료에 대한 환자의 반응을 모니터링하는 데 사용하기에 적당한 LINE 폴리펩티드 조성물을 제공한다. 그러므로 본 발명은 나아가 레트로바이러스 감염 (예컨대 HTLV 감염)에 대한 치료에 대한 환자의 반응을 모니터링하는 방법을 제공한다.

[0044] 본 발명은 또한 렌티바이러스 감염 (예를 들면 HIV 감염)에 대한 치료에 대한 환자의 반응을 모니터링하는 데 사용하기에 적당한 LINE 폴리펩티드 조성물을 제공한다. 그러므로 본 발명은 또한 렌티바이러스 감염 (예컨대 HIV 감염)에 대한 치료에 대한 환자의 반응을 모니터링하는 방법을 제공한다.

[0045] **분리된 LINE 폴리펩티드**

[0046] 본 발명은 LINE 폴리펩티드, 및 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 예를 들면 면역원 조성물의 제조에 (예컨대 LINE 폴리펩티드에 대한 개체에서의 면역반응을 증진시

키거나 HIV 에피토프 또는 폴리펩티드에 대한 개체에서의 면역반응을 증진시키기 위해); 면역조절 조성물의 제조에 (예컨대 LINE 폴리펩티드에 대한 개체에서의 면역반응을 감소시키기 위하여); 치료법, 예컨대 레트로바이러스 감염에 대한 치료법에 대한 환자 반응을 모니터하기 위해; 질병을 등급화하기 위해; 질병을 검출하기 위해; 및 입양전달 방법을 위한 CD8⁺ T 세포의 제조에 사용될 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 분리된다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 합성이다 (예컨대 화학적으로 합성된다). 그러므로 본 발명은 합성 LINE 폴리펩티드를 제공한다. 아래의 논의에서 용어 "본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드," 또는 간단하게 "본 발명의 LINE 폴리펩티드"가 사용된다. 그러나 다음의 논의는 "본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드"에도 동등하게 적용된다는 것이 인지되어야 한다.

[0047] LINE 폴리펩티드

[0048] LINE 폴리펩티드는 어떠한 LINE 계통, 과, 하위과, 부류 또는 군, 예를 들면 CRE, R2, R4, L1, L2, RTE, Tad1, R1, LOA, Jockey, CR1, 및 I, 및 그것의 어떠한 하위군에 의해 암호화된 폴리펩티드를 포함한다. LINE 계통, 과, 하위과, 부류, 군, 및 하위군은 당해 기술분야에 공지되어 있다 (Malik et al, *Molecular Biology and Evolution* 16(6): 793. (1999); Lovsin et al, *Molecular Biology and Evolution* 18: 2213-2224).

[0049] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드 (또는 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드)는 LINE-암호화된 폴리펩티드의 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 내지 15, 15 내지 17, 17 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 50, 50 내지 75, 75 내지 100, 100 내지 150, 150 내지 200, 200 내지 250, 250 내지 300, 300 내지 350, 또는 350 내지 400, 또는 그 이상의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. LINE-암호화된 폴리펩티드는 LINE의 ORF1p (p40)과 ORF2p (p150)에 의해 암호화된 폴리펩티드를 포함한다.

[0050] 다른 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 LINE-암호화된 폴리펩티드의 아미노산 사열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 내지 15, 15 내지 17, 17 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 50, 50 내지 75, 75 내지 100, 100 내지 150, 150 내지 200, 200 내지 250, 250 내지 300, 300 내지 350, 또는 350 내지 400, 또는 그 이상의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함하며, 단 LINE-암호화된 폴리펩티드는 LINE-1의 ORF1p (p40)과 ORF2p (p150) 중 어느 하나에 의해 암호화된 폴리펩티드의 그것보다 짧은 아미노산 서열을 가진다.

[0051] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 HIV-암호화된 단백질, 폴리펩티드, 또는 에피토프의 동일한 길이의 아미노산 스트레치에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 내지 15, 15 내지 17, 17 내지 20, 또는 20 내지 25, 또는 그 이상의 연속적인 아미노산의 스트레치를 포함한다.

[0052] 다른 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 HIV-암호화된 단백질, 폴리펩티드, 또는 에피토프의 동일한 길이의 아미노산의 스트레치에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 내지 15, 15 내지 17, 17 내지 20, 또는 20 내지 25, 또는 그 이상의 연속적인 아미노산의 스트레치로 구성되거나 본질적으로 구성된다.

[0053] 추가의 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 확인되거나 분리된 LINE 폴리펩티드이고, 이때 LINE 폴리펩티드는 레트로바이러스 단백질 데이터베이스, 예컨대 LINE 폴리펩티드 서열과의 짧지만 거의 정확한 매치에 대한 HIV 단백질 데이터베이스를 연구함으로써 확인된다. 그런 연구는 예를 들면 알고리즘에 대한 짧지만 거의 정확한 매치 (e-값=200000, PAM30 매트릭스, SEG 필터 OFF, word size=2) 매개변수를 사용하여 HIV 단백질에 대한 LINE 아미노산 서열의 BLAST 연구 (Altschul et al., 1997)를 활용함으로써 수행될 수 있다. BLAST 알고리즘에 대한 짧지만 거의 정확한 매치 매개변수는 정상적으로는 단백질의 확산성에 의해 압도되는 펩티드 서열 간의 짧은 매치의 검출을 용이하게 해준다. 비록 유사하거나 동일한 이들 영역이 계통발생적 분석에 대해서는 중요하지 않을지라도, 그것들은 단백질의 고도로 보존된 기능성 도메인 및/또는 T-세포 인식에 대한 잠재적인 교차 반응성 영역을 나타낼 수 있다.

[0054] 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 또한 에피토프 예측 소프트웨어를 사용하여 LINE-1 ORF1 및 ORF2로부터 예측된 단

백질 서열을 분석함으로써 확인될 수 있다. 예를 들어 LINE-1으로부터의 에피토프 펩티드는 NETCTL™ 에피토프 예측 프로그램을 사용하여 LINE-1 ORF1 및 ORF2로부터 예측된 단백질 서열을 분석함으로써 확인될 수 있다. NETCTL™ 은 프로테오솜 (proteosome) 절단 부위, 그 결과 항원 처리 (TAP) 기계와 관련된 트랜스포터에 결합할 수 있는 최상의 가능성을 가진 절단 생성물의 하위세트, 및 상이한 사람 백혈병 항원 (HLA) 분자에 대해 최상의 결합 친화력을 가진 그런 절단 생성물 내의 펩티드를 확인하기 위해 전체 단백질을 분석한다 (Larsen et al., *European Journal of Immunology*. 35(8): 2295-303. 2005).

- [0055] 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 자연 발생 LINE 폴리펩티드의 길이 정도의 길이의 6 아미노산으로부터 얻을 수 있다. 즉 LINE 폴리펩티드는 6 아미노산 (aa), 7 aa, 8 aa, 9 aa, 10 aa, 11 aa, 12 내지 15 aa, 15 내지 20 aa, 20 내지 25 aa, 25 내지 30 aa, 30 내지 40 aa, 40 내지 50 aa, 50 내지 100 aa이거나, 또는 100 아미노산보다 더 긴, 예컨대 100 aa 내지 150 aa, 150 aa 내지 200 aa일 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 약 6 aa 내지 약 150 aa, 약 6 aa 내지 약 10 aa, 약 10 aa 내지 약 15 aa, 약 15 aa 내지 약 20 aa, 약 20 aa 내지 약 25 aa, 약 25 aa 내지 약 30 aa, 약 30 aa 내지 약 40 aa, 약 40 aa 내지 약 50 aa, 약 50 aa 내지 약 75 aa, 약 75 aa 내지 약 100 aa, 약 100 aa 내지 약 125 aa, 또는 약 125 aa 내지 약 150 aa의 길이를 가질 수 있다.
- [0056] 예를 들어 LINE-암호화된 폴리펩티드의 비-제한적인 실례는 다음과 같다: GenBank 승인 번호 AAC51261 (SEQ ID NO:23), AAC51262 (SEQ ID NO:24), AAC51263 (SEQ ID NO:25), AAC51264 (SEQ ID NO:26), AAC51265 (SEQ ID NO:27), AAC51266 (SEQ ID NO:28), AAC51267 (SEQ ID NO:29), AAC51268 (SEQ ID NO:30), AAC51269 (SEQ ID NO:31), AAC51270 (SEQ ID NO:32), AAC51271 (SEQ ID NO:33), AAC51272 (SEQ ID NO:34), AAC51273 (SEQ ID NO:35), AAC51274 (SEQ ID NO:36), AAC51275 (SEQ ID NO:37), AAC51276 (SEQ ID NO:38), AAC51277 (SEQ ID NO:39), AAC51278 (SEQ ID NO:40), AAC51279 (SEQ ID NO:41) 등.
- [0057] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:1: MNEMKREGKFRE (SEQ ID NO:1)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0058] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:2: SQLKELEKQE (SEQ ID NO:2)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8, 9 또는 10개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0059] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:3: MLRAAREKGWVT (SEQ ID NO:3)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0060] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 MLRAAREKGRVT, 또는 아미노산 서열 MLRAAREGRVT를 포함할 수 있다.
- [0061] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:4: KIDRLRLARLI (SEQ ID NO:4)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8, 9 또는 10개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0062] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 KIDRPLARLI 또는 아미노산 서열 KIDRPLSRLI를 포함할 수 있다.
- [0063] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:5: LRAAREKGC (SEQ ID NO:5)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0064] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:6: NGKQKAGFAILV (SEQ ID NO:6)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한

약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

- [0065] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 NGKQKKAGVAILV를 포함할 수 있다.
- [0066] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:7: DELREEGVR (SEQ ID NO:7)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0067] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:8: TMRYLTPV (SEQ ID NO:8)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0068] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:9: RPNLRLIGV (SEQ ID NO:9)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0069] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 RPNLHLIGV를 포함할 수 있다.
- [0070] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:10: KVIYRFNAI (SEQ ID NO:10)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0071] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 KVIYRFSAI 또는 KVTYRFNTI를 포함할 수 있다.
- [0072] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:11: IVYLENPIV (SEQ ID NO:11)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0073] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 IVYLENPMV 또는 아미노산 서열 IVCLKNPIV를 포함할 수 있다.
- [0074] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:12: SLQEIWDYV (SEQ ID NO:12)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0075] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:13: NLEECITRI (SEQ ID NO:13)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0076] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:14: TPRHIIVRF (SEQ ID NO:14)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0077] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 TPRHVIVRF, 또는 아미노산 서열 TPRHILVRF, 또는 아미노산 서열 TPRHILVKF를 포함할 수 있다.
- [0078] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:15: LLFNIVLEV (SEQ ID NO:15)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는

는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

- [0079] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:16: YTMEYYAAI (SEQ ID NO:16)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0080] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:17: RARIAKSIL (SEQ ID NO:17)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0081] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 RARMAKSIL, 또는 아미노산 서열 RACIAKSIL 또는 아미노산 서열 RAHIAKSTL을 포함할 수 있다.
- [0082] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:18: APRFIKQVL (SEQ ID NO:18)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0083] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:19: ISYPAKLSF (SEQ ID NO:19)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0084] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 ISFPAKLSF 또는 아미노산 서열 ISYPATLGF를 포함할 수 있다.
- [0085] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:20: SSPATEQSW (SEQ ID NO:20)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0086] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 SSPATDQSW 또는 아미노산 서열 SSLATEQSW를 포함할 수 있다.
- [0087] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:21: KATVTKTAW (SEQ ID NO:21)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0088] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 KATVTKTVW 또는 아미노산 서열 KATVTKTAC를 포함할 수 있다.
- [0089] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:22: RVNRQPTTW (SEQ ID NO:22)에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열의 약 6, 7, 8 또는 9개의 연속적인 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0090] 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 아미노산 서열 RANRQPTTW, 또는 아미노산 서열 RVNRQPTEW 또는 아미노산 서열 RVNRQATEW를 포함할 수 있다.
- [0091] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 다음의 아미노산 서열 중 하나 또는 그 이상을 포함한다:
- [0092] MNEMKREGKFRE (SEQ ID NO:1);
- [0093] SQLKELEKQE (SEQ ID NO:2);
- [0094] MLRAAREKGWVT (SEQ ID NO:3);

- [0095] KIDRLLARLI (SEQ ID NO:4);
- [0096] LRAAREKGC (SEQ ID NO:5);
- [0097] NGKQKKAGFAILV (SEQ ID NO:6);
- [0098] DELREEGVR (SEQ ID NO:7);
- [0099] TMRYHLTPV (SEQ ID NO:8);
- [0100] RPNLRLIGV (SEQ ID NO:9);
- [0101] KVIYRFNAI (SEQ ID NO:10);
- [0102] IVYLENPIV (SEQ ID NO:11);
- [0103] SLQEIWDYV (SEQ ID NO:12);
- [0104] NLEECITRI (SEQ ID NO:13);
- [0105] TPRHIVRF (SEQ ID NO:14);
- [0106] LLFNIVLEV (SEQ ID NO:15);
- [0107] YTMEYAAI (SEQ ID NO:16);
- [0108] RARIAKSIL (SEQ ID NO:17);
- [0109] APRFIKQVL (SEQ ID NO:18);
- [0110] ISYPAKLSF (SEQ ID NO:19);
- [0111] SSPATEQSW (SEQ ID NO:20);
- [0112] KATVTKTAW (SEQ ID NO:21);
- [0113] RVNRQPTTW (SEQ ID NO:22);
- [0114] MLRAAREKGRVT (SEQ ID NO:77);
- [0115] MLRAAREEGRVT (SEQ ID NO:78);
- [0116] KIDRPLARLI (SEQ ID NO:79);
- [0117] KIDRPLSRLI (SEQ ID NO:80);
- [0118] NGKQKKAGVAILV (SEQ ID NO:81);
- [0119] RPNLHLIGV (SEQ ID NO:82);
- [0120] KVIYRFSAI (SEQ ID NO:83);
- [0121] KVTYRFNTI (SEQ ID NO:84);
- [0122] IVYLENPMV (SEQ DD NO:85);
- [0123] IVCLKNPIV (SEQ ID NO:86);
- [0124] TPRHVIVRF (SEQ ID NO:87);
- [0125] TPRHILVRF (SEQ ID NO:88);
- [0126] TPRHILVKF (SEQ ID NO:89);
- [0127] RARMAKSIL (SEQ ID NO:90);
- [0128] RACIAKSIL (SEQ ID NO:91);
- [0129] RAHIAKSTL (SEQ ID NO:92);
- [0130] ISFPAKLSF (SEQ ID NO:93);

- [0131] ISYPATLGF (SEQ ID NO:94);
- [0132] SSPATDQSW (SEQ ID NO:95);
- [0133] SSLATEQSW (SEQ ID NO:96);
- [0134] KATVTKTVW (SEQ ID NO:97);
- [0135] KATVTKTAC (SEQ ID NO:98);
- [0136] RANRQPTTW (SEQ ID NO:99);
- [0137] RVNRQPTEW (SEQ ID NO:100); 및
- [0138] RVNRQATEW (SEQ ID NO:101).
- [0139] 상술한 구체에 중 한 구체에에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 자연 발생 LINE 폴리펩티드의 길이 정도의 길이의 6 아미노산으로부터 얻을 수 있다. 예를 들면 LINE 폴리펩티드는 6 아미노산 (aa), 7 aa, 8 aa, 9 aa, 10 aa, 11 aa, 12 내지 15 aa, 15 내지 20 aa, 20 내지 25 aa, 25 내지 30 aa, 30 내지 40 aa, 40 내지 50 aa, 50 내지 100 aa이거나, 또는 100 아미노산보다 더 긴, 예컨대 100 aa 내지 150 aa, 150 aa 내지 200 aa일 수 있다. 상술한 구체에 중 어느 한 구체에에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 약 6 aa 내지 약 150 aa, 예를 들면 약 6 aa 내지 약 10 aa, 약 10 aa 내지 약 15 aa, 약 15 aa 내지 약 20 aa, 약 20 aa 내지 약 25 aa, 약 25 aa 내지 약 30 aa, 약 30 aa 내지 약 40 aa, 약 40 aa 내지 약 50 aa, 약 50 aa 내지 약 75 aa, 약 75 aa 내지 약 100 aa, 약 100 aa 내지 약 125 aa, 또는 약 125 aa 내지 약 150 aa의 길이를 가질 수 있다.
- [0140] 어떤 구체에에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 도 20 및 도 21A 내지 C에 도시된 15-량체 아미노산 서열 중 하나 또는 그 이상을 포함한다.
- [0141] 어떤 구체에에서, LINE 폴리펩티드는 융합 단백질이다. 예를 들면 LINE 융합 단백질은 이중성 단백질에 공유 결합된 LINE 폴리펩티드를 포함하는데, 그때 이중성 단백질을 또한 "융합 파트너"로도 언급된다. 어떤 구체에에서, 융합 파트너는 LINE 단백질의 N-말단에 부착되는데, 예를 들면 NH₂-융합 파트너-LINE-COOH이다. 다른 구체에에서, 융합 파트너는 LINE 단백질의 C-말단에 부착되는데, 예를 들면 NH₂-LINE-융합 파트너-COOH이다. 다른 구체에에서, 융합 파트너는 LINE 단백질의 내부에 있다. 예를 들면 NH₂-(LINE₁-FP-(LINE₂-COOH)₂)이다 (FP는 융합 파트너이고, LINE₁과 LINE₂는 각각 LINE의 N-말단 및 C-말단 영역이다).
- [0142] 적당한 융합 파트너로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 면역학적 태그, 예컨대 에피토프 태그, 이를테면 그것들에 한정되는 것은 아니지만 헤마글루티닌, FLAG, myc, 등; 검출가능한 신호를 제공하는 단백질, 이를테면 그것들에 한정되는 것은 아니지만 형광 단백질, 효소 (예컨대 β-갈락토시다제, 루시페라제, 서양고추냉이 과산화효소, 알칼리 포스파타제 등), 등; 융합 단백질의 정제 또는 분리를 촉진하는 폴리펩티드, 예를 들면 금속 이온 결합 폴리펩티드, 예컨대 6His 태그, 글루타민-S-트란스페라제, 등; 하위세포 정위를 제공하는 폴리펩티드; 및 세포로부터 분비를 제공하는 폴리펩티드가 있다. 검출가능한 신호를 제공하는 융합 파트너는 또한 "리포터"로도 언급된다. 어떤 구체에에서, 융합 파트너는 LINE 폴리펩티드 외의 면역조절 폴리펩티드, 예컨대 항원, 사이토킨 등이다.
- [0143] 다량체화된 LINE 폴리펩티드
- [0144] 어떤 구체에에서 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 다량체화된다. 즉 둘 또는 그 이상의 LINE 폴리펩티드가 나란히 연결된다. 다량체는 이량체, 삼량체, 사량체, 오량체 등을 포함한다. 단량체 LINE 폴리펩티드는 직접 또는 링커를 통해 또 다른 것에 연결된다. 그러므로 어떤 구체에에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 (X₁-(Y)₀₋₄₀-X₂-(Y)₀₋₄₀)_n으로 표시되고, 이때 X₁ 및 X₂는 LINE 폴리펩티드이고, Y는 링커이며, n은 1 내지 약 10의 정수 (예컨대 n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)이다. 링커가 사용되는 경우 Y는 하나 또는 그 이상의 아미노산, 또는 다른 연결기이다. X₁ 및 X₂는 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들면 동일한 아미노산 서열을 가지거나 아미노산 서열이 서로 다를 수 있다. 그러므로 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 식 X₁-(Y)₀₋₄₀-X₂로 표시될 수 있고, 이때 LINE 폴리펩티드는 이량체이다. 한 비-제한적 실례로서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 식 (X₁-(Y)₀₋₄₀-X₂-(Y)₀₋₄₀)_n으로 표시되고, 이때 X₁은 MNEMKREGKFRE (SEQ ID NO:1)이고, X₂는 SQLKELEKQE (SEQ ID NO:2)일 수

있다. 또 다른 비-제한적 실례로서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 식 $(X_1-(Y)_{0-40}-X_2-(Y)_{0-40})_n$ 으로 표시되고, 이때 X_1 과 X_2 는 둘 다 MNEMKREGKFRE (SEQ ID NO:1)일 수 있다.

[0145] 또 다른 실례로서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 예를 들면 식 $X_1-(Y)_{0-40}-X_2-(Y)_{0-40}-X_3$ 으로 표시되고, 이때 LINE 폴리펩티드는 삼량체이다. 한 비-제한적 실례로서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 식 $X_1-(Y)_{0-40}-X_2-(Y)_{0-40}-X_3$ 으로 표시되고, 이때 X_1 은 MNEMKREGKFRE (SEQ ID NO:1)이고, X_2 는 SQLKELEKQE (SEQ ID NO:2)이며, X_3 은 MLRAAREKGWVT (SEQ ID NO:3)일 수 있다. 한 비-제한적 실례로서, 본 발명의 폴리펩티드는 식 $X_1-(Y)_{0-40}-X_2-(Y)_{0-40}-X_3$ 으로 표시되고, 이때 X_1 , X_2 및 X_3 은 모두 MNEMKREGKFRE (SEQ ID NO:1)일 수 있다.

[0146] Y가 스페이스 펩티드인 경우, 그것은 일반적으로 다른 화학적 연쇄가 배제되지 않을지라도 가요성 성질을 나타낸다. 동시에, 가장 유용한 링커 서열은 일반적으로 길이가 약 2 내지 약 40 아미노산 사이에 있는, 예를 들면 약 2 아미노산 내지 약 10 아미노산, 약 10 아미노산 내지 약 20 아미노산, 또는 약 6 아미노산 내지 약 25 아미노산 길이의 펩티드일 것으로 예상된다. 이들 링커는 일반적으로 단백질에 결합시키기 위한 합성 링커-암호화 올리고뉴클레오티드를 사용함으로써 제조된다. 일정한 가요성을 가진 펩티드 링커가 일반적으로 사용될 것이다. 연결용 펩티드는 실제로 어떠한 아미노산 서열이든지 가질 수 있는데, 바람직한 링커는 일반적으로 가요성 펩티드를 유발하는 서열을 가질 것임을 기억해야 한다. 작은 아미노산, 예컨대 글리신 및 알라닌의 사용은 가요성 펩티드의 제조에 사용하는 것이다. 예시적인 펩티드 링커로는 (Gly)₂₋₄₀ (SEQ ID NO:74), (Ser)₂₋₄₀ (SEQ ID NO:75), 및 (Ala)₂₋₄₀ (SEQ ID NO:76)이 있다. 그런 서열의 생성은 당업자에게는 관례적인 것이다. 상이한 많은 링커가 상업적으로 활용되고 있으며, 개시된 구체예에 따라 적절하게 사용되는 것으로 여겨진다. 그러나 대체로 약 2 아미노산 내지 약 40 아미노산, 예컨대 약 6 아미노산 내지 약 10 아미노산 길이를 가지는 가요성 링커가 사용될 수 있다. 링커는 실제로 일반적인 가요성 펩티드를 유발하는 모든 서열을 가질 수 있다.

[0147] 단일- 또는 헤테로-중합체를 위한 혹은 담체에 결합하기 위한 연쇄는 다양한 방법으로 제공될 수 있다. 예를 들어 시스테인 잔기는 아미노- 및 카르복실-말단에 모두 첨가될 수 있는데, 그때 펩티드는 시스테인 잔기의 조절된 산화를 통해 공유결합된다. 또한 하나의 기능성 기에서 이황화 연결을 생성하고 다른 한 기에서는 펩티드 연결을 생성하는 대다수의 헤테로이중기능성 제제, 이를테면 N-숙신이미드-3-(2-피리딜디티오)프로프리오네이트 (SPDP)도 유용하다. 이 시약은 한 단백질 안에서 그것 자체와 시스테인 잔기 사이에 이황화 연쇄를 생성하고, 다른 단백질에서는 라이신 또는 다른 유리 아미노기 상에 있는 아미노를 통해 아미드 연쇄를 생성한다. 다양한 그런 이황화/아미드 형성제는 알려져 있다 (예를 들면 Immun. Rev. 62:185 (1982)). 다른 이중기능성 결합제는 이황화 연쇄 이외에 티오에테르를 형성한다. 그런 티오에테르 형성제 중 많은 것이 상업적으로 이용되고 있으며, 예를 들면 6-말레이미도카프로산, 2-브로모아세트산, 2-요오도아세트산, 4-(N-말레이미도-메틸)시클로헥산-1-카르복실산 등의 반응성 에스테르가 있다. 카르복실기는 그것을 숙신이미드 또는 1-히드록시-2-니트로-4-술폰산, 나트륨 염과 결합시킴으로써 활성화될 수 있다. 예시적인 결합제는 숙신이미드 4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카르복실레이트 (SMCC)이다. 물론 연쇄는 실질적으로 그것의 의도된 용도, 예를 들면 면역원으로서의 용도에 대해 연결된 기들 중 어느 것도 간섭해서는 안된다는 것이 인지되어야 한다.

[0148] 담체

[0149] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 담체에 연결된다. 본원에서 사용된 용어 "연결된"은 용어 "결합된"과 상호교환적으로 사용되며, 가장 밀접하게 관련된, 예컨대 LINE 폴리펩티드를 나타내고, 담체는 공간적으로 가장 가깝다. 어떤 구체예에서 연쇄는 공유 연쇄이다. 다른 구체예에서, 연쇄는 비-공유 연쇄이다. 어떤 구체예에서, LINE 폴리펩티드는 담체에 직접 연결된다. 다른 구체예에서, LINE 폴리펩티드는 예를 들어 링커 분자를 통하여 간접적으로 연결된다.

[0150] 적당한 담체의 실례로는 크고, 느리게 대사되는 거대분자, 예컨대 단백질; 다당, 예컨대 세파로오스, 아가로오스, 셀룰로오스, 셀룰로오스 비드 등; 중합체 아미노산, 예컨대 폴리글루탐산, 폴리라이신, 등; 아미노산 공중합체; 비활성화된 바이러스 입자; 비활성화된 박테리아 독소, 예컨대 디프테리아, 파상풍, 콜레라, 류코독소 분자로부터의 변성 독소; 리포솜; 비활성화된 박테리아; 수지상 세포 등이 있다. 담체는 아래에서 한층 더 상세하게 설명된다.

[0151] 적당한 담체는 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들면 티로글로불린, 알부민, 예컨대 사람 혈청 알부민, 파상풍 변성 독소; 디프테리아 변성 독소; 폴리아미노산, 예컨대 폴리(D-라이신:D-글루탐산); 로타바이러스의

VP6 폴리펩티드; 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌, 인플루엔자 바이러스 핵단백질; B형 간염 바이러스 코어 단백질, B형 간염 바이러스 표면 항원; 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)로부터의 투베르쿨린의 정제된 단백질 유도체 (PPD); 비활성화된 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 외독소 A (독소 A); 키호울 림팻 헤모시아닌 (KLH); 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*)의 실 모양의 헤마글루티닌 (FHA); 파상풍 변성 독소 (TT)의 T 헬퍼 세포 (Th) 에피토프 및 바실루스 칼메테-케린 (BCG) 세포벽; M. 레프라이에 또는 M. 투베르쿨로시스로부터의 재조합 10kDa, 19kDa 및 30 내지 32kDa 단백질, 또는 이들 단백질의 어떠한 조합 등이다. 담체의 논의, 및 담체에 펩티드를 포함시키는 방법에 대해서는 미국 특허 제 6,447,778호를 참조한다.

[0152] 슈도모나스 아에루기노사 외독소 A (독소 A)는 포함체 백신에서 담체로서 효과적으로 사용될 수 있다. 슈도모나스 아에루기노사 외독소 A는 슈도모나스 아에루기노사 PA 103의 발효기-성장된 배양물의 상층액으로부터 정제될 수 있다. 독소 A는 동물에서의 결과를 토대로 슈퍼항원으로서 분류되었다. 독소 A는 4 탄소 스페이서 분자인 아디프산 디히드라지드 (ADH)에 공유 결합됨으로써 완전히, 그리고 비가역적으로 해독될 수 있다. 이 단계로 독소 분자의 ADPR-트랜스페라제 활성이 파괴되고, 그로써 분자는 비독성이 된다. 미반응 히드라지드 기는 독소 A에 폴리펩티드를 공유 결합시키기 위해 사용될 수 있다. 독소 A는 또한 카보디이미드 시약을 사용하여 폴리펩티드에 결합될 수 있다.

[0153] PPD-펩티드 포함체는 결합체로서 글루타르알데하이드를 사용하여 편리하게 제조된다 (Rubinstein et al. (1995) *AIDS* 9:243-51).

[0154] 본 발명의 폴리펩티드가 담체와 포함되는 방법은 C 말단 펩티드 시스테인 연쇄를 통한 이황화 연쇄, 두 시간 동안 글루타르알데하이드 용액과의 결합, 티로신과의 결합, 또는 수용성 카보디이미드와의 결합을 포함한다.

[0155] 어떤 구체예에서, 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 지질화된다. 지질화는 지질에 연결된 펩티드에 대한 세포독성 T 세포 (CTL) 반응을 증가시킨다. 지질 잔기, 예컨대 팔미트산 등은 펩티드의 아미노 말단에 부착된다. 지질은 펩티드에 직접 부착될 수 있거나, 연쇄, 예컨대 Ser-Ser, Gly, Gly-Gly, Ser 연쇄 등을 통해 간접적으로 부착될 수 있다. 다른 실례로서, 대장균 리포단백질, 예컨대 트리팔미토일-S-글리세릴시스테인일-세틸-세린 (P₃CSS)은 펩티드에 공유결합될 때 특이한 CTL을 대비시키기 위해 사용될 수 있다 (Deres et al., *Nature* 342:561-564 (1989)). LINE 폴리펩티드는 아세트산으로부터 스테아르산, 및 적절한 카르복실산 무수물을 통하여 음으로 하전된 숙시닐 잔기에 이르기까지 분포되어 있는 상이한 사슬 길이와 불포화도를 가지는 하전되지 않은 지방산 잔기와 포함될 수 있다 (미국 특허 제 6,419,931호 참조).

[0156] 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드는 직접 또는 예컨대 링커 분자를 통하여 담체에 포함될 수 있다. 광범위한 링커 분자는 당해 기술분야에 공지되어 있으며, 포함체에 사용될 수 있다. 펩티드로부터 담체로의 연쇄는 펩티드 반응성 측쇄 또는 펩티드의 N- 또는 C-말단을 통해 이루어질 수 있다. 링커는 유기, 무기, 또는 반-유기 분자일 수 있으며, 유기 분자의 중합체, 무기 분자의 중합체, 또는 무기 및 유기 분자 둘 다를 포함하는 공중합체일 수 있다.

[0157] 링커 분자는 존재하는 경우, 일반적으로 LINE 폴리펩티드와 연결된 담체가 LINE 폴리펩티드와 담체 사이의 약간의 가요성 운동을 허용할 수 있을 정도로 충분한 길이이다. 링커 분자는 일반적으로 약 6 내지 50 원자 길이이다. 링커는 또한 예를 들면 아틸 아세틸렌, 2 내지 10개의 단량체 유닛을 함유하는 에틸렌 글리콜 올리고머, 디아민, 이산, 아미노산, 또는 그것들의 조합일 수 있다. 폴리펩티드에 결합할 수 있는 다른 링커 분자는 본 발명의 관점에서 사용될 수 있다.

[0158] 조성물

[0159] 본 발명은 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드를 포함하는 조성물은 하나 또는 그 이상의 다음의 것들을 포함할 수 있다: 염, 예컨대 NaCl, MgCl, KCl, MgSO₄ 등; 완충제, 예컨대 트리스 완충제, N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄술포산)(HEPES), 2-(N-모르폴리노)에탄술포산 (MES), 2-(N-모르폴리노)에탄술포산 나트륨 염 (MES), 3-(N-모르폴리노)프로판술포산 (MOPS), N-트리스[히드록시메틸]메틸-3-아미노프로판술포산 (TAPS) 등; 가용화제; 계면활성제, 예컨대 비-이온성 계면활성제, 예컨대 트윈-20 등; 프로테아제 억제제 등. 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 조성물은 아래에서 보다 상세하게 설명되는 것과 같이 면역원 조성물이다. 다른 구체예에서, 본 발명의 LINE 조성물은 아래에서 보다 상세하게 설명되는 것과 같이 면역원 조성물, 예컨대 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드와 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물이다.

[0160] 어떤 구체예에서, 본 발명의 조성물은 단일 유형 (또는 "중")의 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함하는데, 예를 들면 어떤 구체예에서는 LINE 폴리펩티드는 본 발명의 조성물에서 모두 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 둘 또는 그 이상의 상이한 LINE 폴리펩티드를 포함하는데, 예를 들면 조성물은 본 발명의 LINE 폴리펩티드의 집단을 포함하며, 그 집단의 구성원은 아미노산 서열이 다를 수 있다. 본 발명의 조성물은 2 내지 약 20개의 상이한 LINE 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들면 본 발명의 조성물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 내지 15, 또는 15 내지 20개의 상이한 LINE 폴리펩티드를 포함할 수 있고, 각각은 다른 LINE 폴리펩티드의 아미노산 서열과 상이한 아미노산을 가진다. 예를 들어 어떤 구체예에서, 본 발명의 조성물은 첫 번째 아미노산 서열을 가지는 첫 번째 LINE 폴리펩티드; 및 최소한 두 번째 아미노산 서열을 가지는 두 번째 LINE 폴리펩티드를 포함하는데, 이때 두 번째 아미노산 서열은 첫 번째 아미노산 서열과 상이하다. 다른 실례로서 어떤 구체예에서는 본 발명의 조성물은 첫 번째 아미노산 서열을 가지는 첫 번째 LINE 폴리펩티드; 두 번째 아미노산 서열을 가지는 두 번째 LINE 폴리펩티드 (이때 두 번째 아미노산 서열은 첫 번째 아미노산 서열과 상이하다); 및 최소한 세 번째 아미노산 서열을 가지는 세 번째 LINE 폴리펩티드를 포함하며, 이때 세 번째 아미노산 서열은 첫 번째 및 두 번째 아미노산 서열과 상이하다. 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 상술된 바와 같이 다량체화된 LINE 폴리펩티드를 포함한다.

[0161] LINE 폴리펩티드의 제조

[0162] 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 다양한 방법, 이를테면 예컨대 LINE 폴리펩티드가 "합성" 폴리펩티드인 화학적 합성에 의해; 자연 발생적인 공급원으로부터의 분리 및 정제에 의해; 및 LINE 폴리펩티드가 "재조합체" 폴리펩티드인 재조합 수단에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 제조하기 위한 재조합 수단은 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드로 숙주 세포를 유전적으로 변형시키는 단계, 숙주 세포를 조건 및 적절한 시간 동안 시험관 내에서 배양함으로써 LINE 폴리펩티드가 유전적으로 변형된 세포에 의해 생성되는 단계, 그리고 유전적으로 변형된 세포에 의해 생성된 LINE 폴리펩티드를 분리하는 단계를 포함한다.

[0163] 약제학적 조성물

[0164] 본 발명은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 그 조성물은 본 발명의 LINE 폴리펩티드와 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

[0165] 광범위한 약제학적으로 허용되는 부형제는 당해 기술분야에 공지되어 있으며 본원에서 상세하게 논의될 필요는 없다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 다양한 공보물, 이를테면 예를 들어 다음의 문헌에서 충분히 설명되었다: A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

[0166] 약제학적으로 허용되는 부형제, 예컨대 비히클, 보조제, 담체 또는 희석제는 쉽게 대중이 이용할 수 있다. 더욱이 약제학적으로 허용되는 보조 물질, 예컨대 pH 조절제 및 완충제, 등장성 조절제, 안정화제, 습윤제 등도 대중이 쉽게 이용할 수 있다.

[0167] 적절한 부형제 비히클은 예를 들면 물, 식염수, 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등과 그것들의 조합이다. 또한 필요에 따라 비히클은 소량의 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다.

[0168] 본 발명의 LINE 폴리펩티드 약제학적 조성물은 수성 또는 비수성 용매, 예컨대 식물성 기름 또는 다른 유사한 기름, 합성 지방산 글리세리드, 고급 지방산 또는 프로필렌 글리콜의 에스테르에 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 용해하거나, 현탁하거나 또는 유화시킴으로써 제조될 수 있고, 필요에 따라 종래의 첨가제, 예컨대 용해제, 등장제, 현탁제, 유화제, 안정화제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0169] 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함하는 면역원 조성물

[0170] 본 발명은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함하는 면역원 조성물을 제공한다. 본 발명의 면역원 조성물에 포함되기에 적당한 LINE 폴리펩티드 및 분리된 LINE 폴리펩티드는 위에서 설명된 것과 같다.

[0171] 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 레트로바이러스-감염 세포의 표면에 존재할 때 레트로바이러스-감염 세포, 예컨대 면역결핍 바이러스 (HIV)-감염 세포 또는 HTLV-감염 세포에 특이한 T 세포 면역반응을 유도하는 하나 또는 그 이상의 T 세포 에피토프를 포함하는 LINE 폴리펩티드를 포함한다. "T 세포 면역반응"은 하나

또는 그 이상의 다음을 포함한다: 1) LINE 에피토프에 특이한 CD4⁺ T 세포의 수 및/또는 활성의 증가; 2) LINE 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수 및/또는 활성의 증가; 및 3) Th1-형 면역반응을 유도하거나 나타내는 사이토킨의 분비. Th1-형 면역반응을 유도하거나 나타내는 사이토킨으로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 인터페론-감마 (IFN- γ) 및 IL-2가 있다.

[0172] 특정 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 투여는 레트로바이러스-감염 세포의 표면에서 LINE 폴리펩티드 또는 그것의 단편의 특이한 T 세포 인식을 통해 레트로바이러스-감염 세포, 예컨대 HIV 감염 세포의 T 세포 중재된 박멸을 초래한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 투여는 렌티바이러스-감염 세포의 표면에 존재하는 레트로바이러스 에피토프와 LINE 폴리펩티드 또는 그것의 단편에 특이한 T 세포와의 교차반응성을 통해 레트로바이러스-감염 세포, 예컨대 HIV 감염 세포의 T 세포 중재된 박멸을 초래한다.

[0173] 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물은 아래에서 보다 상세하게 설명될 많은 방법으로 제형될 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 단일 종의 LINE 폴리펩티드를 포함한다. 예를 들어 면역원 조성물은 LINE 폴리펩티드의 집단을 포함하는데, 실질적으로 그것은 모두 동일한 아미노산 서열을 가진다. 다른 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 둘 또는 그 이상의 상이한 LINE 폴리펩티드를 포함하는데, 예를 들면 면역원 조성물은 LINE 폴리펩티드 집단을 포함하고, 그 집단의 구성원들은 아미노산 서열이 다를 수 있다. 본 발명의 면역원 조성물은 2 내지 약 20개의 상이한 LINE 폴리펩티드를 포함할 수 있는데, 예를 들면 본 발명의 면역원 조성물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 내지 15, 또는 15 내지 20개의 상이한 LINE 폴리펩티드를 포함할 수 있으며, 그것들은 각각 다른 LINE 폴리펩티드의 아미노산 서열과 상이한 아미노산을 가진다. 예를 들어 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 첫 번째 아미노산 서열을 가지는 첫 번째 LINE 폴리펩티드; 및 최소한 두 번째 아미노산 서열을 가지는 두 번째 LINE 폴리펩티드를 포함하는데, 이때 두 번째 아미노산 서열은 첫 번째 아미노산 서열과 상이하다. 다른 실례로서 어떤 구체예에서는 본 발명의 조성물은 첫 번째 아미노산 서열을 가지는 첫 번째 LINE 폴리펩티드; 두 번째 아미노산 서열을 가지는 두 번째 LINE 폴리펩티드 (이때 두 번째 아미노산 서열은 첫 번째 아미노산 서열과 상이하다); 및 최소한 세 번째 아미노산 서열을 가지는 세 번째 LINE 폴리펩티드를 포함하며, 이때 세 번째 아미노산 서열은 첫 번째 및 두 번째 아미노산 서열과 상이하다. 다른 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 상술된 바와 같이 다량체화된 LINE 폴리펩티드를 포함한다.

[0174] 본 발명의 면역원 조성물은 약제학적으로 허용되는 희석제, 예컨대 수용액, 예를 들면 식염수용액, 반-고체 형태 (예컨대 겔), 또는 분말 형태로 제공될 수 있다. 그런 희석제는 비활성일 수 있다.

[0175] 보조제

[0176] 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리펩티드 (분리되었거나 합성), 및 보조제를 포함한다. 적당한 보조제는 사람에게 사용하기에 적당한 것을 포함한다. 사람에게 사용될 수 있는 공지된 적당한 보조제의 예를 들면 그것들에 한정되는 것은 아니지만 다음과 같다: 명반, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 하이드록사이드, MF59 (4.3% w/v 스쿠알렌, 0.5% w/v 폴리소르베이트 80 (트윈 80), 0.5% w/v 소르비탄 트리올레에이트 (Span 85), CpG-함유 핵산 (시토신이 메틸화되지 않은 경우), QS21 (사포닌 보조제), MPL (모노포스포릴 지질 A), 3DMPL (3-0-탈아실화된 MPL), 아퀼라(Aquilla)로부터의 추출물, ISCOMS (예컨대 Sjolander et al (1998) *J. Leukocyte Biol.* 64:713), LT/CT 돌연변이, 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜리드)(PLG) 마이크로입자, Quil A, 인터류킨, 등. 동물 실험을 포함한 수의학적 용도에 대해서는 프로인트 보조제, N-아세틸-뮤라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민 (thr-MDP), N-아세틸-노르-뮤라밀-L-알라닐-D-이소글루타민 (CGP 11637, 노르-MDP로서 언급된다), N-아세틸뮤라밀-L-알라닐-D-이소글루타민-L-알라닌-2-(1'-2'-디팔미토일-sn-글리세로-3-히드록시포스포릴옥시)-에틸아민 (CGP 19835A, MTP-PE로서 언급된다), 및 RIBI를 사용할 수 있으며, 그것은 2% 스쿠알렌/트윈 80 에멀션 중에 박테리아로부터 추출된 세 가지 성분, 모노포스포릴 지질 A, 트레할로스 디미콜레이트 및 세포벽 골격 (MPL+TDM+CWS)을 함유한다.

[0177] 조성물의 효과를 증진시키기 위한 추가의 예시적인 보조제의 예를 들면, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 다음과 같다: (1) 수중유 에멀션 제형 (뮤라밀 펩티드 (아래 참조) 또는 박테리아 세포벽 성분과 같은 다른 특이한 면역자극제가 있거나 없는), 예를 들면 (a) 미소유동화제를 사용하여 하위미크론 입자로 제형된, 5% 스쿠알렌, 0.5% 트윈 80 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트), 및 0.5% Span 85 (소르비탄 트리올레에이트)를 함유하는 (임의로 디팔미토일 포스포타디에탄올아민 (MTP-PE)에 공유 결합된 뮤라밀 트리펩티드를 함유하는) MF59TM (W090/14837, Chapter 10 in *Vaccine design the subunit and adjuvant approach*, eds. Powell & Newman,

Plenum Press 1995), (b) 하위미크론 에멀션으로 미소유동화되었거나 더 큰 입자 크기의 에멀션을 생성하기 위해 와동된, 10% 스쿠알렌, 0.4% 트윈 80, 5% 플루로닉-차단된 중합체 L121, 및 thr-MDP를 함유하는 SAF, 및 (c) 2% 스쿠알렌, 0.2% 트윈 80, 및 하나 또는 그 이상의 박테리아 세포벽 성분, 예컨대 모노포스포릴지질 A (MPL), 트레할로스 디미콜레이트 (TDM), 및 세포벽 골격 (CWS), 예컨대 MPL+CWS (DETOXTM)를 함유하는 RIBI™ 보조제 시스템 (RAS),(Ribi Immunochem, Hamilton, MT); (2) 사포닌 보조제, 예컨대 QS21 또는 STIMULON™ (Cambridge Bioscience, Worcester, MA)가 사용될 수 있거나 그것으로부터 생성된 입자, 예컨대 추가의 계면활성제가 전혀 없을 수 있는 ISCOM (면역자극 복합체), 예컨대 WO 00/07621; (3) 완전 프로인트 보조제 (CFA) 및 불완전 프로인트 보조제 (IFA); (4) 사이토킨, 예를 들면 인터류킨 (예컨대 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 (WO99/44636) 등, 인터페론 (예컨대 감마 인터페론), 대식세포 콜로니 자극 인자 (M-CSF), 종양 괴사 인자 (TNF), 다른 TNF 슈퍼패밀리 분자 (예컨대 CH40L, OX40L, 등); (5) 임의로 페렴구균성 당과 함께 사용될 때 실질적인 명반의 부재시의 모노포스포릴 지질 A (MPL) 또는 3-O-탈아실화된 MPL (3dMPL), 예컨대 GB-2220221, EP-A-0689454, WO00/56358; (6) 예를 들어 QS21 및/또는 수중유 에멀션과 3dMPL과의 조합, 예컨대 EP-A-0835318, EP-A-0735898, EP-A-0761231; (7) CpG 모티프를 포함하는, 즉 최소한 하나의 CG 디뉴클레오티드를 함유하는 올리고뉴클레오티드 (이때 시토신은 메틸화되지 않는다) [Krieg *Vaccine* 2000, 19, 618-622; Krieg *Curr Opin Mol Ther*2001 3:15-24; Roman et al., *Nat. Med.*, 1997, 3, 849-854; Weiner et al., *PNAS USA*, 1997, 94, 10833-10837, Davis et al., *J. Immunol*, 1998, 160, 870-876; Chu et al., *J. Exp. Med*, 1997, 186, 1623-1631; Lipford et al., *Eur. J. Immunol*, 1997, 27, 2340-2344; Moldoveanu et al., *Vaccine*, 1988, 16, 1216-1224, Krieg et al., *Nature*, 1995, 374, 546-549; Klinman et al., *PNAS USA*, 1996, 93, 2879-2883; Ballas et al., *J. Immunol*, 1996, 157, 1840-1845; Cowdery et al., *J. Immunol*, 1996, 156, 4570-4575; Halpern et al., *Cell Immunol*, 1996, 167, 72-78; Yamamoto et al., *Jpn. J. Cancer Res*, 1988, 79, 866-873; Stacey et al., *J. Immunol*, 1996, 157, 2116- 2122; Messina et al., *J. Immunol*, 1991, 147, 1759-1764; Yi et al., *J. Immunol*, 1996, 157, 4918-4925; Yi et al., *J. Immunol*, 1996, 157, 5394-5402; Yi et al., *J. Immunol*, 1998, 160, 4755-4761; 및 Yi et al., *J. Immunol*, 1998, 160, 5898-5906; 국제 특허 출원 WO96/02555, WO98/16247, WO98/18810, WO98/40100, WO98/55495, WO98/37919 및 WO98/52581]; (8) 폴리옥시에틸렌 에테르 또는 폴리옥시에틸렌 에스테르, 예컨대 WO99/52549; (9) 옥톡시놀과 조합된 폴리옥시에틸렌 에테르 (W001/21207) 또는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 또는 최소한 하나의 추가의 비이온성 계면활성제, 예컨대 옥톡시놀과 조합된 에스테르 계면활성제 (W001/21152); (10) 사포닌 및 면역자극성 올리고뉴클레오티드 (예컨대 CpG 올리고뉴클레오티드)(W000/62800); (11) 면역자극제 및 금속 염 입자, 예컨대 W000/23105; (12) 사포닌 및 수중유 에멀션, 예컨대 WO99/11241; (13) 사포닌 (예컨대 QS21)+3dMPL+IM2 (임의로+스테롤), 예컨대 WO98/57659; (14) 조성물의 효력을 증진시키기 위한 면역자극제로서 작용하는 기타 물질. 뮤라밀 펩티드는 N-아세틸-뮤라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민 (thr-MDP), N-25 아세틸-노르뮤라밀-L-알라닐-D-이소글루타민 (nor-MDP), N-아세틸뮤라밀-L-알라닐-D-이소글루타미닐-L-알라닌-2-(1'-2'-디팔미토일-sn-글리세로-3-히드록시포스포릴옥시)-에틸아민 MTP-PE) 등을 포함한다.

[0178] 본 발명의 면역원 조성물은 중래의 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면 약제학적 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 나트륨 사카린, 탈크, 셀룰로오스, 글루코오스, 슈크로오스, 마그네슘, 카보네이트, 등을 포함할 수 있다. 본 발명의 면역원 조성물은 예를 들면 pH 조정제 및 완충제, 독성 조정제 등, 예컨대 아세트산 나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산 나트륨 등과 같이 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용되는 보조 물질을 필요에 따라 생리적 조건에 근접하기 위해 포함할 수 있다. 이들 제형 중에 항원 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드)의 농도는 광범위하게 달라질 수 있으며, 예컨대 특정하게 선택된 투여 방식과 환자의 필요에 따라 유체 부피, 점도, 체중 등과 같은 다양한 인자를 토대로 선택될 수 있다. 그 결과의 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 환, 캡슐, 분말, 젤, 크림, 로션, 연고, 에어로솔 등의 형태일 수 있다.

[0179] 약제학적 제형 중의 본 발명의 면역원 조성물의 단백질 농도는 크게 달라질 수 있다. 예를 들면 약 0.1% 미만, 약 0.1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 20%, 약 20% 내지 약 50%, 또는 그 이상 (중량%)이며, 선택된 특정 투여 방식에 따라 유체 부피, 점도 등과 같은 다양한 인자를 토대로 선택될 것이다.

[0180] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 하나 또는 그 이상의 지질과 함께 제형된다. 예를 들어 다양한 크기의 리포솜이 제조될 수 있다. 형성된 작은 리포솜 또는 소포는 단일층으로 약 20 내지 400 나노미터의 범위에 속하는 크기를 가지며, 다층 소포를 초음파에 노출시킴으로써, 규정된 크기의 기공을 가지는 막을 통해 가압하에 압출시킴으로써, 또는 고압 균등화에 의해 제조될 수 있다. 직경 크기가 약 0.1 내지 1 μ m 범위인 더 큰 단일층 리포솜은 지질이 유기 용매 또는 계면활성제에 용해되고 가용화된 제제가 증발 또는 투석에 의해 각각 제

거될 때 얻어질 수 있다. 특별한 지질 또는 엄격한 탈수-수화 조건을 필요로 하는 방법들에 의한 더 작은 단일층 리포솜의 용합은 세포만큼 큰 또는 세포보다 더 큰 단일층 베셀(vessel)을 생성할 수 있다.

[0181] 리포솜은 하나 또는 그 이상의 양이온 지질, 예컨대 다음의 것들을 포함한다: DDAB, 디메틸디옥타데실 암모늄 브로마이드; N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 메틸술페이트; 1,2-디아실-3-트리메틸암모늄-프로판, (디올레일 (DOTAP), 디미리스토일, 디팔미토일, 디세아로일을 포함하며, 이것들에 한정되지 않음); 1,2-디아실-3-디메틸암모늄-프로판, (디올레오일, 디미리스토일, 디팔미토일, 디세아로일을 포함하며, 이것들에 한정되지 않음) DOTMA, N-[1-[2,3-비스(올레오일옥시)]프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드; DOGS, 디옥타데실아미도글리실스퍼민; DC-콜레스테롤, 3β-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄)카바모일]콜레스테롤; DOSPA, 2,3-디올레오일옥시-N-(2-(스퍼민카복시아미도)-에틸)-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트; 1,2-디아실-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (디올레오일 (DOEPC), 디라우로일, 디미리스토일, 디팔미토일, 디스테아로일, 팔미토일-올레오일을 포함하며, 이것들에 한정되지 않음); β-알라닐 콜레스테롤; CTAB, 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드; 디C14-아미딘, N-t-부틸-N'-테트라데실-3-테트라데실아미노프로피온아미딘; 14Dea2, 0,0'-디테트라데카놀릴-N-(트리메틸암모니오아세틸) 디에탄올아민 클로라이드; DOSPER, 1,3-디올레오일옥시-2-(6-카복시-스피릴)-프로필아미드; N,N,N',N'-테트라메틸-N,N'-비스(2-히드록시에틸)-2,3-디올레오일옥시-1,4-부탄디암모늄 요오다이드; 1-[2-(아실옥시)에틸]-2-알킬(알케닐)-3-(2-히드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드 유도체, 예컨대 1-[2-(9(Z)-옥타데카노일옥시)에틸]-2-(8(Z)-헵타데세닐-3-(2-히드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드 (DOTM), 1-[2-(헥사데카노일옥시)에틸]-2-펜타데실-3-(2-히드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드 (DPTIM); 1-[2-테트라데카노일옥시)에틸]-2-트리데실-3-(2-히드록시에틸)이미다졸륨 클로라이드 (DMTIM) (Solodin et al. (1995) *Biochem.* 43:13537-13544에 설명된 것과 같음); 4차 아민상에 히드록시알킬 부분을 함유하는 2,3-디알킬 옥시프로필 4차 암모늄 화합물 유도체, 예컨대 1,2-디올레오일-3-디메틸-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DORI); 1,2-디올레오일옥시프로필-3-디메틸-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DORIE); 1,2-디올레오일옥시프로필-3-디메틸-히드록시프로필 암모늄 브로마이드 (DORIE-HP); 1,2-디올레오일옥시프로필-3-디메틸-히드록시부틸 암모늄 브로마이드 (DORIE-HB); 1,2-디올레오일옥시프로필-3-디메틸-히드록시펜틸 암모늄 브로마이드 (DORIE-HPe); 1,2-디미리스틸옥시프로필-3-디메틸-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DMRIE); 1,2-디팔미틸옥시프로필-3-디메틸-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DPRIE); 1,2-디스테릴옥시프로필-3-디메틸-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DSRIE), 예컨대 Felgner et al. (1994) *J. Biol. Chem.* 269:2550-2561에서 설명된다. 상기에서 언급된 지질 중 많은 것은 다음의 회사들로부터 상업적으로 이용할 수 있다: Avanti Polar Lipids, Inc., Sigma Chemical Co., Molecular Probes, Inc., Northern Lipids, Inc., Roche Molecular Biochemicals, 및 Promega Corp.

[0182] 리포솜은 양이온 지질을 단독으로, 또는 다른 지질, 특히 중성 지질, 예를 들면 콜레스테롤; 1,2-디아실-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (디올레오일 (DOPE), 1,2-디아실-sn-글리세로-3-포스포콜린; 천연 난황 포스파티딜 콜린 (PC), 등; 합성 모노- 및 디아실 포스포콜린 (예컨대 모노아실 포스파티딜 콜린 (MOPC)을 포함하며, 이것들에 한정되지 않음) 및 포스포에탄올아민과 혼합된 지질을 포함할 수 있다. 상기 디아실 유도체에 대해 합성이거나 천연 두 가지의 비대칭 지방산, 및 혼합된 제형이 또한 포함될 수 있다.

[0183] 다른 적당한 리포솜 조성물은 디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC) 및 콜레스테롤을 포함한다. 그런 리포솜은 예컨대 미국 특허 제 5,916,588호에서 설명된다. 추가의 적당한 리포솜 조성물, 그것의 제조 방법은 당해 기술분야에 알려져 있으며, 예를 들면 미국 특허 제 4,241,046호 및 6,355,267호를 포함한 다양한 공보물에서 설명된다.

[0184] **LINE 폴리뉴클레오티드**

[0185] 본 발명은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 제조합 (예컨대 합성) 핵산을 제공한다. 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 제조합 (예컨대 합성) 핵산은 본원에서 "본 발명의 LINE 핵산" 또는 "본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드"로 언급된다. 본 발명은 추가로 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 억제학적 조성물과 면역원 조성물을 아우르는 조성물을 제공한다.

[0186] 특정 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드는 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 이때 LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:1 내지 22 중 어느 하나에 표시된 것과 같은 아미노산 서열에 대해 최소한 약 75%, 최소한 약 80%, 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.

[0187] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 핵산은 LINE 폴리펩티드의 단일 유형 (또는 "종")을 암호화하는 뉴클레오티드

서열을 포함하는데, 예를 들면 어떤 구체예에서 LINE 핵산은 모두 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 가지는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 LINE 핵산 조성물은 둘 또는 그 이상의 상이한 LINE 핵산을 포함하는데, 예를 들면 조성물은 LINE 폴리펩티드의 집단을 암호화하는 LINE 핵산 집단을 포함하며, 그 집단의 구성원들은 아미노산 서열이 다를 수 있다. 암호화된 LINE 폴리펩티드의 집단은 2 내지 약 20개의 상이한 LINE 폴리펩티드를 포함할 수 있는데, 예를 들면 본 발명의 조성물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 내지 15, 또는 15 내지 20개의 상이한 LINE 폴리펩티드를 포함할 수 있으며, 각각은 다른 LINE 폴리펩티드의 아미노산 서열과 상이한 아미노산을 가진다. 예를 들어 어떤 구체예에서, 암호화된 LINE 폴리펩티드 집단은 첫 번째 아미노산을 가지는 첫 번째 LINE 폴리펩티드와 두 번째 아미노산 서열을 가지는 적어도 두 번째의 LINE 폴리펩티드를 포함하며, 이때 두 번째 아미노산 서열은 첫 번째 아미노산 서열과 다르다. 다른 구체예로서, 어떤 구체예에서 암호화된 LINE 폴리펩티드 집단은 첫 번째 아미노산 서열을 가지는 첫 번째 LINE 폴리펩티드, 두 번째 아미노산 서열을 가지는 두 번째 LINE 폴리펩티드 (이때 두 번째 아미노산 서열은 첫 번째 아미노산 서열과 상이하다), 및 세 번째 아미노산 서열을 가지는 적어도 세 번째 LINE 폴리펩티드를 포함하며, 이때 세 번째 아미노산 서열은 첫 번째와 두 번째 아미노산 서열과 상이하다. 다른 구체예에서, 암호화된 LINE 폴리펩티드는 상기에서 설명된 것과 같은 다량체화된 LINE 폴리펩티드이다.

[0188] 발현 벡터 및 전달 비히클

[0189] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드는 발현 벡터이다. 발현 벡터는 전사 및 번역 개시 영역을 제공할 것인데, 그것은 유도성 또는 구성성일 수 있으며, 코딩 영역은 전사 개시 영역, 전사 및 번역 종결 영역의 전사 조절 하에 작동가능하게 연결된다. 그러므로 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드는 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있고, 이때 LINE 폴리펩티드-암호화 뉴클레오티드 서열은 전사 조절 요소 (예컨대 프로모터)에 작동가능하게 연결되며, 전사 조절 요소는 유도성이거나 구성성이다.

[0190] 발현 벡터는 일반적으로 이중성 단백질을 암호화하는 핵산 서열의 삽입을 제공하기 위해 (예를 들면 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열의 삽입을 제공하기 위해) 프로모터 서열 근처에 위치한 편리한 제한 부위를 가진다. 발현 숙주에서 작동할 수 있는 선택가능한 마커가 존재할 수 있다. 적절한 발현 벡터로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 바이러스 벡터, 예컨대 백시니아 바이러스를 토대로 한 바이러스 벡터; 폴리오바이러스를 토대로 한 바이러스 벡터; 아데노바이러스를 토대로 한 바이러스 벡터 (예컨대 Li et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 35:2543 2549, 1994; Borrás et al., Gene Ther 6:515 524, 1999; Li and Davidson, PNAS 92:7700 7704, 1995; Sakamoto et al., H Gene Ther 5:1088 1097, 1999; WO 94/12649, WO 93/03769, WO 93/19191, WO 94/28938; WO 95/11984 및 WO 95/00655); 아데노-관련 바이러스를 토대로 한 바이러스 벡터 (예컨대 Ali et al., Hum Gene Ther 9:81 86, 1998, Flannery et al., PNAS 94:6916 6921, 1997; Bennett et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 38:2857 2863, 1997; Jomary et al., Gene Ther 4:683 690, 1997; Rolling et al., Hum Gene Ther 10:641 648, 1999; Ali et al., Hum Mol Genet 5:591 594, 1996; Srivastava in WO 93/09239, Samulski et al., J. Vir. (1989) 63:3822-3828; Mendelson et al., Virol. (1988) 166:154-165; 및 Flotte et al., PNAS (1993) 90: 10613-10617); SV40을 토대로 한 바이러스 벡터; 단순 포진 바이러스를 토대로 한 바이러스 벡터; 사람 면역결핍 바이러스를 토대로 한 바이러스 벡터 (예컨대 Miyoshi et al., PNAS 94:10319 23, 1997; Takahashi et al., J Virol 73:7812 7816, 1999); 레트로바이러스 벡터 (예컨대 쥐과의 백혈병 바이러스, 비장 괴사 바이러스, 및 라우스 육종 바이러스, 하베이 육종 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 사람 면역결핍 바이러스, 척수 증식성 육종 바이러스, 및 유방 종양 바이러스와 같은 레트로바이러스로부터 유도된 벡터); 등이 있다.

[0191] 많은 적절한 발현 벡터가 당업자들에게 공지되어 있고, 많은 경우 상업적으로 이용가능하다. 예를 들면 다음과 같은 벡터가 있다: 진핵 숙주 세포에 대해서 pXT1, pSG5 (Stratagene), pSVK3, pBPV, pMSG, 및 pSVLSV40 (Pharmacia). 그러나 어떠한 다른 벡터도 그것이 숙주 세포와 부합하는 한 사용될 수 있다. 활용되는 숙주/벡터 시스템에 따라 많은 적절한 전사 및 번역 조절 요소, 이를테면 구성성 및 유도성 프로모터, 전사 인핸서 요소, 전사 터미네이터, 등 중에서 어느 하나가 발현 벡터에 사용될 수 있다 (예를 들면 Bitter et al. (1987) *Methods in Enzymology*, 153:516-544).

[0192] 적절한 진핵 프로모터 (진핵세포에서 기능할 수 있는 프로모터)의 비-제한적인 실례로는 CMV 즉시 초기, HSV 터미딘 키나제, 초기 및 후기 SV40, 레트로바이러스로부터의 LTR, 및 마우스 메탈로티오네인-I가 있다. 적절한 벡터 및 프로모터의 선택은 당업자의 수준 내에서 이루어질 것이다. 발현 벡터는 또한 전사 개시 및 전사 터미네이터에 대한 리보솜 결합 부위를 함유할 수 있다. 발현 벡터는 또한 발현을 증폭시키기 위한 적절한 서열을 포

함할 수 있다.

- [0193] 본 발명의 재조합 벡터는 어떤 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 선택가능한 마커를 포함할 것이다. 또한 발현 벡터는 많은 구체예에서, 진핵세포 배양에 대한 디하이드로폴레이트 환원효소 또는 네오마이신 내성과 같은 형질전환된 숙주 세포의 선택을 위한 표현형 형질을 제공하기 위하여 하나 또는 그 이상의 선택가능한 마커 유전자를 함유할 수 있다.
- [0194] 다른 유전자 전달 비히클 및 방법도 사용될 수 있는데, 이를테면 죽은 아데노바이러스에 단독으로 연결되거나 연결되지 않은 다중양이온성 축합 DNA, 예컨대 Curiel (1992) *Hum. Gene Ther.* 3: 147-154; 리간드 연결된 DNA, 예를 들면 Wu (1989) *J. Biol. Chem.* 264:16985-16987; 진핵세포 전달 비히클 세포; 광중합된 하이드로겔 물질의 침착; 미국 특허 제 5,149,655호에서 설명된 것과 같은 휴대용 유전자 전달 입자총; 미국 특허 제 5,206,152호 및 WO 92/11033에서 설명된 것과 같은 이온화 방사선; 핵전하 중성화 또는 세포막과의 융합이 사용될 수 있다. 추가의 접근법들은 문헌에서 설명된다 (Philip (1994) *Mol. Cell Biol.* 14:2411-2418, 및 in Woffendin (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91:1581-1585).
- [0195] 벗은 DNA가 또한 사용될 수 있다. 예시적인 벗은 DNA 도입 방법은 WO 90/11092 및 미국 특허 제 5,580,859호에서 설명된다. 흡수 효율은 생체분해성 라텍스 비드를 사용하여 개선될 수 있다. DNA 코팅된 라텍스 비드는 비드에 의한 세포 이물 흡수 후에 세포 안으로 효율적으로 수송된다. 그 방법은 소수성을 증가시키고, 그로써 엔도솜의 파괴를 촉진하고 DNA의 세포질 안으로의 방출을 촉진하기 위하여 비드를 처리함으로써 한층 더 개선될 수 있다. 유전자 전달 비히클로서 작용할 수 있는 리포솜은 미국 특허 제 5,422,120호, PCT 번호 WO 95/13796, WO 94/23697, 및 WO 91/14445, 및 EP No 524 968에 설명되어 있다.
- [0196] 리포솜 또는 지질 핵산 전달 비히클이 또한 사용될 수 있다. 유전자 전달을 위한 리포솜 복합체는 예컨대 미국 특허 제 7,001,614호에서 설명된다. 예를 들어 DOTAP 및 적어도 하나의 콜레스테롤 및/또는 콜레스테롤-유도체를 포함하는 리포솜은 2.0mM 내지 10mM 범위의 몰비로 존재하며, 효과적인 전달 시스템을 제공하는데, 예를 들면 DOTAP 대 콜레스테롤의 몰비는 1:1 내지 3:1이다. 양이온성 지질 N-[(2,3-디올레오일옥시)프로필]-L-라이신 아마이드 (LADOP)는 LINE 폴리뉴클레오티드를 전달하기 위한 조성물에 사용될 수 있으며, 이때 LADOP-함유 리포솜은 예컨대 미국 특허 제 7,067,697호에서 설명된다. 트랜스펙션을 촉진할 수 있는 극성 머리 부분과 지방족 성분을 가지는 양친매성 지질을 포함하는 리포솜 제형이 사용하기에 적당하며, 예컨대 미국 특허 제 6,433,017호에서 설명된다.
- [0197] 사용하기에 적당한 추가의 비-바이러스 전달은 Woffendin et al, (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:11581-11585에서 설명된 접근법과 같은 기계식 전달 시스템을 포함한다. 더욱이 코딩 서열과 그러한 발현 생성물은 광중합된 하이드로겔 물질의 침착을 통해 전달될 수 있다. 코딩 서열의 전달을 위해 사용될 수 있는 유전자 전달을 위한 다른 종래의 방법들은 예를 들면 미국 특허 제 5,149,655호에서 설명된 것과 같은 휴대용 유전자 전달 입자총의 사용; 미국 특허 제 5,206,152호 및 PCT No. WO 92/11033에서 설명된 것과 같은 전달된 유전자의 활성화를 위한 이온화 방사선의 사용을 포함한다.
- [0198] 조성물
- [0199] 본 발명은 본 발명의 LINE 핵산을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 LINE 핵산을 포함하는 조성물은 하나 또는 그 이상의 염, 예컨대 NaCl, MgCl, KCl, MgSO₄, 등; 완충제, 예컨대 트리스 완충제, N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄술포산)(HEPES), 2-(N-모르폴리노)에탄술포산 (MES), 2-(N-모르폴리노)에탄술포산 나트륨 염 (MES), 3-(N-모르폴리노)프로판술포산 (MOPS), N-트리스[히드록시메틸]메틸-3-아미노프로판술포산 (TAPS), 등; 가용화제; 계면활성제, 예컨대 비-이온성 계면활성제, 예를 들면 트윈-20 등; 뉴클레아제 억제제 등을 포함할 수 있다. 어떤 구체예에서는, 아래에서 보다 상세하게 설명되는 것과 같이, 본 발명의 LINE 핵산 조성물은 면역원 조성물이다.
- [0200] 약제학적 조성물
- [0201] 본 발명은 본 발명의 LINE 핵산과 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 광범위한 약제학적으로 허용되는 부형제는 당해 기술분야에 공지되어 있고, 따라서 본원에서 상세하게 논의될 필요는 없다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 광범위한 공보물에서 충분히 설명되어 왔다. 예를 들면 A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds, 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; and Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et

al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

- [0202] 약제학적으로 허용되는 부형제, 예컨대 비히클, 보조제, 담체 또는 희석제는 대중이 쉽게 이용할 수 있다. 더욱이 약제학적으로 허용되는 보조 물질, 예컨대 pH 조절제 및 완충제, 등장성 조절제, 안정화제, 습윤제 등도 대중이 쉽게 이용할 수 있다.
- [0203] 적당한 부형제 비히클은 예를 들면 물, 식염수, 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등과 그것들의 조합이다. 또한 필요에 따라 비히클은 소량의 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다.
- [0204] 면역원 조성물
- [0205] 본 발명은 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 면역원 조성물을 제공한다. 그것의 투여를 필요로 하는 개체에게 투여될 때 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드는 세포, 예컨대 항원-제공 세포에 의해 흡수되고, 암호화된 LINE 폴리펩티드는 세포에서 생성되며, LINE 폴리펩티드는 폴리펩티드 단편 ("에피토프 단편")으로 처리된 후 세포 표면에 MHC 분자와 결합된 상태로 나타난다. 암호화된 LINE 폴리펩티드는 세포 표면에 나타난 에피토프(들)에 대해 T 세포 반응을 자극하거나 증강시킨다. LINE 에피토프가 또한 레트로바이러스-감염된 세포 상에 존재하며, 레트로바이러스-감염 세포에 대한 T 세포 반응 또한 일어난다.
- [0206] 본 발명의 LINE 핵산을 포함하는 본 발명의 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 핵산 외에 하나 또는 그 이상의 추가 성분을 포함하는데, 예를 들면 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함하는 면역원 조성물에 대해 위에서 설명된 것과 같다.
- [0207] 보조제
- [0208] 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드와 보조제를 포함한다. 적당한 보조제는 사람에게 사용하기에 적당한 것들을 포함한다. 사람에게 사용될 수 있는 공지된 적당한 보조제의 예를 들면, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 다음과 같은 것들이 있다: 명반, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄 하이드록사이드, MF59 (4.3% w/v 스쿠알렌, 0.5% w/v 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 0.5% w/v 소르비탄 트리올레에이트 (Span 85)), a CpG-함유 핵산 (시토신이 메틸화되지 않은 경우), QS21 (사포닌 보조제), MPL (모노포스포릴 지질 A), 3DMPL (3-O-탈아실화된 MPL), Aquilla 추출물, ISCOMS (예컨대 Sjolander et al. (1998) *J. Leukocyte Biol.* 64:713), LT/CT 돌연변이, 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜리드) (PLG) 미소입자, Quil A, 인터류킨 등. 동물 실험을 포함하여 그것에만 한정되지 않는 수의학적 용도에 대해서는 다음과 같은 것들을 사용할 수 있다: 프로인트 보조제, N-아세틸-뮤라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민 (thr-MDP), N-아세틸-노르-뮤라밀-L-알라닐-D-이소글루타민 (CGP 11637, nor-MDP로 언급됨), N-아세틸뮤라밀-L-알라닐-D-이소글루타미닐-L-알라닌-2-(1'-2'-디팔미토일-sn-글리세로-3-히드록시포스포릴옥시)-에틸아민 (CGP 19835A, MTP-PE로 언급됨), 및 RIBI, 이것은 박테리아로부터 추출된 세 가지 성분, 모노포스포릴 지질 A, 트레할로스 디미콜레이트 및 세포벽 골격 (MPL+TDM+CWS)을 2% 스쿠알렌/트윈 80 에멀션에 포함한다.
- [0209] 조성물의 효력을 증가시키기 위해 사용되는 보조제의 추가의 실례로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 다음과 같은 것들이 있다: (1) 수중유 에멀션 제형 (뮤라밀 펩티드 (아래 참조) 또는 박테리아 세포벽 성분과 같은 다른 특이한 면역자극제가 있거나 없는), 예를 들면 (a) 미소유동화제를 사용하여 하위미크론 입자로 제형된, 5% 스쿠알렌, 0.5% 트윈 80 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트), 및 0.5% Span 85 (소르비탄 트리올레에이트)를 함유하는 (임의로 디팔미토일 포스파티딜에탄올아민 (MTP-PE)에 공유 결합된 뮤라밀 트리펩티드를 함유하는) MF59TM (WO90/14837, Chapter 10 in *Vaccine design the subunit and adjuvant approach*, eds. Powell & Newman, Plenum Press 1995), (b) 하위미크론 에멀션으로 미소유동화되었거나 더 큰 입자 크기의 에멀션을 생성하기 위해 와동된, 10% 스쿠알렌, 0.4% 트윈 80, 5% 플루로닉-차단된 중합체 L121, 및 thr-MDP를 함유하는 SAF, 및 (c) 2% 스쿠알렌, 0.2% 트윈 80, 및 하나 또는 그 이상의 박테리아 세포벽 성분, 예컨대 모노포스포릴 지질 A (MPL), 트레할로스 디미콜레이트 (TDM), 및 세포벽 골격 (CWS), 예컨대 MPL+CWS (DETOXTM)를 함유하는 RIBITM 보조제 시스템 (RAS), (Ribi Immunochem, Hamilton, MT); (2) 사포닌 보조제, 예컨대 QS21 또는 STIMULONTM (Cambridge Bioscience, Worcester, MA)가 사용될 수 있거나 그것으로부터 생성된 입자, 예컨대 추가의 계면활성제가 전혀 없을 수 있는 ISCOM (면역자극 복합체), 예컨대 WO 00/07621; (3) 완전 프로인트 보조제 (CFA) 및 불완전 프로인트 보조제 (IFA); (4) 사이토킨, 예를 들면 인터류킨 (예컨대 IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 (WO99/44636) 등, 인터페론 (예컨대 감마 인터페론), 대식세포 콜로니 자극 인자 (M-CSF), 종양 괴사 인자 (TNF), 다른 TNF 슈퍼패밀리 분자 (예컨대 CH40L, OX40L, 등); (5) 임의로 페렴구균성

당과 함께 사용될 때 실질적인 명반의 부재시의 모노포스포릴 지질 A (MPL) 또는 3-O-탈아실화된 MPL (3dMPL), 예컨대 GB-2220221, EP-A-0689454, W000/56358; (6) 예를 들어 QS21 및/또는 수중유 에멀션과 3dMPL과의 조합, 예컨대 EP-A-0835318, EP-A-0735898, EP-A-0761231; (7) CpG 모티프를 포함하는, 즉 최소한 하나의 CG 디뉴클레오티드를 함유하는 올리고뉴클레오티드 (이때 시토신은 메틸화되지 않는다) [Krieg *Vaccine* 2000, 19, 618-622; Krieg *Curr Opin Mol Ther*2001 3:15-24; Roman et al., *Nat. Med.*, 1997, 3, 849-854; Weiner et al., *PNAS USA*, 1997, 94, 10833-10837, Davis et al., *J. Immunol*, 1998, 160, 870-876; Chu et al., *J. Exp. Med*, 1997, 186, 1623-1631; Lipford et al., *Eur. J. Immunol*, 1997, 27, 2340-2344; Moldoveanu et al., *Vaccine*, 1988, 16, 1216-1224, Krieg et al., *Nature*, 1995, 374, 546-549; Klinman et al., *PNAS USA*, 1996, 93, 2879-2883; Ballas et al., *J. Immunol*, 1996, 157, 1840-1845; Cowdery et al., *J. Immunol*, 1996, 156, 4570-4575; Halpern et al., *Cell Immunol*, 1996, 167, 72-78; Yamamoto et al., *Jpn. J. Cancer Res*, 1988, 79, 866-873; Stacey et al., *J. Immunol*, 1996, 157, 2116- 2122; Messina et al., *J. Immunol*, 1991, 147, 1759-1764; Yi et al., *J. Immunol*, 1996, 157, 4918-4925; Yi et al., *J. Immunol*, 1996, 157, 5394-5402; Yi et al., *J. Immunol*, 1998, 160, 4755-4761; 및 Yi et al., *J. Immunol*, 1998, 160, 5898-5906; 국제 특허 출원 W096/02555, W098/16247, W098/18810, W098/40100, W098/55495, W098/37919 및 W098/52581]; (8) 폴리옥시에틸렌 에테르 또는 폴리옥시에틸렌 에스테르, 예컨대 W099/52549; (9) 옥톡시놀과 조합된 폴리옥시에틸렌 에테르 (W001/21207) 또는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 또는 최소한 하나의 추가의 비-이온성 계면활성제, 예컨대 옥톡시놀과 조합된 에스테르 계면활성제 (W001/21152); (10) 사포닌 및 면역자극성 올리고뉴클레오티드 (예컨대 CpG 올리고뉴클레오티드)(W000/62800); (11) 면역자극제 및 금속 염 입자, 예컨대 W000/23105; (12) 사포닌 및 수중유 에멀션, 예컨대 W099/11241; (13) 사포닌 (예컨대 QS21)+3dMPL+IM2 (임의 로+스테롤), 예컨대 W098/57659; (14) 조성물의 효력을 증진시키기 위한 면역자극제로서 작용하는 기타 물질. 뮤라밀 펩티드는 N-아세틸-뮤라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민 (thr-MDP), N-25 아세틸-노르뮤라밀-L-알라닐-D-이소글루타민 (nor-MDP), N-아세틸뮤라밀-L-알라닐-D-이소글루타미닐-L-알라닌-2-(1'-2'-디팔미토일-sn-글리세로-3-히드록시포스포포틸옥시)-에틸아민 MTP-PE) 등을 포함한다.

[0210] 본 발명의 면역원 조성물은 종래의 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면 약제학적 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 나트륨 사카린, 탈크, 셀룰로오스, 글루코오스, 슈크로오스, 마그네슘, 카보네이트, 등을 포함할 수 있다. 본 발명의 면역원 조성물은 예를 들면 pH 조정제 및 완충제, 독성 조정제 등, 예컨대 아세트산 나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산 나트륨 등과 같이 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용되는 보조 물질을 필요에 따라 생리적 조건에 근접하기 위해 포함할 수 있다. 이들 제형 중에 본 발명의 LINE 핵산의 농도는 광범위하게 달라질 수 있으며, 예컨대 선택된 특정 투여 방식과 환자의 필요에 따라 유체 부피, 점도, 체중 등과 같은 다양한 인자를 토대로 선택될 수 있다. 그 결과의 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 환, 캡슐, 분말, 젤, 크림, 로션, 연고, 에어로솔 등의 형태일 수 있다.

[0211] 약제학적 제형 중의 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드의 농도는 크게 달라질 수 있다. 예를 들면 약 0.1% 미만, 약 0.1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 20%, 약 20% 내지 약 50%, 또는 그 이상 (중량%)이며, 선택된 특정 투여 방식에 따라 유체 부피, 점도 등과 같은 다양한 인자를 토대로 선택될 것이다.

[0212] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드는 하나 또는 그 이상의 지질과 함께 제형된다. 예를 들어 다양한 크기의 리포솜이 제조될 수 있다. 형성된 작은 리포솜 또는 소포는 단일층으로 약 20 내지 400 나노미터의 범위에 속하는 크기를 가지며, 다층 소포를 초음파에 노출시킴으로써, 규정된 크기의 기공을 가지는 막을 통해 가압하에 압출시킴으로써, 또는 고압 균등화에 의해 제조될 수 있다. 직경 크기가 약 0.1 내지 1 μ m 범위인 더 큰 단일층 리포솜은 지질이 유기 용매 또는 계면활성제에 용해되고 가용화된 제제가 증발 또는 투석에 의해 각각 제거될 때 얻어질 수 있다. 특별한 지질 또는 엄격한 탈수-수화 조건을 필요로 하는 방법들에 의한 더 작은 단일층 리포솜의 융합은 세포만큼 큰 또는 세포보다 더 큰 단일층 베셀을 생성할 수 있다.

[0213] 리포솜은 하나 또는 그 이상의 양이온 지질, 예컨대 다음의 것들을 포함한다: DDAB, 디메틸디옥타데실 암모늄 브로마이드; N-[1-(2,3-디올로일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 메틸술페이트; 1,2-디아실-3-트리메틸암모늄-프로판, (디올레일 (DOTAP), 디미리스토일, 디팔미토일, 디세아로일을 포함하며, 이것들에 한정되지 않음); 1,2-디아실-3-디메틸암모늄-프로판, (디올레오일, 디미리스토일, 디팔미토일, 디세아로일을 포함하며, 이것들에 한정되지 않음) DOTMA, N-[1-[2,3-비스(올레오일옥시)]프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드; DOGS, 디옥타데실아미도글리실스퍼민; DC-콜레스테롤, 3 β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄)카바모일]콜레스테롤; DOSPA, 2,3-디올레오일옥시-N-(2-(스퍼민카르복시아미도)-에틸)-N,N-디메틸-1-프로판아미늄 트리플루오로아세테이트; 1,2-디아실-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (디올레오일 (DOEPC), 디라우로일, 디미리스토일, 디팔미토일, 디스테아로

일, 팔미토일-올레오일을 포함하며, 이것들에 한정되지 않음); β -알라닐 콜레스테롤; CTAB, 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드; 디C14-아미딘, N-t-부틸-N'-테트라데실-3-테트라데실아미노프로피온아미딘; 14Dea2, 0,0'-디테트라데카놀틸-N-(트리메틸암모니오아세틸) 디에탄올아민 클로라이드; DOSPER, 1,3-디올레오일옥시-2-(6-카르복시-스퍼필)-프로필아미드; N,N,N',N'-테트라메틸-N,N'-비스(2-히드록시에틸)-2,3-디올레오일옥시-1,4-부탄디암모늄 요오다이드; 1-[2-(아실옥시)에틸]-2-알킬(알케닐)-3-(2-히드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드 유도체, 예컨대 1-[2-(9(Z)-옥타데카노일옥시)에틸]-2-(8(Z)-헵타데세닐-3-(2-히드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드 (DOTM), 1-[2-(헥사데카노일옥시)에틸]-2-펜타데실-3-(2-히드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드 (DPTIM); 1-[2-테트라데카노일옥시)에틸]-2-트리데실-3-(2-히드록시에틸)이미다졸리늄 클로라이드 (DMTIM) (Solodin et al. (1995) *Biochem.*43:13537-13544에 설명된 것과 같음); 4차 아민상에 히드록시알킬 부분을 함유하는 2,3-디알킬 옥시프로필 4차 암모늄 화합물 유도체, 예컨대 1,2-디올레오일-3-디메틸-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DORI); 1,2-디올레일옥시프로필-3-디메틸-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DORIE); 1,2-디올레일옥시프로필-3-디메틸-히드록시프로필 암모늄 브로마이드 (DORIE-HP); 1,2-디올레일옥시프로필-3-디메틸-히드록시부틸 암모늄 브로마이드 (DORIE-HB); 1,2-디올레일옥시프로필-3-디메틸-히드록시펜틸 암모늄 브로마이드 (DORIE-HPe); 1,2-디미리스틸옥시프로필-3-디메틸-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DMRIE); 1,2-디팔미틸옥시프로필-3-디메틸-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DPRIE); 1,2-디스테릴옥시프로필-3-디메틸-히드록시에틸 암모늄 브로마이드 (DSRIE), 예컨대 Felgner et al. (1994) *J. Biol. Chem.* 269:2550-2561에서 설명된다. 상기에서 언급된 지질 중 많은 것은 다음의 회사들로부터 상업적으로 이용할 수 있다: Avanti Polar Lipids, Inc., Sigma Chemical Co., Molecular Probes, Inc., Northern Lipids, Inc., Roche Molecular Biochemicals, 및 Promega Corp.

[0214] 리포솜은 양이온 지질을 단독으로, 또는 다른 지질, 특히 중성 지질, 예를 들면 콜레스테롤; 1,2-디아실-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (디올레오일 (DOPE), 1,2-디아실-sn-글리세로-3-포스포콜린; 천연 난황 포스파티딜 콜린 (PC), 등; 합성 모노- 및 디아실 포스포콜린 (예컨대 모노아실 포스파티딜 콜린 (MOPC)을 포함하며, 이것들에 한정되지 않음) 및 포스포에탄올아민과 혼합된 지질을 포함할 수 있다. 상기 디아실 유도체에 대해 합성이거나 천연 두 가지의 비대칭 지방산, 및 혼합된 제형이 또한 포함될 수 있다.

[0215] 다른 적당한 리포솜 조성물은 디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC) 및 콜레스테롤을 포함한다. 그런 리포솜은 예컨대 미국 특허 제 5,916,588호에서 설명된다. 추가의 적당한 리포솜 조성물, 그것의 제조 방법은 당해 기술분야에 알려져 있으며, 예를 들면 미국 특허 제 4,241,046호 및 6,355,267호를 포함한 다양한 공보물에서 설명된다.

[0216] **치료 방법**

[0217] 다양한 치료방법이 본 개시내용에 의해 고려되는데, 그 방법들은 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 활용한다. 본 발명의 치료 방법은 개체에게서 LINE 폴리펩티드에 대한 면역반응을 유도하는 방법, 예컨대 레트로바이러스 감염 (예컨대 렌티바이러스 감염)의 치료를 위해, 암 등의 치료를 위해서 LINE 폴리펩티드에 대한 대상의 면역반응을 증강시키는 방법, 및 예를 들어 자가면역 장애를 치료하기 위해, 정신분열병을 치료하기 위해 LINE 폴리펩티드에 대한 대상의 면역반응을 감소시키는 방법을 포함한다.

[0218] **레트로바이러스-감염 세포에 대한 면역반응을 유도 또는 증강시키는 방법**

[0219] 본 발명은 T 세포 면역반응을 필요로 하는 개체에게서 레트로바이러스-감염 세포, 예컨대 HTLV-감염 세포에 대한 T 세포 면역반응을 유발, 유도, 또는 증강시키는 방법을 제공한다. 그 방법은 일반적으로 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0220] 그러므로 예를 들면 본 발명은 개체의 레트로바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 필요로 하는 개체에게 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드 (예컨대 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드), 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 약제학적 조성물, 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체에에서, 본 발명은 개체에서 레트로바이러스 감염을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 그럴 필요가 있는 개체에게, 효과적인 양의 본 발명의 LINE 면역원 조성물, 예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 개체에서

레트로바이러스 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하는 것을 제공한다. 본 발명은 개체에서 레트로바이러스 감염의 치료를 위한 의약의 제조시에 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 사용하는 것을 제공한다. 본 발명은 개체에서 레트로바이러스 감염을 치료하기 위한 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 제공한다. 본 발명은 개체에서 레트로바이러스 감염을 치료하기 위한 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 제공한다.

[0221] 그러므로, 예를 들어 본 발명은 개체에서 HTLV 감염을 치료하는 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 그럴 필요가 있는 개체에게 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드 (예컨대 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드), 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 억제학적 조성물, 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 개체에서 HTLV 감염을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 그럴 필요가 있는 개체에게, 효과적인 양의 본 발명의 LINE 면역원 조성물, 예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 개체에서 HTLV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 사용하는 것을 제공한다. 본 발명은 개체에서 HTLV 감염의 치료를 위한 의약의 제조시에 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 사용하는 것을 제공한다. 본 발명은 개체에서 HTLV 감염을 치료하기 위한 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 제공한다. 본 발명은 개체에서 HTLV 감염을 치료하기 위한 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 제공한다.

[0222] 어떤 구체예에서 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 바이러스 부하와 비교하여 레트로바이러스 부하 (예컨대 HTLV 부하)를 최소한 약 5%, 최소한 약 10%, 최소한 약 20%, 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 75%, 최소한 약 85%, 또는 최소한 약 90% 감소시키는 양이다.

[0223] 어떤 구체예에서, 레트로바이러스-감염 세포에 대한 T 세포 면역반응을 유발, 유도, 또는 증강시키는 본 발명의 방법은 그럴 필요가 있는 개체에게 효과적인 양의 본 발명의 면역원 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 본 발명의 면역원 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 바이러스 부하와 비교하여 레트로바이러스 부하를 최소한 약 5%, 최소한 약 10%, 최소한 약 20%, 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 75%, 최소한 약 85%, 또는 최소한 약 90% 감소시키는 양이다. 어떤 구체예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함한다. 다른 구체예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0224] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 레트로바이러스-감염 세포 상에 존재하는 레트로바이러스 에피토프에 특이한 T 세포의 수의 증가를 초래한다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 레트로바이러스 에피토프에 특이한 T 세포의 수와 비교하여, 레트로바이러스-감염 세포 상에 존재하는 레트로바이러스 에피토프에 특이한 T 세포의 수를 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상 증가시키는 결과를 초래하는 양이다.

[0225] 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 레트로바이러스-감염 세포상에 존재하는 레트로바이러스 에피토프에 특이한 T 세포의 수의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 면역원 조성물로 치료하기 전 개체에서의 레트로바이러스 에피토프에 특이한 T 세포 수와 비교하여, 레트로바이러스-감염 세포 상에 존재하는 레트로바이러스 에피토프에 특이한 T 세포 수의 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함한다. 다른 구체

예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0226] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 레트로바이러스-감염 세포 상에 존재하는 레트로바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수의 증가를 초래한다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 레트로바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수와 비교하여, 레트로바이러스-감염 세포 상에 존재하는 레트로바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수를 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상 증가시키는 결과를 초래하는 양이다.

[0227] 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 레트로바이러스-감염 세포상에 존재하는 레트로바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 면역원 조성물로 치료하기 전 개체에서의 레트로바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포 수와 비교하여, 레트로바이러스-감염 세포 상에 존재하는 레트로바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포 수의 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함한다. 다른 구체예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0228] 어떤 구체예에서, 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물이 투약되지 않은 개체 (즉 HTLV와 같은 레트로바이러스로 감염되지 않은 개체)에게 투여되는 경우, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 개체가 나중에 HTLV와 같은 레트로바이러스로 감염된다면 레트로바이러스 감염으로부터 질병 증상을 전개할 가능성을 감소시키는 양이다. 어떤 구체예에서, 예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물이 투약되지 않은 개체 (즉 레트로바이러스로 감염되지 않은 개체)에게 투여되는 경우, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 개체가 나중에 HIV와 같은 레트로바이러스로 감염된다면 레트로바이러스 감염을 제한하거나 및/또는 제거할 가능성을 증가시키는 양이다.

[0229] 어떤 구체예에서, 예를 들어 본 발명의 면역원 조성물이 투약되지 않은 개체 (즉 HTLV와 같은 레트로바이러스로 감염되지 않은 개체)에게 투여되는 경우, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 개체가 나중에 HTLV와 같은 레트로바이러스로 감염된다면 레트로바이러스 감염으로부터 질병 증상을 전개할 가능성을 감소시키는 양이다. 어떤 구체예에서, 예컨대 본 발명의 면역원 조성물이 투약되지 않은 개체 (즉 레트로바이러스로 감염되지 않은 개체)에게 투여되는 경우, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 개체가 나중에 HIV와 같은 레트로바이러스로 감염된다면 레트로바이러스 감염을 제한하거나 및/또는 제거할 가능성을 증가시키는 양이다.

[0230] **렌티바이러스-감염 세포에 대한 면역반응을 유도 또는 증강시키는 방법**

[0231] 본 발명은 T 세포 면역반응을 필요로 하는 개체에게서 렌티바이러스-감염 세포, 예컨대 HIV-감염 세포에 대한 T 세포 면역반응을 유발, 유도, 또는 증강시키는 방법을 제공한다. 그 방법은 일반적으로 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0232] 본 발명은 개체의 렌티바이러스 감염 (예컨대 HIV 감염)을 치료하는 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 그럴 필요가 있는 개체에게 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드 (예컨대 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드), 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 약제학적 조성물, 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 개체에서 렌티바이러스 감염을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 그럴 필요가 있는 개체에게, 효과적인 양의 본 발명의 LINE 면역원 조성물, 예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명

의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 개체에서 렌티바이러스 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하는 것을 제공한다. 본 발명은 개체에서 렌티바이러스 감염의 치료를 위한 의약의 제조시에 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 사용하는 것을 제공한다. 본 발명은 개체에서 렌티바이러스 감염을 치료하기 위한 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 제공한다. 본 발명은 개체에서 렌티바이러스 감염을 치료하기 위한 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 제공한다.

[0233] 본 발명은 개체에서 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 그럴 필요가 있는 개체에게 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드 (예컨대 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드), 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 약제학적 조성물, 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 개체에서 HIV 감염을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 그럴 필요가 있는 개체에게, 효과적인 양의 본 발명의 LINE 면역원 조성물, 예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 개체에서 HIV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 사용하는 것을 제공한다. 본 발명은 개체에서 HIV 감염의 치료를 위한 의약의 제조시에 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 사용하는 것을 제공한다. 본 발명은 개체에서 HIV 감염을 치료하기 위한 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 제공한다. 본 발명은 개체에서 HIV 감염을 치료하기 위한 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 제공한다.

[0234] 어떤 구체예에서 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 바이러스 부하와 비교하여 개체의 바이러스 부하 (예컨대 HIV 바이러스 부하)를 최소한 약 5%, 최소한 약 10%, 최소한 약 20%, 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 75%, 최소한 약 85%, 또는 최소한 약 90% 감소시키는 양이다.

[0235] 어떤 구체예에서, 개체에서 렌티바이러스-감염 세포에 대한 T 세포 면역반응을 유발, 유도, 또는 증강시키는 본 발명의 방법은 그럴 필요가 있는 개체에게 효과적인 양의 본 발명의 면역원 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 면역원 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 바이러스 부하와 비교하여, 개체의 바이러스 부하를 최소한 약 5%, 최소한 약 10%, 최소한 약 20%, 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 75%, 최소한 약 85%, 또는 최소한 약 90% 감소시키는 양이다. 어떤 구체예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함한다. 다른 구체예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0236] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 개체의 CD4⁺ T 림프구 수준과 기능(들)의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 CD4⁺ T 림프구 수준과 비교하여, 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상 증가시키는 결과를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은, 사람에 대한 정상 범위가 mm³ 혈액 당 약 600 내지 약 1500 CD4⁺ T 림프구인 경우 정상 범위 내에 있는 CD4⁺ T 림프구의 수를 초래한다.

[0237] 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 개체의 CD4⁺ T 림프구 수준과 기능(들)의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조

성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 본 발명의 면역원 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 CD4⁺ T 림프구 수준과 비교하여, 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상 증가시키는 결과를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은, 사람에게 대한 정상 범위가 mm3 혈액 당 약 600 내지 약 1500 CD4⁺ T 림프구인 경우 정상 범위 내에 있는 CD4⁺ T 림프구의 수를 초래한다. 어떤 구체예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함한다. 다른 구체예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0238] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 렌티바이러스-감염 세포 (예컨대 HIV-감염 세포) 상에 존재하는 렌티바이러스 에피토프 (예컨대 HIV 에피토프)에 특이한 T 세포의 수의 증가를 초래한다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 렌티바이러스 에피토프에 특이한 T 세포의 수와 비교하여, 렌티바이러스-감염 세포 (예컨대 HIV-감염 세포) 상에 존재하는 렌티바이러스 에피토프 (예컨대 HIV 에피토프)에 특이한 T 세포의 수를 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상 증가시키는 결과를 초래하는 양이다.

[0239] 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 렌티바이러스-감염 세포상에 존재하는 렌티바이러스 에피토프에 특이한 T 세포의 수의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 면역원 조성물로 치료하기 전 개체에서의 렌티바이러스 에피토프에 특이한 T 세포 수와 비교하여, 렌티바이러스-감염 세포 상에 존재하는 렌티바이러스 에피토프에 특이한 T 세포 수의 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함한다. 다른 구체예에서, 면역원 조성물은 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0240] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 렌티바이러스-감염 세포 상에 존재하는 렌티바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수의 증가를 초래한다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 렌티바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수와 비교하여, 렌티바이러스-감염 세포 상에 존재하는 렌티바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수를 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상 증가시키는 결과를 초래하는 양이다.

[0241] 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 렌티바이러스-감염 세포상에 존재하는 렌티바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 면역원 조성물로 치료하기 전 개체에서의 렌티바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포 수와 비교하여, 렌티바이러스-감염 세포 상에 존재하는 렌티바이러스 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포 수의 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상의 증가를 초래하는 양이다.

[0242] 어떤 구체예에서, 예를 들어 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물이 투약되지 않은 개체 (즉 HIV와 같은 렌티바이러스로 감염되지 않은 개체)에게 투여되는 경우, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 개체가 나중에 HIV와 같은 렌티바이러스로 감염된다면 렌티바이러스 감염으로부터 질병 증상을 전개할 가능성을 감소시키는 양이다. 어떤 구체예에서, 예컨대 본 발명의

LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물이 투약되지 않은 개체 (즉 HIV와 같은 렌티바이러스로 감염되지 않은 개체)에게 투여되는 경우, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에 투여될 때, 개체가 나중에 HIV와 같은 렌티바이러스로 감염된다면 렌티바이러스 감염을 제한하거나 및/또는 제거할 가능성을 증가시키는 양이다.

[0243] 어떤 구체예에서, 예를 들어 본 발명의 면역원 조성물이 투약되지 않은 개체 (즉 HIV와 같은 렌티바이러스로 감염되지 않은 개체)에게 투여되는 경우, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에 투여될 때, 개체가 나중에 HIV와 같은 렌티바이러스로 감염된다면 렌티바이러스 감염으로부터 질병 증상을 전개할 가능성을 감소시키는 양이다. 어떤 구체예에서, 예컨대 본 발명의 면역원 조성물이 투약되지 않은 개체 (즉 HIV와 같은 렌티바이러스로 감염되지 않은 개체)에게 투여되는 경우, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에 투여될 때, 개체가 나중에 HIV와 같은 렌티바이러스로 감염된다면 렌티바이러스 감염을 제한하거나 및/또는 제거할 가능성을 증가시키는 양이다.

[0244] 조합 치료법

[0245] 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물은 렌티바이러스 감염의 치료를 위해, 또는 렌티바이러스 감염 (예컨대 박테리아 감염, 진균 감염, 등)을 수반할 수 있는 장애의 치료를 위해 하나 또는 그 이상의 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 치료제는 베타-락탐 항체, 테트라사이클린, 클로람페니콜, 네오마이신, 그라미시딘, 바시트라신, 숄폰아미드, 니트로푸라존, 날리딕스산, 코르티손, 하이드로코르티손, 베타메타손, 텍사메타손, 플루오코르톨론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 인도메타신, 숄린다, 아시클로비어, 아만타딘, 리만타딘, 제조함 가용성 CD4 (rsCD4), 항-수용체 항체 (예컨대 리노바이러스에 대한), 네비라핀, 시도포비어 (Vistide™), 3나트륨 포스포노포르메이트 (Foscamet™), 팜시클로비어, 펜시클로비어, 발라시클로비어, 핵산/복제 억제제, 인터페론, 지도부딘 (AZT, Retrovir™), 디다노신 (디테옥시이노신, ddI, Videx™), 스타부딘 (d4T, Zerit™), 잘시타빈 (디테옥시시토신, ddC, Hivid™), 네비라핀 (Viramune™), 라미부딘 (EpiVir™, 3TC), 프로테아제 억제제, 사퀴나비어 (Invirase™, Fortovase™), 리토나비어 (Norvir™), 넬피나비어 (Viracept™), 에파비렌즈 (Sustiva™), 아카카비어 (Ziagen™), 암프레나비어 (Agenerase™), 인디나비어 (Crixivan™), 강시클로비어, AzDU, 델라비리딘 (Rescriptor™), 칼레트라, 트리지비어, 리파민, 클라티로마이신, 에리트로포이에틴, 콜로니 자극 인자 (G-CSF 및 GM-CSF), 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 아드리아마이신, 플루오로우라실, 메토티렉세이트, 아스파라기나제 및 그것들의 조합이다.

[0246] 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드 또는 본 발명의 LINE 조성물과 조합하여 투여될 수 있는 HIV 감염을 치료하기 위한 제제는 예를 들면 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (예컨대 Efavirenz, Nevirapine, Delavirdine, Etravirine), 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 억제제 (예컨대 Zidovudine, Didanosine, Zalcitabine, Stavudine, Lamivudine, Abacavir, Emtricitabine), 뉴클레오티드 유사체 역전사효소 억제제 (Tenofovir, Adefovir), HIV 프로테아제 억제제 (Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Tipranavir, Darunavir), HIV 통합효소 억제제 (예컨대 raltegravir, elvitegravir), HIV 유입 또는 융합 억제제 (예컨대 Maraviroc, enfuvirtide), 및 돌연변이 억제제 (예컨대 bevirimat, vivecon)이다.

[0247] 암 치료 방법

[0248] 본 발명은 추가로 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이때 암 상태는 LINE 폴리펩티드의 비정상적인 발현 또는 LINE 폴리펩티드의 증가된 발현과 관련되는데, 예를 들면 암이 암세포 또는 LINE 폴리펩티드의 비정상적인 발현을 나타내는 전암 세포를 포함하는 경우이다 (예를 들어 동일한 세포 유형의 비-암 (정상) 세포에 의해 발현된 LINE 폴리펩티드의 수준보다 최소한 약 15%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 75%, 최소한 약 2배, 최소한 약 5배, 또는 최소한 약 10배, 또는 10배 이상 더 높은 수준으로 LINE 폴리펩티드를 발현한다). 그런 암으로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 흑색종, 난소암, 유방암, 및 고환암 (이를테면 기형종, 고환종, 및 배단계 암종 또는 하나 또는 그 이상의 이들 유형으로 구성된 혼합 종양)이 있다. 그 방법은 일반적으로 그럴 필요가 있는 개체에게 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드 (예컨대 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드), 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드,

또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 억제학적 조성물, 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, 일반적으로 방법은 그럴 필요가 있는 개체에게 효과적인 양의 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 하나 또는 그 이상의 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 하나 또는 그 이상의 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 투여하는 것을 포함한다.

- [0249] 본 발명은 개체의 암, 예컨대 흑색종, 난소암, 유방암, 및 고환암 (이를테면 기형종, 고환종, 및 배 단계 암종 또는 하나 또는 그 이상의 이들 유형으로 구성된 혼합 종양)을 치료하는 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 그럴 필요가 있는 개체에게 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드 (예컨대 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드), 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 억제학적 조성물, 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 개체의 암을 치료하는 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 그럴 필요가 있는 개체에게 효과적인 양의 본 발명의 LINE 면역원 조성물, 예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 개체의 암을 치료하기 위한 의학의 제조시에 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 사용하는 것을 제공한다. 본 발명은 개체의 암을 치료하기 위한 의학의 제조시에 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 사용하는 것을 제공한다. 본 발명은 개체에서 암을 치료하기 위하여 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 제공한다. 본 발명은 개체에서 암을 치료하기 위한 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 제공한다.
- [0250] 예를 들어 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물은 종양 (예컨대 고체 종양)을 가지는 개체에게 투여되는데, 이때 종양 세포는 암 상태의 마커로서 LINE 폴리펩티드, 예컨대 LINE-1 폴리펩티드를 발현한다.
- [0251] 예를 들어 효과적인 양의, 하나 또는 그 이상의 LINE 폴리펩티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물은 종양 (예컨대 고체 종양)을 가진 개체에게 투여되는데, 이때 종양 세포는 암 상태의 마커로서 LINE 폴리펩티드, 예컨대 LINE-1 폴리펩티드를 발현한다.
- [0252] 다른 실례로서, 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물은 종양을 가지는 대상에게 투여되는데, 이때 조직으로부터의 종양은 비-암 상태에서 LINE 폴리펩티드 (예컨대 LINE-1 폴리펩티드)를 발현하고, 그런 조직은 암 상태의 마커로서 LINE 폴리펩티드의 발현의 증가 (예컨대 최소한 약 15%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 75%, 최소한 약 2배, 최소한 약 5배, 또는 최소한 약 10배, 또는 10배 이상의 증가)를 나타낸다.
- [0253] 또 다른 실례로서, 효과적인 양의 본 발명의 면역원성 조성물은 종양을 가지는 대상에게 투여되는데, 이때 조직으로부터의 종양은 비-암 상태에서 LINE 폴리펩티드 (예컨대 LINE-1 폴리펩티드)를 발현하고, 그런 조직은 암 상태의 마커로서 LINE 폴리펩티드의 발현의 증가 (예컨대 최소한 약 15%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 75%, 최소한 약 2배, 최소한 약 5배, 또는 최소한 약 10배, 또는 10배 이상의 증가)를 나타낸다.
- [0254] 본 발명의 면역원 조성물로 치료될 수 있는 암으로는 난소암, 유방암, 흑색종, 전립선암, 및 고환암 (이를테면 기형종, 고환종 및 배 단계 암종)이 있다.
- [0255] 어떤 구체예에서, 암치료의 맥락에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 종양 크기, 암세포 수, 및 암세포 전이 중 하나 또는 그 이상을 최소한 약 10%, 최소한 약 20%, 최소한 약 30%, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 또는 최소한 약 90%, 암의 총 근절에 이르기까지 감소시키는 양이다.
- [0256] 어떤 구체예에서, 암 치료의 맥락에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 종양 크기, 암세포 수, 및 암세포 전이 중 하나 또는 그 이상을 최소한 약 10%, 최소한 약 20%, 최소한 약 30%, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 또는 최소한 약 90%, 암의 총 근절에 이르기까지 감소시키는 양이다.
- [0257] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물

의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때 암세포 상에 존재하는 에피토프에 특이한 T 세포의 수의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 암세포 에피토프에 특이한 T 세포 수와 비교하여, 암세포 상에 존재하는 에피토프에 특이한 T 세포 수의 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상의 증가를 초래하는 양이다.

[0258] 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때 암세포 상에 존재하는 에피토프에 특이한 T 세포의 수의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 면역원 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 암세포 에피토프에 특이한 T 세포 수와 비교하여, 암세포 상에 존재하는 에피토프에 특이한 T 세포 수의 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상의 증가를 초래하는 양이다.

[0259] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때 암세포 상에 존재하는 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 암세포 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포 수와 비교하여, 암세포 상에 존재하는 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포 수의 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상의 증가를 초래하는 양이다.

[0260] 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때 암세포 상에 존재하는 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수의 증가를 초래하는 양이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 면역원 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 개체에게 투여될 때, 면역원 조성물로 치료하기 전의 개체에서의 암세포 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포 수와 비교하여, 암세포 상에 존재하는 에피토프에 특이한 CD8⁺ T 세포 수의 최소한 약 25%, 최소한 약 50%, 최소한 약 100% 또는 2배, 최소한 약 5배, 최소한 약 10배, 또는 최소한 약 100배, 또는 그 이상의 증가를 초래하는 양이다.

[0261] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 면역원 조성물)은 표준 암치료법에 대한 보조 치료법으로서 그것을 필요로 하는 개체에게 투여된다. 표준 암치료법은 수술 (예컨대 암 조직의 수술적 제거), 방사선 요법, 골수 이식, 화학치료 요법, 생물학적 반응 변형제 치료, 및 전술한 것들의 특정 조합을 포함한다.

[0262] 방사선 요법은 그것들에 한정되는 것은 아니지만 빔과 같이 외부에서 공급되는 공급원으로부터, 또는 작은 방사선 공급원의 이식에 의해 전달되는 x-선이나 감마선을 포함한다.

[0263] 화학요법제는 암세포의 증식을 감소시키는 비-펩티드성 (즉 비-단백질성) 화합물이고, 예를 들면 세포독성제 및 세포증식 억제제를 포함한다. 화학요법제의 비-제한적인 실례로는 알킬화제, 니트로소우레아, 항대사물질, 항종양 항생물질, 식물 (vinca) 알칼로이드, 및 스테로이드 호르몬이 있다.

[0264] 세포 증식을 감소시키는 작용을 하는 제제는 당해 기술분야에 공지되어 있으며 널리 사용되고 있다. 그런 제제로는 알킬화제, 예컨대 질소 겨자, 니트로소우레아, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 및 트리아젠, 이를테면 그것들에 한정되는 것은 아니지만 메클로로에타민, 시클로포스파미드 (CytoxanTM), 멜팔란 (L-사르콜리신), 카르무스틴 (BCNU), 로무스틴 (CCNU), 세무스틴 (메틸-CCNU), 스트렙토조신, 클로로조토신, 우라실 머스터드, 우라실 머스터드, 클로르메틴, 이포스파미드, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌에티오포스포라민, 부술판, 다카르바진, 및 테모졸로미드가 있다.

[0265] 항대사물질 제제로는 폴산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체, 및 아데노신 탈아민효소 억제제, 이를테면, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 시타라빈 (CYTOSAR-U), 시토신 아라비노시드, 플루오로우라실 (5-FU), 플록스우리딘 (FudR), 6-티오구아닌, 6-메르캅토피린 (6-MP), 퀴네토스타틴, 5-플루오로우라실 (5-FU), 메토티렉세이트,

10-프로파르길-5,8-디데아자폴레이트 (PDDF, CB317), 5,8-디데아자테트라히드로폴산 (DDATHF), 류코보린, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 및 겐시타빈이 있다.

[0266] 적당한 천연 생성물 및 그것들의 유도체 (예컨대 빈카 알칼로이드, 항종양 항생물질, 효소, 림포카인, 및 에피포도필로톡신)으로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만, Ara-C, 팔시탁셀 (Taxol®), 도세탁셀 (Taxotere®), 테옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 아자티오프린; 브레퀴나르; 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈테신, 등; 포도필로톡신, 예컨대 에토포시드, 테니포시드, 등; 항생물질, 예컨대 안트라사이클린, 다우노루비신 염산염 (다우노마이신, 루비도마이신, 세루비딘), 이다루비신, 독소루비신, 에피루비신 및 모르폴리노 유도체 등; 폐녹시존 비스시클로펩티드, 예컨대 닥티노마이신; 염기성 당펩티드, 예컨대 블레오마이신; 아트라퀴논 글리코시드, 예컨대 플리카마이신 (미트라미아신); 안트라세네디온, 예컨대 미토크산트론; 아지리노피롤로 인돌레디온, 예컨대 미토마이신; 매크로고리형 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, FK-506 (타크로리무스, 프로그라프), 라파마이신, 등이 있다.

[0267] 다른 항-증식성 세포독성제는 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 시클로포스파미드, 이포사미드, 및 드롤록사핀이다.

[0268] 항증식성 활성을 가지는 미소관 작용제 또한 사용하기에 적합하며, 예를 들면 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 알로콜키신 (NSC 406042), 할리콘드린 B (NSC 609395), 콜키신 (NSC 757), 콜키신 유도체 (예컨대 NSC 33410), 돌스타틴 10 (NSC 376128), 마이탄신 (NSC 153858), 리족신 (NSC 332598), 팔시탁셀 (Taxol®), 탁솔® 유도체, 도세탁셀 (Taxotere®), 티오콜키신 (NSC 361792), 트리틸 시스템린, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트, 천연 및 합성 에포틸론, 이를테면 그것들에 한정되지는 않지만 에포틸론 A, 에포틸론 B, 디스코더몰리드; 에스트라머스틴, 노코다졸 등이 있다.

[0269] 사용하기에 적당한 호르몬 조절제 및 스테로이드 (합성 유사체를 포함하여)로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 아드레노코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 텍사메타손, 등; 에스트로겐 및 프레게스틴, 예컨대 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 에스트라디올, 클로미펜, 타목시펜, 등; 및 부신피질 억제제, 예컨대 아미노글루테티미드; 17 α -에티닐에스트라디올; 디에틸실베스트롤, 테스토스테론, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스톨락톤, 메틸프레드니솔론, 메틸-테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 히드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라머스틴, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 류프롤리드, 플루타미드 (Drogenil), 토레미펜 (Fareston), 및 졸라텍스®가 있다. 에스트로젠은 증식 및 분화를 자극한다. 그러므로 에스트로젠 수용체에 결합하는 화합물은 이 활성을 차단하기 위해 사용된다. 코르티코스테로이드는 T 세포 증식을 억제할 수 있다.

[0270] 다른 화학요법제로는 금속 복합체, 예컨대 시스플라틴 (cis-DDP), 카보플라틴, 등; 우레아, 예컨대 히드록시우레아; 및 히드라진, 예컨대 N-메틸히드라진; 에피도필로톡신; 토포이소메라제 억제제; 프로카바진; 미토크산트론; 류코보린; 테가푸르 등이 있다. 관심의 다른 항-증식제로는 면역억제제, 예컨대 미소페놀산, 탈리도미드, 테속시스피구알린, 아자스포린, 레플루노미드, 미조리빈, 아자스피란 (SKF 105685); Iressa® (ZD 1839, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리닐)프로폴시)퀴나졸린) 등이 있다.

[0271] "탁산(Taxanes)"은 파클리탁셀 뿐 아니라 모든 활성 탁산 유도체 또는 선구 약물을 포함한다. "파클리탁셀" (본원에서 유사체, 제형, 및 유도체, 예컨대 도세탁셀, TAXOL™, TAXOTERE™ (도세탁셀의 제형), 파클리탁셀의 10-데사세틸 유사체 및 파클리탁셀의 3'-N-데스벤조일-3'-N-t-부톡시카보닐 유사체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다)은 당업자에게 공지되어 있는 기법들을 활용하여 쉽게 제조되거나 (WO 94/07882, WO 94/07881, WO 94/07880, WO 94/07876, WO 93/23555, WO 93/10076; 미국 특허 제 5,294,637호; 5,283,253호; 5,279,949호; 5,274,137호; 5,202,448호; 5,200,534호; 5,229,529호; 및 EP 590,267호 참조), 또는 다양한 상업적 공급원, 이를테면 Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. (T7402 from *Taxus brevifolia*; 또는 T-1912 from *Taxus yunnanensis*)로부터 얻을 수 있다.

[0272] 파클리탁셀은 파클리탁셀의 통상적인 화학적으로 활용할 수 있는 형태뿐 아니라 유사체 및 유도체 (예컨대 상기에서 주지된 것과 같은 Taxotere™ 도세탁셀)와, 파클리탁셀 포함체 (예컨대 파클리탁셀-PEG, 파클리탁셀-텍스트란, 또는 파클리탁셀-크실로오스)를 말하는 것으로 인지되어야 한다.

[0273] 또한 용어 "탁산"에는 광범위한 공지된 유도체, 이를테면 친수성 유도체, 및 소수성 유도체가 모두 포함된다.

탁산 유도체로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 국제 특허 출원 WO 99/18113에서 설명된 갈락토오스 및 만노오스 유도체; WO 99/14209에서 설명된 피페라지노 및 다른 유도체; WO 99/09021, WO 98/22451, 및 미국 특허 제 5,869,680호에서 설명된 탁산 유도체; WO 98/28288에서 설명된 6-티오 유도체; 미국 특허 제 5,821,263호에서 설명된 스펜아미드 유도체; 및 미국 특허 제 5,415,869호에서 설명된 탁솔 유도체가 있다. 또한 그것에 한정되는 것은 아니지만 WO 98/58927; WO 98/13509; 및 미국 특허 제 5,824,701호에서 설명될 것들이 포함된다.

[0274] 본 발명의 방법과 관련하여 사용하기에 적당한 생물학적 반응 변형체로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만 (1) 티로신 키나제 (RTK) 활성의 억제제; (2) 세린/트레오닌 키나제 활성의 억제제; (3) 종양-관련된 항원 길항체, 예컨대 종양 항원에 특이하게 결합된 항체; (4) 아포토시스 수용체 아고니스트; (5) 인터류킨-2; (6) IFN- α ; (7) IFN- γ ; (8) 콜로니-자극 인자; 및 (9) 맥관형성 억제제가 있다.

[0275] 자가면역 장애의 치료 방법

[0276] 본 발명은 개체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 본 발명의 LINE 폴리펩티드 (예컨대 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드), 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 약제학적 조성물, 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 LINE 폴리펩티드에 대한 대상의 면역반응을 감소시키기에 효과적인 양으로, 그럴 필요가 있는 개체에게 투여하고, 그로써 자가면역 질병을 치료하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 자가면역 장애로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 류머티스성 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 및 타입 1 당뇨병이 있다.

[0277] 본 발명은 개체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 본 발명의 LINE 폴리펩티드 (예컨대 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드), 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 약제학적 조성물, 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 효과적인 양으로 그럴 필요가 있는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 개체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 효과적인 양의 본 발명의 LINE 면역원 조성물, 예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물을 그럴 필요가 있는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 개체에서 자가면역 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 사용하는 용도를 제공한다. 본 발명은 개체에서 자가면역 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 사용하는 용도를 제공한다. 본 발명은 개체에서 자가면역 장애를 치료하기 위한 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 제공한다. 본 발명은 개체에서 자가면역 장애를 치료하기 위한 본 발명의 LINE 면역원 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물)을 제공한다.

[0278] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 효과적인 양은 본 발명의 LINE 폴리펩티드로 치료하지 않은 상태에서 LINE 폴리펩티드에 대한 대상의 면역반응의 수준과 비교하여, LINE 폴리펩티드에 대한 대상의 면역반응을 최소한 약 10%, 최소한 약 15%, 최소한 약 20%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 35%, 최소한 약 40%, 최소한 약 45%, 최소한 약 50%, 또는 50% 이상 감소시키기에 효과적인 양이다.

[0279] 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법은 자가반응성을 감소시키기에 효과적인데, 이때 "자가반응성 감소"는 자가반응성 세포수의 감소; 자가반응성 세포의 활성의 감소; 및 자가반응성 항체 수준의 감소 중 하나 또는 그 이상을 포함한다. 자가반응성은 많은 백혈구, 이를테면 그것들에 한정되는 것은 아니지만 T 림프구, B 세포, 천연 킬러 (NK) 세포 및 수지상 세포의 상호작용에 좌우된다. T 림프구는 CD4⁺ T 림프구와 CD8⁺ 림프구를 포함한다. B 세포는 항원 제공세포와 동시에 조직을 겨냥할 수 있는 자가항체의 생성체로서 작용할 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법은 다양한 자가면역 반응성에 포함된 이들 세포의 활성 또는 수를 변경시킬 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법은 개체에서 자가반응성 세포의 수 및/또는 활성을, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료되지 않은 개체에서의 자가반응성 세포의 수 및/또는 수준과 비교하여, 최소한 약 5%, 최소한 약 10%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 또는 최소한 약 90% 또는 그 이상 감소시키기에 효과적이다.

[0280] 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법은 자가반응성 T 림프구의 수 및/또는 활성을 감소시키기에 효과적이다. 그러므로 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조

성물의 효과적인 양은 개체에서의 자가반응성 T 림프구의 수 및/또는 활성을, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료되지 않은 개체에서의 자가반응성 T 림프구의 수 및/또는 수준과 비교하여, 최소한 약 5%, 최소한 약 10%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 또는 최소한 약 90% 또는 그 이상 감소시키기에 효과적인 양이다.

[0281] 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법은 자가반응성 B 세포의 수 및/또는 활성을 감소시키기에 효과적이다. 그러므로 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 효과적인 양은 개체에서의 자가반응성 B 세포의 수 및/또는 활성을, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료되지 않은 개체에서의 자가반응성 B 세포의 수 및/또는 수준과 비교하여, 최소한 약 5%, 최소한 약 10%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 또는 최소한 약 90% 또는 그 이상 감소시키기에 효과적인 양이다.

[0282] 자가반응성 T 림프구의 활성은 예를 들면, 그것들에 한정되는 것은 아니지만, "자체" 세포를 향한 세포독성 활성; 사이토킨(들)의 분비; 케모카인(들)의 분비; 케모카인(들)에 대한 반응성; 및 트래피킹(trafficking)이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 효과적인 양은 개체에서 자가반응성 T 림프구의 하나 또는 그 이상의 활성을 감소시키기에 효과적인 양이다.

[0283] 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 투여가 개체에서의 자가반응성 T 림프구의 수 및/또는 활성을 감소시키기에 효과적인가 아닌가는 공지된 분석법을 사용하여 쉽게 측정된다. 예를 들어 자가반응성 T 림프구가 자가항원에 특이한 경우, 자가항원-특이적 T 림프구의 수 및 활성 수준은 예컨대 혼합 림프구 반응을 사용하여 측정되며, 그때 방사선 조사된 세포는 세포질에서 검출가능한 표지를 포함하고 자가항원을 나타낸다. 자가항원-전시 세포의 세포질로부터 검출가능한 표지의 방출은 자가반응성 T 림프구의 개체 내 존재를 가리킨다. 타입 1 당뇨병과 관련된 자가반응성 T 림프구의 검출 방법은 당해 기술 분야에 공지이며, 그런 방법 중 어떤 것도 사용될 수 있다. 예를 들어 타입 1 당뇨병과 관련된 자가반응성 T 림프구의 검출방법에 대한 논의는 미국 특허 제 6,022,697호를 참조한다.

[0284] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 효과적인 양은 자가면역 질병의 하나 또는 그 이상의 증상의 심각성을 감소시키기에 효과적인 양이다. 예를 들어 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 효과적인 양은, 자가면역 질병의 하나 또는 그 이상의 증상의 심각성을, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료되지 않은 개체에서의 증상의 심각성과 비교하여, 최소한 약 5%, 최소한 약 10%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 또는 최소한 약 90% 또는 그 이상 감소시키기에 효과적인 양이다.

[0285] 자가면역 장애와 관련된 증상들은 당해 기술분야에 알려져 있다 (예를 들어 "Textbook of the Autoimmune Diseases" R.G Lahita, Ed. (2000) Lippincott Williams & Wilkins, 1st ed. 참조). 다음은 비-제한적 실례다.

[0286] 다발성 경화증은 중추신경계 (CNS) 기능장애의 다양한 증상 및 신호가 특징이며 그것의 경감 및 재발 악화를 보인다. 가장 통상적으로 나타나는 증상은 몸통, 또는 얼굴 한 쪽의 한 곳 또는 그 이상의 사지의 이상감각증; 다리나 손의 무기력 또는 어둔함; 또는 시각 장애, 예컨대 부분적인 시력상실 및 한 쪽 눈의 통증 (구후시신경염), 눈의 침침함, 또는 암점이다. 다른 통상적인 초기 증상은 이중으로 보이게 하는 눈의 마비 (물체가 둘로 보이는 현상), 한 곳 또는 그 이상의 일시적인 무기력증, 팔다리의 약한 강직 또는 비정상적인 피로현상, 미미한 보행장애, 방광 조절의 어려움, 현기증, 및 약간의 정서적 장애이다.

[0287] 당뇨병 (DM)은 인슐린 분비 및/또는 인슐린 작용의 절대적인 또는 상대적인 손상으로부터 유발되는 고혈당증이 특징인 증후군이다. 비록 당뇨병은 모든 연령대에서 나타날 수 있긴 하지만 타입 I DM은 아동기나 청소년기에 가장 흔히 발생하며 30세 이전에 진단되는 DM의 지배적인 유형이다. 이 유형의 당뇨병은 모든 DM 사례의 10 내지 15%를 차지하며 임상적으로는 고혈당증이 특징이다.

[0288] 조합 치료법

[0289] 어떤 구체예에서, 본 발명의 치료 방법은 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물; 및 자가면역 장애의 치료에 효과적인 최소한 하나의 추가 제제를, 그럴 필요가 있는 개체에게 투여하는 것을 포함할 것이다. 어떤 구체예에서, 최소한 하나의 추가 제제는 본 발명의

LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 이외의 것이다.

[0290] 어떤 구체예에서, 본 발명의 치료 방법은 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드; 및 자가면역 장애의 치료에 효과적인 최소한 하나의 추가 제제를, 그럴 필요가 있는 개체에게 투여하는 것을 포함할 것이다. 어떤 구체예에서, 최소한 하나의 추가 제제는 본 발명의 LINE 폴리펩티드 이외의 것이다.

[0291] 당업자는 자가면역 장애를 치료하기에 적당한 제제 (본 발명의 LINE 폴리펩티드 이외의 제제)에 대해 알고 있다. 예를 들면 타입 I 당뇨병 치료에 적당한 제제로는 인슐린, 이를테면 천연 발생 인슐린, 인슐린 유사체 등이 있다.

[0292] 본원에서 사용하기에 적당한 인슐린으로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 일반 인슐린, 세미렌테 (semilente), NPH, 렌테(lente), 프로타민 아연 인슐린 (PZI), 울트라렌테, 인슐린 글라진, 인슐린 아스파르트, 아실화된 인슐린, 단량체 인슐린, 과작용성 인슐린, 간선택성 인슐린, 및 어떠한 다른 인슐린 유사체 또는 유도체, 및 전술한 것들 중 어느 것의 혼합물이 있다. 본원에서 사용하기에 적당한 인슐린은 예를 들면, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 미국 특허 제 4,992,417호; 4,992,418호; 5,474,978호; 5,514,646호; 5,504,188호; 5,547,929호; 5,650,486호; 5,693,609호; 5,700,662호; 5,747,642호; 5,922,675호; 5,952,297호 및 6,034,054호; 및 공개된 PCT 출원 WO 00/121197; WO 09/010645; 및 WO 90/12814호에 개시된 인슐린 형태가 있다. 인슐린 유사체로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 과작용성 인슐린 유사체, 단량체 인슐린, 및 간선택성 인슐린 유사체가 있다.

[0293] **정신분열병의 치료 방법**

[0294] 본 발명은 개체에서 정신분열병을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 그 방법은 일반적으로 효과적인 양의 본 발명의 LINE 폴리펩티드 (예컨대 본 발명의 분리된 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드), 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 약제학적 조성물, 본 발명의 LINE 면역원 조성물)을 그럴 필요가 있는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 개체의 정신분열병의 치료를 위한 의약의 제조에 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 사용하는 용도를 제공한다. 본 발명은 개체의 정신분열병을 치료하기 위하여 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물을 제공한다.

[0295] 이들 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물의 "효과적인 양"은 하나 또는 그 이상의 용량으로 그럴 필요가 있는 개체에게 투여될 때, 정신분열병의 최소한 하나의 증상을 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물로 치료되지 않은 개체에서의 증상의 수준 또는 심각성과 비교하여, 최소한 약 10%, 최소한 약 15%, 최소한 약 20%, 최소한 약 25%, 최소한 약 30%, 최소한 약 35%, 최소한 약 40%, 최소한 약 45%, 최소한 약 50%, 또는 그 이상 감소시키는 양이다. 정신분열병의 증상은 당해 기술분야에 알려져 있으며, 예를 들면 "양성" 증상 (예컨대 망상, 환각, 두서없는 말, 극도로 두서없는 또는 긴장된 행동); 및 "음성" 증상 (예컨대 무언어증, 정서적 둔마, 무욕증)이 있다.

[0296] **제형**

[0297] 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드는 상기에서 설명된 것과 같이, 투여를 필요로 하는 개체에게 투여하기 위하여 다양한 방법 중 어느 하나로 제형될 수 있다. 본 발명은 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다. LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 면역원 조성물은 상기에서 설명되었다. 추가의 제형은 아래에서 설명된다.

[0298] LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 제형은 일반적으로 하나 또는 그 이상의 부형제 (예컨대 슈크로오스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 락토오스, 글루코오스, 셀룰로오스, 탈크, 인산칼슘 또는 탄산칼슘), 결합제 (예컨대 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리프로필피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 고무, 폴리에틸렌글리콜, 슈크로오스 또는 전분), 붕괴제 (예컨대 전분, 카복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필전분, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, 중탄산나트륨, 인산칼슘 또는 시트르산 칼슘), 윤활제 (예컨대 스테아르산 마그네슘, 경질무수규산, 탈크 또는 라우릴 황산 나트륨), 풍미제 (예컨대 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 보존제 (예컨대 벤조산 나트륨, 중아황산 나트륨, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제 (예컨대 시트르산, 시트르산 나트륨 또는 아세트산), 현탁제 (예컨대 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 또는 스테아르산 알루미늄), 분산제 (예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로오스), 희석제 (예컨대 물), 및 염기성 왁스 (예컨대 코코아 버터, 백색 석유 또는 폴리에틸렌 글리

콜)를 포함한다.

[0299] 활성 제제를 포함하는 정제는 적당한 필름-형성제, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스 또는 에틸 셀룰로오스로 코팅될 수 있고, 거기에 적당한 부형제, 예를 들면 연화제, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 디에틸프탈레이트, 또는 글리세롤 트리아세테이트; 충전제, 예컨대 슈크로오스, 소르비톨, 크실리톨, 글루코오스, 또는 락토오스; 착색제, 예컨대 수산화 티탄; 등이 임의로 첨가될 수 있다.

[0300] 적당한 부형제 비히클은 예를 들면 물, 식염수, 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올, 등과, 그것들의 조합이다. 또한 필요에 따라 비히클은 소량의 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 그러한 단위용량 형태를 제조하는 실제 방법들은 당업자에게 공지이거나 명백하게 드러날 것이다. (예컨대 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17th edition, 1985 참조). 투여될 조성물 또는 제형은 어떤 경우든지 치료하고자 하는 대상에서 원하는 상태를 이루기에 적당한 다량의 제제를 함유할 것이다. 약제학적으로 허용되는 부형제, 예컨대 비히클, 보조제, 담체 또는 희석제는 대중이 쉽게 이용할 수 있다. 더욱이 약제학적으로 허용되는 보조 물질, 예컨대 pH 조정제 및 완충제, 등장성 조정제, 안정화제, 습윤제 등도 대중이 쉽게 이용할 수 있다.

[0301] 어떤 구체예에서, 예를 들어 렌티바이러스에 대한 면역반응을 감소 또는 증강시키기 위한 용도에 대해 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드는 질내 전달을 위해 제형된다. 질내 투여를 위한 본 발명의 제형은 질내 생체결합성 정제, 질내 생체결합성 미소입자, 질내 크림, 질내 로션, 질내 발포제, 질내 연고, 질내 페이스트, 질내 용액, 또는 질내 겔로서 제형된다.

[0302] **단위용량**

[0303] 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드의 적절한 단위용량은 하나 또는 다중 용량으로 투여될 때, 원하는 효과 (예컨대 렌티바이러스에 대한 T 세포 면역반응의 증가; 암세포에 대한 면역반응의 증가; 자가면역 반응의 증가 등)를 나타내는 단위용량이고, 다양한 인자들에 따라 달라질 것이지만, 일반적으로 약 1 μ g 내지 약 100mg, 예컨대 약 1 μ g 내지 약 5 μ g, 약 5 μ g 내지 약 10 μ g, 약 10 μ g 내지 약 25 μ g, 약 25 μ g 내지 약 50 μ g, 약 50 μ g 내지 약 100 μ g, 약 100 μ g 내지 약 500 μ g, 약 500 μ g 내지 약 1mg, 약 1mg 내지 약 10mg, 약 10mg 내지 약 50mg, 또는 약 50mg 내지 약 100mg의 범위에 있으며, 단일 용량으로 또는 다중 용량으로 나뉘어 투여될 것이다.

[0304] 어떤 구체예에서, 용량당 본 발명의 LINE 폴리펩티드의 양은 체중을 토대로 하여 결정된다. 예를 들어 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드는 용량당 약 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 예컨대 약 0.5 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 7 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 30 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 70 mg/kg, 약 70 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 90 mg/kg, 또는 약 90 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 100 mg/kg 이상의 양으로 투여된다.

[0305] 어떤 구체예에서, 용량 당 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드의 양은 체중을 기초로 하여 결정된다. 예를 들어 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드는 용량당 약 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 예컨대 약 0.5 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 7 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 30 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 70 mg/kg, 약 70 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 90 mg/kg, 또는 약 90 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 100 mg/kg 이상의 양으로 투여된다.

[0306] 당업자는 용량 수준이 구체적인 화합물의 기능, 증상의 심각성 및 부작용에 대한 대상의 민감성에 따라 달라질 수 있다는 것을 쉽게 인식할 것이다. 주어진 화합물에 대한 바람직한 단위용량은 당업자에 의해 다양한 방법에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0307] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드의 다중 용량이 투여된다. LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드의 투여 빈도는 다양한 인자들 중 어느 하나, 예컨대 증상의 심각성 등에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 어떤 구체예에서, LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 폴

리뉴클레오티드는 한 달에 한 번, 한 달에 두 번, 한 달에 세 번, 격주 (qow), 일주일에 1회 (qw), 일주일에 2회 (biw), 일주일에 3회 (tiw), 일주일에 4회, 일주일에 5회, 일주일에 6회, 격일 (qod), 매일 (qd), 하루에 2회 (qid), 또는 하루에 3회 (tid) 투여된다.

[0308] LINE 폴리펩티드의 투여 기간, 예컨대 LINE 폴리펩티드가 투여되는 시간 기간은 다양한 인자들 중 어느 하나, 예컨대 환자 반응 등에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 LINE 폴리펩티드는 약 1일에서 약 1주일, 약 2주일에서 약 4주, 약 한 달에서 약 2개월, 약 2개월에서 약 4개월, 약 4개월에서 약 6개월, 약 6개월에서 약 8개월, 약 8개월에서 약 1년, 약 1년에서 약 2년, 또는 약 2년에서 약 4년, 또는 그 이상의 시간 기간에 걸쳐서 투여될 수 있다.

[0309] LINE 폴리뉴클레오티드의 투여 기간, 예컨대 LINE 폴리뉴클레오티드가 투여되는 시간 기간은 다양한 인자들 중 어느 하나, 예컨대 환자 반응 등에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 LINE 폴리뉴클레오티드는 약 1일에서 약 1주일, 약 2주일에서 약 4주, 약 한 달에서 약 2개월, 약 2개월에서 약 4개월, 약 4개월에서 약 6개월, 약 6개월에서 약 8개월, 약 8개월에서 약 1년, 약 1년에서 약 2년, 또는 약 2년에서 약 4년, 또는 그 이상의 시간 기간에 걸쳐서 투여될 수 있다.

[0310] **투여 경로**

[0311] 종래의 및 약제학적으로 허용되는 투여 경로는 비강내, 근육내, 기관지내, 종양내, 경피, 피하, 피부내, 국소 적용, 정맥내, 질내, 비강, 및 다른 비경구 투여 경로를 포함한다. 적당한 투여 경로는 또한 구강 및 직장 경로를 포함한다. 투여 경로는 필요에 따라 조합될 수 있으며, 또는 제제 및/또는 부작용에 따라 조정될 수 있다. 조성물은 단일 용량으로 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.

[0312] 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물은 전신성 또는 국소 경로를 포함하여 종래의 약물 투여에 적당한 어떠한 활용가능한 종래의 방법 및 경로를 사용하여 숙주에 투여될 수 있다. 일반적으로 본 발명에 의해 고려되는 투여 경로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 장내, 비경구, 또는 흡입 경로를 포함한다.

[0313] 흡입 투여 외의 비경구 투여 경로는 본질적으로 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 국소, 질내, 경피, 피하, 근육내, 안내 (intraorbital), 낭내 (intracapsular), 척수내, 간질내, 종양내, 종양 주변, 및 정맥내 경로, 즉 소화관을 통한 경로 이외의 어떠한 투여 경로를 포함한다. 비경구 투여는 제제의 전신성 또는 국소적 전달을 이루기 위해 수행될 수 있다. 전신성 전달이 바람직한 경우 투여는 전형적으로 약제학적 제제의 침입성 또는 전신적 흡수성 국소적 또는 점막성 투여를 포함한다.

[0314] 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물은 또한 장내 투여에 의해 대상에게 전달될 수 있다. 장내 투여 경로는 본질적으로 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 구강 및 직장 (예컨대 좌제를 사용하는) 전달을 포함한다.

[0315] 본 발명의 LINE 폴리펩티드, 본 발명의 LINE 폴리뉴클레오티드, 또는 본 발명의 LINE 조성물 (예컨대 본 발명의 LINE 약제학적 조성물, 본 발명의 LINE 면역원 조성물)은 점막 조직, 예컨대 질 조직, 직장 조직 등에 전달될 수 있다.

[0316] **LINE-특이적 세포의 생성 방법**

[0317] 본 발명은 시험관 내에서 LINE-특이적 CD8⁺ T 세포의 집단을 생성하는 방법을 제공한다. 그 방법은 일반적으로 CD8⁺ T 세포, 또는 그것의 선구체를 항원-제공 플랫폼과 관련된 LINE 폴리펩티드와 접촉시키는 것을 포함하며, 이때 그 접촉은 시험관 내에서 수행된다. 이 방법은 LINE 폴리펩티드-특이적 CD8⁺ T 세포 집단을 생성하는 데 유용하며, 그것은 계속해서 레트로바이러스 감염, 렌티바이러스 감염 (예컨대 HIV 감염), 및 암과 같은 장애의 치료 방법에 유용하다.

[0318] 어떤 구체예에서, CD8⁺ T 세포는 개체로부터 얻어지며, 시험관 내에서 항원-제공 플랫폼과 관련된 LINE 폴리펩티드와 접촉된다. 어떤 구체예에서, CD8⁺ T 세포를 포함하는 세포의 혼합 집단은 개체로부터 얻어지며, CD8⁺ T 세포는 혼합된 집단으로부터 분리되고 자극되지 않은 CD8⁺ T 세포 집단을 생성한다. 자극되지 않은 CD8⁺ T 세포 집단은 그런 다음 시험관 내에서 항원-제공 플랫폼과 관련된 LINE 폴리펩티드와 접촉된다. 접촉 단계는 LINE 폴리펩티드에 결합할 수 있는 T 세포 수용체를 가지는 자극되지 않은 CD8⁺ T 세포 집단의 최소한 일부를 활성화시

켜서 LINE 폴리펩티드에 대해 특이적이 된다.

- [0319] CD8⁺ T 세포를 포함하는 혼합 세포 집단의 공급원은 예를 들면 전체 혈액일 수 있다. 혼합 세포 집단은 하나 또는 그 이상의 방법 또는 단계들로 조작되어 적혈구가 제거되거나; CD8⁺ T 세포가 선택되거나; 및/또는 CD4⁺ T 세포 또는 다른 비-CD8⁺ T 세포 집단에 대해서 선택된다. 자극되지 않은 CD8⁺ 세포의 수는 약 10² 내지 약 10⁹ 세포, 예컨대 약 10² 내지 약 10³ 세포, 약 10³ 내지 약 10⁴ 세포, 약 10⁴ 내지 약 10⁵ 세포, 약 10⁵ 내지 약 5×10⁵ 세포, 약 5×10⁵ 내지 약 10⁶ 세포, 약 10⁶ 내지 약 5×10⁶ 세포, 약 5×10⁶ 내지 약 10⁷ 세포, 약 10⁷ 내지 약 5×10⁷ 세포, 약 5×10⁷ 내지 약 10⁸ 세포, 약 10⁸ 내지 약 5×10⁸ 세포, 또는 약 5×10⁸ 내지 약 10⁹ 세포 범위일 수 있다.
- [0320] 항원-제공 플랫폼은 항원-제공 세포 (APC), 예컨대 LINE 폴리펩티드가 풍부한 APC일 수 있고, 이때 APC는 살아 있거나 비활성일 수 있다. 어떤 구체예에서, 항원-제공 플랫폼은 비드 (예컨대 플라스틱 비드, 마그네틱 비드 등), 또는 다른 입자이며, 거기에 LINE 폴리펩티드가 결합된다. 자연-발생 APC 이외의 항원-제공 플랫폼은 당해 기술분야에 공지이며, 그것에 한정되는 것은 아니지만 비드; 비활성화된 표면-공학처리된 바이러스 (예컨대 Mosca et al. (2007) *Retrovirol.* 4:32); 인공 APC, 예컨대 리포솜 (예컨대 미국 특허 공보 제 2006/0034865); 등을 포함한다.
- [0321] 항원-제공 플랫폼은 LINE 폴리펩티드 외에 LINE-특이적 CD8⁺ T 세포 집단의 팽창을 자극하기에 충분한 하나 또는 그 이상의 표면 분자, 예컨대 MHC 부류 I 분자 (예컨대 HLA 클래스 I 분자) 등을 포함할 것이다. 항원-제공 플랫폼은 또한 하나 또는 그 이상의 보조-자극 분자를 포함할 수 있으며, 적당한 보조-자극 분자는 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 항-CD28 항체, 항-CD49d 항체 등을 포함한다.
- [0322] 자극되지 않은 CD8⁺ T 세포는 시험관 내에서 항원-제공 플랫폼과 관련된 LINE 폴리펩티드와 접촉되고; LINE-특이적 CD8⁺ T 세포의 수는 증가된다. 그 방법으로 LINE-특이적 CD8⁺ T 세포의 수가 10배 내지 10⁶-배 증가하는 결과가 초래된다. 본 발명의 방법에 의해 얻어진 LINE-특이적 CD8⁺ T 세포의 수는 약 10³ 내지 약 10⁹ 세포, 예컨대 약 10³ 내지 약 10⁴ 세포, 약 10⁴ 내지 약 10⁵ 세포, 약 10⁵ 내지 약 5×10⁵ 세포, 약 5×10⁵ 내지 약 10⁶ 세포, 약 10⁶ 내지 약 5×10⁶ 세포, 약 5×10⁶ 내지 약 10⁷ 세포, 약 10⁷ 내지 약 5×10⁷ 세포, 약 5×10⁷ 내지 약 10⁸ 세포, 약 10⁸ 내지 약 5×10⁸ 세포, 또는 약 5×10⁸ 내지 약 10⁹ 세포 범위일 수 있다.
- [0323] 본원은 LINE-특이적 CD8⁺ T 세포를 사용하는 치료 방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 그 방법은 HIV 감염의 치료 방법이다. 다른 구체예에서, 그 방법은 암 치료 방법이다. 그 방법은 일반적으로 그럴 필요가 있는 개체에 대해 효과적인 양의 LINE-특이적 CD8⁺ T 세포를 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, LINE-특이적 CD8⁺ T 세포는 자가적이다. 예를 들면 LINE-특이적 CD8⁺ T 세포는 혼합 세포 집단이 얻어진 개체와 동일한 개체에 투여된다 (즉 공여 개체와 수용 개체가 동일하다). 다른 구체예에서 LINE-특이적 CD8⁺ T 세포는 이질적이다. 예를 들면 LINE-특이적 CD8⁺ T 세포는 혼합 세포 집단이 얻어진 개체 (공여 개체)와 유전적으로 동일하지 않은 개체 (수용 개체)에게 투여된다.
- [0324] 어떤 구체예에서, LINE-특이적 CD8⁺ T 세포는 하나 또는 그 이상의 용량에서, 약 10³ 내지 약 10⁹ 세포, 예컨대 약 10³ 내지 약 10⁴ 세포, 약 10⁴ 내지 약 10⁵ 세포, 약 10⁵ 내지 약 5×10⁵ 세포, 약 5×10⁵ 내지 약 10⁶ 세포, 약 10⁶ 내지 약 5×10⁶ 세포, 약 5×10⁶ 내지 약 10⁷ 세포, 약 10⁷ 내지 약 5×10⁷ 세포, 약 5×10⁷ 내지 약 10⁸ 세포, 약 10⁸ 내지 약 5×10⁸ 세포, 또는 약 5×10⁸ 내지 약 10⁹ 세포 범위의 양으로 수용 개체에게 투여된다.
- [0325] **진단 방법**
- [0326] 본 발명은 다양한 진단 방법을 제공하는데, 그 방법은 본 발명의 LINE 폴리펩티드 또는 본 발명의 LINE 조성물을 활용한다. 본 발명의 진단 방법은 치료에 대한 환자의 방법을 모니터하는 방법; 질병을 등급화하는 방법; 및 질병을 검출하는 방법을 포함한다.

- [0327] 어떤 구체예에서, 본 발명의 진단 방법은 개체에서 LINE 폴리펩티드를 생성하는 암세포의 존재를 검출하는 것을 포함한다. LINE 폴리펩티드를 생성하는 암세포의 검출 방법은 면역학적 방법, 예컨대 LINE 폴리펩티드에 특이적인 항체의 사용을 포함하고, 그때 면역학적 분석은 예를 들면 면역조직학적 분석, 및 형광 활성화된 세포 분석 검정 (예컨대 LINE 폴리펩티드에 대한 형광 표지된 항체를 사용하는 형광 활성화된 세포 분류 분석)을 포함한다.
- [0328] 다른 구체예에서, 본 발명의 진단 방법은 일반적으로 개체로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 LINE-특이적 CD8⁺ T 세포 수를 검출하는 것을 포함한다. LINE-특이적 CD8⁺ T 세포의 수는 예컨대 ⁵¹Cr 방출 분석법을 사용하여 측정될 수 있고, 이 방법에서 LINE 폴리펩티드가 풍부하며 ⁵¹Cr로 표지된 표적 세포는 LINE-특이적 CD8⁺ T 세포를 함유할 수 있는 시험 샘플과 접촉된다. LINE-특이적 CD8⁺ T 세포의 수는 표적 세포로부터 ⁵¹Cr의 방출을 측정함으로써 측정된다.
- [0329] 다른 구체예에서, 본 발명의 진단 방법은 개체의 혈청 또는 혈장 (또는 다른 생물학적 유체)중의 LINE 폴리펩티드를 검출하는 것을 포함한다. 개체로부터 얻어진 생물학적 유체 중의 LINE 폴리펩티드의 검출은 예를 들면 LINE 폴리펩티드에 특이한 항체를 사용하는 면역학적 분석을 사용하여 수행될 수 있다. 적당한 면역학적 분석으로는 효소-결합 면역흡착 분석 (ELISA), 방사성 면역분석 (RIA), 단백질 브롯 ("웨스턴 블롯") 분석, 면역침전 분석, 등이 있고, 그것들에 한정되는 것은 아니다.
- [0330] LINE-특이적 항체
- [0331] 상기에서 주지된 바와 같이, 어떤 구체예에서는 본 발명의 진단 분석은 LINE 폴리펩티드에 특이한 항체 ("항-LINE 항체")를 사용할 것이다. 적당한 항-LINE 항체는 모든 이소타입의 전 항체; 항-LINE 항체의 에피토프-결합 단편; 다클론성 항체; 단클론성 항체; 인공 항체; 단일-사슬 항체 등을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 LINE 폴리펩티드에 특이하게 결합하는 항체를 제공한다. 본 발명의 LINE 폴리펩티드-특이적 항체는 본 발명의 진단 분석에 사용될 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 항체는 분리된다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 항체는 인공 또는 합성이다.
- [0332] 단클론성 항체는 종래 기법에 의해 생성된다. 일반적으로 면역된 숙주 동물의 비장 및/또는 림프절은 혈장 세포를 제공한다. 혈장 세포는 골수종 세포와의 융합에 의해 불멸화되어 하이브리도마 세포가 생성된다. 개별적인 하이브리도마로부터 얻어지는 배양 상층액은 원하는 특이성을 가지는 항체를 생성하는 것을 확인하기 위한 표준 기법을 사용하여 선별된다. 단클론성 항체의 생성에 적당한 동물은 마우스, 쥐, 햄스터, 기니아 피그, 토끼 등이다. 항체는 하이브리도마 세포 상층액, 또는 복수액으로부터 종래 기법들, 예컨대 불용성 지지체에 결합된 단백질을 사용하는 친화성 크로마토그래피, 단백질 A 세파로스 등에 의해 정제될 수 있다.
- [0333] 항체는 정상적인 다량체 구조 대신 단일 사슬로서 제조될 수 있다. 단일 사슬 항체는 Jost et al. (1994) J.B.C. 269:26267-73 및 기타 문헌에서 설명된다. 무거운 사슬의 가변성 영역과 가벼운 사슬의 가변성 영역을 암호화하는 DNA 서열은 글리신 및/또는 세린을 포함하여, 작은 천연 아미노산의 최소한 약 4 아미노산을 암호화하는 스페이스에 결합된다. 이 융합에 의해 암호화된 단백질로 인해 원래 항체의 특이성과 친화성을 보유하는 기능적인 가변 영역의 어셈블리가 가능해진다.
- [0334] 적당한 항-LINE 항체는 또한 "인공" 항체, 예컨대 시험관 내에서 생성되고 선택된 항체 및 항체 단편을 포함한다. 어떤 구체예에서, 그런 항체는 박테리오파지 또는 다른 바이러스 입자의 표면에 나타난다. 많은 구체예에서, 그런 인공 항체는 바이러스 또는 박테리오파지 구조 단백질, 예컨대 그것에 한정되는 것은 아니지만 M13 유전자 III 단백질과의 융합 단백질로서 존재한다. 그런 인공 항체의 제조 방법은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다 (예컨대 미국 특허 제 5,516,637호; 5,223,409호; 5,658,727호; 5,667,988호; 5,498,538호; 5,403,484호; 5,571,698호; 및 5,625,033호 참조).
- [0335] 항체 단편, 예컨대 Fv, F(ab')₂ 및 Fab는 무상 단백질의 절단에 의해, 예컨대 프로테아제 또는 화학적 절단에 의해 제조될 수 있다. 또는 달리 절단된 유전자가 디자인되기도 한다. 예를 들어 F(ab')₂ 단편의 일부를 암호화하는 키메릭 유전자는 H 사슬의 CH1 도메인과 힌지 영역을 암호화하는 DNA 서열과, 이어서 절단된 분자를 생성하는 번역 중지 코돈을 포함할 것이다.
- [0336] 항-LINE 항체는 어떤 구체예에서 예를 들면 방사성 동위원소, 검출가능한 생성물을 생성하는 효소, 형광 단백질, 발색 단백질 등으로 검출가능하게 표지될 것이다. 항-LINE 항체는 추가로 다른 부분, 예컨대 특이한 결

합 쌍의 구성원, 예컨대 비오틴 (비오틴-아비딘 특이한 결합 쌍의 구성원) 등에 포함될 수 있다. 항-LINE 항체는 또한 고체 지지체, 이를테면, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 폴리스티렌 플레이트 또는 비드, 마그네틱 비드, 시험 스트립, 막 등에 결합될 수 있다.

[0337] LINE 폴리펩티드에 특이한 항체는 직접 또는 간접적으로 표지될 수 있다. 직접 표지는 방사성 동위원소 (예컨대 ^{125}I , ^{35}S , 등); 그것의 생성물이 검출가능한 효소 (예컨대 루시페라제, β -갈락토시다제, 서양고추냉이 과산화효소, 알칼리 포스파타제, 등); 형광 표지 (예컨대 형광 이소티오시아네이트, 로다민, 피코에리트린, 등); 형광 방출 금속, 예컨대 ^{152}Eu , 또는 EDTA와 같이 금속 킬레이트화 그룹을 통해 항체에 부착된 란타니드 시리즈의 다른 금속; 화학발광 화합물, 예컨대 루미놀, 이소루미놀, 아크리디늄 염, 등; 생체발광 화합물, 예컨대 루시페린; 형광 단백질 (예컨대 녹색 형광 단백질, 황색 형광 단백질 등); 등이다. 간접 표지로는 LINE-특이적 항체에 특이한 이차 항체 (이때 이차 항체는 상술된 바와 같이 표지된다); 및 특이한 결합 쌍의 구성원들, 예컨대 비오틴-아비딘 등이 있다.

[0338] 어떤 구체예에서, 항-LINE 항체는 항체에 공유 결합되어 검출가능한 신호를 제공하는 단백질을 포함한다. 적당한 단백질로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 형광 단백질 및 효소 (예컨대 β -갈락토시다제, 루시페라제, 서양고추냉이 과산화효소, 알칼리 포스파타제 등)가 있다. 적당한 형광 단백질은 그것들에 한정되는 것은 아니지만 녹색 형광 단백질 (GFP), 이를테면, 그것에 한정되는 것은 아니지만 *Aequoria victoria*로부터 유도된 GFP 또는 그것의 유도체 (대다수가 상업적으로 이용될 수 있다); 예컨대 WO 99/49019 및 Peelle et al. (2001) *J. Protein Chem.* 20:507-519에서 설명된 것과 같이 *Renilla reniformis*, *Renilla mulleri*, 또는 *Ptilosarcus guernyi*와 같은 종으로부터 얻어지는 GFP; 및 Matz et al. (1999) *Nature Biotechnol.* 17:969-973, 미국 특허 2002/0197676, 또는 미국 특허 공보 2005/0032085에서 설명되는 것과 같은 *Anthozoa* 종으로부터 얻어지는 다양한 형광 및 착색 단백질 중 어느 하나를 포함한다.

[0339] 특정 구체예에서, 본 발명의 진단 분석은 LINE 폴리펩티드에 특이한 항체를 사용하는데, 이때 LINE 폴리펩티드에 특이한 항체는 LINE-1 p40에 대한 결합 친화성을 가지는 항체, 또는 그것의 결합 단편을 제외하며, 예컨대 다클론성 항체, AH40.1이다.

[0340] 레트로바이러스 감염에 대한 치료에 대한 환자 반응의 모니터링

[0341] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드 조성물은 레트로바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염, HTLV 감염 등에 대한 치료에 대한 환자의 반응을 모니터링하는 데 유용하다.

[0342] 그러므로 본 발명은 추가로 레트로바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염에 대한 치료에 대한 환자의 반응을 모니터링하는 방법을 제공한다. 그 방법은 일반적으로 환자로 부터의 백혈구 (WBC)를 시험관 내에서 본 발명의 LINE 폴리펩티드와 접촉시키는 단계; 그리고 LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 WBC에 의해 분비된 사이토킨을 검출하는 단계를 포함한다. LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 WBC에 의한 사이토킨 생성의 감소는, 치료 전 또는 치료 중의 초기 시간 지점에서 개체로부터 얻어진 WBC에 의한 사이토킨 생성 수준과 비교하여, 그 치료가 레트로바이러스 감염을 치료하는데 효과적임을 나타낸다 (예컨대 바이러스 부하의 감소를 이루거나 CD4^+ T 림프구 수준 (HIV 감염의 경우에)의 증가를 이루는 것에서). 적당한 WBC는 그것들에 한정되는 것은 아니지만 말초혈 단핵세포 (PBMC), 분리된 T 림프구, 분리된 CD4^+ T 림프구, 분리된 CD8^+ T 림프구, 천연 킬러 (NK) 세포, 천연 킬러 T 림프구 (NKT, 예컨대 NK1.1^+ T 림프구) 등을 포함한다.

[0343] 예를 들어 어떤 구체예에서, 본 발명의 모니터링 방법은 a) 시험관 내에서 WBC를 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드와 접촉시키는 단계, 이때 WBC는 레트로바이러스 감염에 대한 치료 시작 후 첫 번째 시간 지점에서 환자로 부터 얻어진다; b) LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 WBC에 의해 분비된 사이토킨을 검출하는 단계, 이때 LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 대조 WBC에 의해 분비된 사이토킨 수준과 비교하여, LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 WBC에 의한 사이토킨 생성이 감소되는 것은 그 치료가 레트로바이러스 감염의 치료에 효과적이라는 것을 나타내고, 이때 대조 WBC는 치료 시작 전에 또는 첫 번째 시간 지점보다 앞선 치료 중 시간 지점에서 환자로 부터 얻어진다.

[0344] 다른 실례로서, 어떤 구체예에서, 본 발명의 모니터링 방법은 a) 시험관 내에서 WBC를 본 발명의 합성 LINE 폴리펩티드와 접촉시키는 단계, 이때 WBC는 레트로바이러스 감염에 대한 치료 시작 후 두 번째 시간 지점에서 환자로 부터 얻어진다; b) LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 WBC에 의해 분비된 사이토킨을 검출하는 단계, 이때 LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 대조 WBC에 의해 분비된 사이토킨 수준과 비교하여, LINE

폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 WBC에 의한 사이토킨 생성이 감소되는 것은 그 치료가 레트로바이러스 감염의 치료에 효과적이라는 것을 나타내고, 이때 대조 WBC는 치료 시작 후 첫 번째 시간 지점에 환자로부터 얻어지고, 그 첫 번째 시간 지점은 두 번째 시간 지점보다 앞선다.

- [0345] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드 조성물은 HTLV 감염 (예컨대 HTLV-I 또는 HTLV-II 감염)에 대한 치료에 대한 환자의 반응을 모니터하는 데 유용하다. 그 방법은 일반적으로 환자로부터의 백혈구 (WBC)를 시험관 내에서 본 발명의 LINE 폴리펩티드와 접촉시키는 단계; 그리고 LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 WBC에 의해 분비된 사이토킨을 검출하는 단계를 포함한다. LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 WBC에 의한 사이토킨 생성의 감소는, 그 치료가 레트로바이러스 감염을 치료하는데 효과적임을 나타낸다 (예컨대 바이러스 부하의 감소를 이루거나 $CD4^+$ T 림프구 수준 (HIV 감염의 경우에)의 증가를 이루는 것에서). 적당한 WBC는 그것들에 한정되는 것은 아니지만 말초혈 단핵세포 (PBMC), 분리된 T 림프구, 분리된 $CD4^+$ T 림프구, 분리된 $CD8^+$ T 림프구, 천연 킬러 (NK) 세포, 천연 킬러 T 림프구 (NKT, 예컨대 $NK1.1^+$ T 림프구) 등을 포함한다.
- [0346] 본 발명의 모니터링 방법에 사용하기에 적당한 LINE 폴리펩티드는 6 아미노산, 7 아미노산, 8 아미노산, 9 아미노산, 10 아미노산, 11 아미노산, 12 아미노산, 12 내지 15 아미노산, 15 내지 18 아미노산, 18 내지 20 아미노산, 또는 20 내지 25 아미노산, 또는 그 이상의 길이일 수 있다. 적당한 LINE 폴리펩티드는 상기에서 논의된 LINE 폴리펩티드들 중 어느 하나를 포함한다. 어떤 구체예에서, LINE 폴리펩티드는 SEQ ID NO:1 내지 22 중 어느 하나에 표시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0347] PBMC로부터 분비되고 본 발명의 환자 모니터링 방법에서 검출되는 사이토킨은 IFN- γ , TNF- α , 및 IL-2를 포함하며, 이것들에 한정되지 않는다.
- [0348] 본 발명의 환자 모니터링 방법에 사용하기에 적당한 분비된 사이토킨을 검출하는 방법으로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 효소-결합 면역흡착 분석 (ELISA), 방사성 면역분석 (RIA), 효소-결합 면역반점 (ELISPOT) 분석; 세포 분석 등이 있다.
- [0349] 어떤 구체예에서, 치료 전 또는 치료 중의 초기 시간 지점에서 환자로부터 얻어지는 WBC에 의한 사이토킨 생성 수준과 비교하여, LINE 폴리펩티드와의 접촉에 대한 반응으로 WBC에 의한 사이토킨 생성이 최소한 약 10%, 최소한 약 20%, 최소한 약 30%, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 또는 최소한 약 90% 또는 그 이상 감소하는 것은 레트로바이러스 감염에 대한 치료가 효과적이라는 것을 나타낸다.
- [0350] WBC를 포함하는 환자 샘플은 치료 전과 후에, 또는 치료 과정 중의 다양한 시간대에 얻어질 수 있고, 사이토킨 생성 수준은 첫 번째 시간 지점에 취한 샘플과 두 번째 (후기) 시간 지점에 취해진 샘플 사이에서 비교된다.
- [0351] 어떤 구체예에서, 환자로부터 얻어진 PBMC는 하나 또는 그 이상의 LINE 폴리펩티드와 시험관 내에서 접촉되고; 사이토킨 생성을 검출하기 위해 ELISPOT 분석이 사용된다. ELISPOT 분석은 당해 기술분야에 설명되어 있다 (예컨대 Lalvani et al. (1997) *J. Exp. Med.* 186:859, 및 미국 특허 제 5,853,697호). 이들 구체예에서, PBMC에 의해 생성된 사이토킨은 10^6 PBMC 당 반점-형성 유닛 (SFU)의 수로서 표시된다. SFU 수의 감소는 레트로바이러스 감염에 대한 치료가 효과적인 것을 나타낸다.
- [0352] 암 치료에 대한 환자 반응의 모니터링
- [0353] 특정 구체예에서, 암치료 처방에 대한 환자의 반응을 모니터하는 방법이 제공된다. 예를 들어 암과 관련된 LINE 폴리펩티드의 수준은 치료 처방전, 치료 처방을 받는 중에, 그리고 후에 모니터링된다.
- [0354] 어떤 구체예에서 LINE 폴리펩티드의 수준은 예컨대 혈청에서, 특별한 세포 집단의 표면에서 모니터링된다.
- [0355] 질병의 등급화
- [0356] 본 발명은 개체에서 질병을 등급화하는 방법을 제공하는데, 이때 LINE 폴리펩티드의 수준은 질병의 단계 또는 심각성과 관련된다. 그 방법은 일반적으로 개체로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 LINE 폴리펩티드의 수준을 검출하는 것을 포함한다. 생물학적 샘플 중의 LINE 폴리펩티드의 수준은 질병 또는 장애의 심각성과 상관관계가 있고, 질병을 등급화하기 위해 사용된다.
- [0357] 어떤 구체예에서, 본 발명의 질병 등급화 방법은 개체로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의, 본 발명의 LINE 폴리

렙티드에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수를 검출하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, LINE-특이적 CD8⁺ T 세포의 수는 질병 단계의 표식이다.

[0358] 질병의 검출

[0359] 본 발명은 개체에서 암과 같은 질병을 검출하는 방법을 제공하는데, 그때 개체로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 LINE 폴리펩티드의 존재 또는 수준은 생물학적 샘플 중의 (따라서 개체의) 암성 세포의 존재를 나타낸다. 그 방법은 일반적으로 개체로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 LINE 폴리펩티드의 수준을 검출하는 것을 포함한다. LINE 폴리펩티드의 수준은 정상세포와 관련된 수준보다 더 높으며 그것은 암성 세포의 샘플 중의 존재의 표식이다.

[0360] 어떤 구체예에서, 비정상 LINE 발현, 예컨대 암성 조직 (예컨대 종양) 또는 HIV 감염 세포에서의 비정상적으로 증가된 LINE-1 발현과 관련된 질병을 검출하는 것은, 개체로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의, 본 발명의 LINE 폴리펩티드에 특이한 CD8⁺ T 세포의 수를 검출하는 것을 포함한다. 본 발명의 LINE 폴리펩티드에 대한 CD8⁺ T 세포 반응이 생물학적 샘플 중에 존재하는 경우, 그것은 그 개체가 비정상적인 LINE 발현과 관련된 질병에 걸려 있는 것을 나타낸다.

[0361] 치료에 적당한 대상

[0362] 레트로바이러스 감염의 치료

[0363] 본 발명은 레트로바이러스 감염, 예컨대 렌티바이러스 감염된 개체; 레트로바이러스 감염될 위험이 있는 아직 감염되지 않은 개체; 레트로바이러스 감염에 대해 치료받은 경험이 있지만 치료에 적절히 대응하지 못한 개체; 및 레트로바이러스 감염에 대해 치료받았으나 재발한 개체를 치료하기에 적당한 방법을 포함한다. 어떤 구체예에서, "위험한" 개체는 레트로바이러스 감염 (예컨대 HIV 감염과 같은 렌티바이러스 감염)에 걸릴 일반 집단보다 더 큰 위험에 처해 있는 개체이다.

[0364] 어떤 구체예에서, 본 발명의 LINE 폴리펩티드를 포함하는 본 발명의 면역원 조성물은 경험이 없는 개체, 예컨대 HIV로 감염되지 않은 개체에 투여된다. 본 발명의 면역원 조성물의 경험이 없는 개체에 투여는, HIV로 감염된다 하더라도 HIV 감염으로 인한 질병의 심각성을 감소시키거나 및/또는 HIV 감염을 제한할 수 있거나 및/또는 HIV 감염을 제거할 수 있다.

[0365] 경험이 없는 개체에 본 발명의 면역원 조성물을 투여하는 것은 임상적인 수준은 아니지만 HIV 감염으로 볼 수 있는 감염 (하위-임상적 HIV 감염), 예컨대 HIV 감염의 증상들의 발생을 유발하지 않는 HIV 감염의 제거를 초래할 수 있다. 예를 들어 본 발명의 면역원 조성물을 경험이 없는 개체에 투여하는 것은 하위-임상적 HIV 감염의 제거를 초래할 수 있어서, 개체는 임상적인 HIV 감염을 진행시키지 않는다 (예컨대 개체는 혈청변환하지 않고, 검출가능한 HIV 바이러스 부하를 발생하지 않으며, 혈청 HIV 항원의 수준은 검출가능하지 않는 등).

[0366] 예를 들어 본 발명의 방법은 사람 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염된 개체; HIV 감염과 관련하여 경험이 없지만 HIV 감염에 걸릴 위험이 있는 개체; 및 HIV 감염에 대해 치료받았지만 치료에 적절히 대응하지 못한 개체, 혹은 처음엔 치료에 반응했지만 계속해서 재발한 개체를 치료하기에 적당하다. 그런 개체는 건강하고, 손상되지 않은 면역시스템을 가졌지만 HIV로 감염될 위험이 있는 ("위험한" 개체) 감염되지 않은 개체를 포함하며, 거기에만 한정되지 않는다. 위험한 개체는 HIV로 감염되는 일반 집단보다 더 큰 가능성을 가지는 개체를 포함하며, 거기에만 한정되지 않는다. HIV로 감염될 위험이 있는 개체는 HIV-감염 개체의 성적 활동으로 인해 HIV 감염 위험이 있는 개체; 정맥내 약물 사용자; HIV-감염된 혈액, 혈액 제품, 또는 다른 HIV-오염된 체액에 노출된 경험이 있는 개체; 및 HIV-감염된 어머니가 돌보는 아이들을 포함하며, 여기에만 한정되지 않는다. 치료에 적당한 개체는 HIV-1, HIV-2, 또는 그것의 어떠한 변이체로 감염된, 또는 감염될 위험이 있는 개체를 포함한다.

[0367] HTLV 감염의 치료

[0368] 상기에서 설명된 방법은 개체에서 사람 T 세포 백혈병 바이러스 (HTLV) 감염, 예컨대 HTLV-I 또는 HTLV-II 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 그러므로 본 발명의 방법은 또한 HTLV로 감염된 개체; HTLV로 아직 감염되지는 않았지만, HTLV로 감염될 위험이 있는 개체; 및 HTLV로 감염되진 않았지만, 앞으로 HTLV로 감염될 수 있는 개체를 치료하기에 적당하다.

[0369] 암 치료

[0370] 특정 구체예에서, 본 발명의 방법은 LINE의 발현과 관련된 암으로 진단된 개체를 치료하기에 적당하다. 이때 그

런 암으로는 그것에 한정되지는 않지만, 유방암, 난소암, 흑색종, 기형종, 고환종, 전립선암 및 고환암 (기형종, 고환종, 및 배 단계 암종 또는 이들 유형의 하나 또는 그 이상으로 구성된 혼합 종양)이 있다. 본 발명의 방법은 유방암으로 진단된 개체; 난소암으로 진단받은 개체; 및 고환암으로 진단받은 개체를 치료하기에 적당하다. 본 발명의 암 치료 방법은 또한 유방암, 난소암, 흑색종, 전립선암, 또는 고환암에 대해 치료받은 적이 있는 개체, 및 치료에 반응하지 못했거나, 초기에 반응했지만 재발한 개체를 치료하기에도 적당하다.

[0371] 자가면역 장애의 치료

[0372] 특정 구체예에서, 본 발명의 방법은 자가면역 장애로 진단된 개체를 치료하기에 적당하데, 그때 그런 자가면역 장애는 그것에 한정되지는 않지만, 다발성 경화증, 류머티스성 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 및 타입 I 당뇨병을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법은 자가면역 장애에 대해 치료받은 개체, 치료에 반응하지 못했거나, 초기에는 반응했으나 재발한 개체를 치료하기에 적당하다.

[0373] 실시예

[0374] 다음의 실시예를 당업자에게 본 발명을 제조하고 사용하는 방법을 완전히 개시하고 설명하기 위해 제공하며, 본 발명자들이 자신들의 발명으로 여기는 범주를 제한하려고 의도하는 것은 아니며, 또한 아래의 실험이 수행된 전부 또는 유일한 실험임을 나타내는 것이 아니다. 사용된 수 (예컨대 양, 온도 등)에 관하여 정확을 기하기 위해 노력하였으나, 일부 실험적 실수와 편차가 고려되어야 한다. 다른 표시가 없는 한, 부는 중량부이며, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압이거나 대기압 근처이다. 표준 약어가 사용되는데, 예를 들면 bp는 염기쌍(들); kb는 킬로염기(들); pl은 피코리터(들); s 또는 sec는 초; min은 분; h 또는 hr은 시간, aa는 아미노산; nt는 뉴클레오티드; i.m.은 근육내(로); i.p.는 복강내(로); s.c.는 피하(로); mAb는 단클론성 항체를 나타낸다.

[0375] **실시예 1: LINE 펩티드는 사람 말초혈 단핵세포 (PBMC)에서 사이토킨 생성을 자극한다**

[0376] 방법

[0377] 환자. 이 연구를 위해 HIV-1 양성 지원자를 선택하였다. 연구는 지역 임상시험 심사위원회의 승인받았고, 대상에게는 사전 서면 동의서가 제시되었다. 연구를 다양한 환자 시점으로부터 냉동보존된 말초혈 단핵 세포 (PBMC)에 대해 수행하였다.

[0378] 펩티드 선택. 후보 LINE 에피토프를 두 가지 방법: (1) HIV-1에서 발견된 에피토프 서열에 대한 유사성을 토대로 및 (2) LINE 오픈 리딩 프레임 (ORF) ORF 1 및 LINE ORF 2에 의해 암호화된 단백질의 컴퓨터 가상실험으로 예측된 면역원성을 토대로 선택하였다.

[0379] HIV-1 펩티드에 유사한 LINE-1 펩티드를 알고리즘에 대한 짧은만 거의 정확한 매치 (e-값=200000, PAM30 매트릭스, SEG 필터 OFF, 워드 사이즈=2)를 사용하여 HIV 단백질에 대한 LINE 아미노산 서열의 BLAST 서치 (Altschul et al, *Nucleic Acids Res.* 1997 25(17):3389-402)를 사용하여 확인하였다. 이들 매개변수는 고도로 유사한 서열의 짧은 영역에 대한 연구에 적절하다. 이들 매개변수는 서치의 워드 사이즈를 3에서 2로 감소시키고, SEG 필터를 제거하며, 기대치를 10에서 20,000 또는 그 이상으로 상승시키고, 덜 엄격한 유사성 매트릭스 (BLOSUM62와는 반대로 PAM30)를 사용하는 기회를 포함한다. LINE 데이터는 NCBI 데이터베이스와 L1염기 데이터베이스 (Penzkofer et al, *Nucleic Acids Res.* 2004 33:D498-D500)로부터 얻었고, 연구를 위해 BLAST 데이터베이스 포맷 파일에 컴파일하였다. HIV HXB-2 참조 스트레인 서열을 또한 연구를 위한 별도의 BLAST 데이터베이스 포맷 파일에 컴파일하였다. BLAST 알고리즘에 대한 짧은만, 거의 정확한 매치 매개변수는 정상적으로 단백질의 다양성에 의해 제압된 펩티드 서열 사이의 짧은 매치의 검출을 용이하게 한다. 단백질들 사이의 전체 서열 보존성은 내인성 바이러스와 HIV에 대한 CD8⁺ T-세포 반응 사이의 어떠한 상호작용의 원인으로서는 상대적으로 중요하지 않으며, 오히려 그런 상호작용은 에피토프-크기의 영역 내에 있는 아미노산 서열의 높은 수준의 유사성 또는 동일성에 좌우될 것이다. 공지된 HIV 에피토프에 대한 유사성을 가지는 후보 LINE 펩티드를 펩티드 합성 및 추가의 시험에 대해 선택하였다. 추가로, 공지된 에피토프 밖에 있는 HIV 단백질에 대한 유사성을 가지는 LINE 영역을 또한 추가의 연구를 위해 선택하였다.

[0380] LINE-1으로부터의 후보 에피토프 펩티드를 또한 LINE-1 ORF 1 및 LINE-1 ORF 2에 의해 암호화된 단백질의 컴퓨터 가상실험으로 예측된 면역원성을 토대로 확인하였다. LINE-1 ORF 1 및 ORF 2 서열을 프로테오솜 절단의 부위를 확인하는 에피토프 예측 소프트웨어 (NETCTLTM), 항원 프로세싱 (TAP) 기계와 관련된 트랜스포터를 결합시킬 수 있는 최상의 가능성을 가진 그 결과 생성된 분해 산물의 하위세트, 및 상이한 사람 백혈구 항원 (HLA) 분자

에 대한 최상의 결합 친화성을 가지고 있는 그런 분해 산물 내의 펩티드를 사용하여 분석하였다 (Larsen et al., *European Journal of Immunology* 35(8):2295-303 2005). 이 방법에 따라 확인된 LINE-1 펩티드를 도 12에 도시된 표에 제공한다.

[0381] ELISPOT 분석. 효소-결합 면역반점 (ELISPOT) 분석 검정을 문헌에 설명된 것과 같이 수행하였다 (Meiklejohn et al., *J. Immunol. Methods* (2004) 288, 135-47). 플레이트를 16시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 동등한 항원 농도를 HIV 및 LINE 펩티드 반응 비교를 위해 사용하였다. 분석은 각 조건에 대해 이중 웰을 사용하여 수행하였고, 단 일정기간 동안 보관된 샘플로부터의 세포 회수는 단일 웰의 사용에 영향을 주었다. 플레이트를 AID ELISPOT 판독기 (Cell Technology)로 계수하였다. 이중 웰에 대한 총 반점의 평균을 계산하고, 모든 반점 수를 1×10^6 PBMC당 IFN- γ 반점-형성 유닛 (SFU)의 수로 기준화하였다. 배지 대조 웰의 반점 값을 각 펩티드에 대한 반응을 측정하기 위해 뺐다. 배지 값을 뺀 후 0보다 작은 그 결과의 모든 펩티드 값은 추가의 분석을 위해 0으로 설정하였다.

[0382] **결과**

[0383] 도 10에 제공된 표는 HIV-1 단백질에 대한 LINE 아미노산 서열의 BLAST 연구 (Altschul et al., *Nucleic Acids Res.* 1997 25(17):3389-402)를 사용하여 확인된 후보 LINE 폴리펩티드를 제공한다.

[0384] 도 11에 제공된 표는 HIV-1 단백질에 대한 LINE 아미노산 서열의 BLAST 연구로부터 알게 된 본 발명의 LINE 폴리펩티드와 HIV 단백질 서열 사이의 예시적인 서열 배열을 제공한다. 수직 선은 아미노산 서열 매치를 나타내고 "*"는 매치되지 않은 아미노산을 가리킨다. "본 발명의" HIV-1 서열에 대한 NCBI 데이터베이스 승인 번호가 제공된다. 도 22에 제공된 표는 컴퓨터 가상실험에 의해 예측된 에피토프를 사용하여 확인된 LINE-1 펩티드를 나타낸다.

[0385] HIV 감염 세포에서 LINE-1 전사물의 증가된 수준

[0386] 시험관 내에서 LINE-1 전사물의 수준에 영향을 줄 수 있는 HIV-1 감염 능력을 HIV-1 감염된 및 거짓 (mock)-감염된 대조표준에서의 전사물 발현 수준을 비교함으로써 모니터링하였다. 동시에, 세포 DNA를 LINE-1 게놈 복사수의 증가에 대한 정량 RT-PCR (qRT-PCR)에 의해 조사하였다. 일차 CD4⁺ T-세포를 항-CD3/항-CD28로 활성화하였고, HIV-1-81A의 R5-트로픽 스트레인으로 감염시켰다. 감염 후 144시간이 지난 후에 거짓-감염 대조표준과 비교하여 LINE-1 전사물 수준에 상당한 증가가 관찰되었다. 144시간 HIV-1-81A 감염 배양물 중의 LINE-1의 증가된 β -악틴 표준화된 DNA 정량을 관찰하였다. 모든 RNA 샘플을 트리졸로 분리하고, DNase로 처리한 후 역전사시켰다. 트립판 블루 염료 추출은 HIV-1-81A와 거짓 감염 대조표준에서 유사하였다.

[0387] HIV 감염 대상으로부터 분리된 PBMC중의 LINE-1 폴리펩티드 특이한 면역반응의 검출

[0388] 도 13에 제공된 표는 SEQ ID NO:1 내지 7에 각각 상응하는 분리된 LINE 폴리펩티드 LiD9R, LiE13E, LiK10I, LiI19C, Lim12T, LiN13V 및 LiQ9E에 대한 ELISPOT 분석 결과를 제공한다. 연구 ID 2 내지 34는 감염되지 않은 대조표준을 나타내고 연구 ID 429 내지 841은 HIV 감염된 개체를 나타낸다. "LINE" 세로줄은 LiE13E, LiK10I, LiI19C, Lim12T, LiN13V 및 LiQ9E로 구성된 LINE 폴리펩티드의 풀에 대한 반응을 나타낸다. Gag 및 Nef 줄은 Gag 및 Nef HIV 단백질에 대한 반응을 나타낸다 (각 단백질로부터 유도된 펩티드의 풀). PHA 및 SEB 줄은 포지티브 대조표준에 대한 반응을 나타낸다. 결과는 1×10^6 PBMC 당 반점 형성 유닛 (SFU)로 표시한다. 50 아래의 값은 바탕값으로 간주하고 50 및 그 이상의 값을 포지티브 반응으로 간주한다. "NT" 표시는 특별한 환자 샘플이 특별한 시험날 표시된 조건하에서 시험되지 않았음을 의미한다. ELISPOT 분석 결과는 LINE 폴리펩티드 항원 자극에 대한 반응으로 사이토킨 생성이 HIV-감염된 대상으로부터 유도된 PBMC에서 검출될 수 있다는 것을 가리킨다.

[0389] 도 14에 제공된 표는 각각 SEQ ID NO:8 내지 11에 상응하는 분리된 LINE 폴리펩티드 LiIV9, LiKI9, LiRV9, LiTV9에 대한 ELISPOT 분석 결과를 제공한다. 연구 ID 30 내지 42는 감염되지 않은 대조표준을 나타내고 연구 ID 562 내지 653은 HIV 감염된 개체를 나타낸다. Gag 및 Nef 줄은 HIV 단백질 Gag 및 Nef (각 단백질로부터 유도된 펩티드의 풀)에 대한 반응을 나타낸다. SEB 줄은 포지티브 대조표준에 대한 반응을 나타낸다. 결과는 1×10^6 PBMC 당 반점 형성 유닛 (SFU)로 표시한다. 50 아래의 값은 바탕값으로 간주하고 50 및 그 이상의 값을 포지티브 반응으로 간주한다. "NT" 표시는 특별한 환자 샘플이 특별한 시험날 표시된 조건하에서 시험되지 않았음을 의미한다. ELISPOT 분석 결과는 LINE 폴리펩티드 항원 자극에 대한 반응으로 사이토킨 생성이 HIV-감염된

대상으로부터 유도된 PBMC에서 검출될 수 있다는 것을 가리킨다.

[0390] 데이터는 LINE 전사 발현과 HIV-1 감염과 관련된 LINE 펩티드에 특정된 T 세포 반응의 상승을 증명한다. HIV-1 감염된 개체에서의 LINE에 대한 천연-발생 T 세포 반응은 감염시의, 또는 위험한 감염되지 않은 개체에서의, 신규한 HIV-1 백신 양식으로서 초기에 반응을 유도하는 가능성을 나타낸다. HIV-1 백신 개발의 가장 큰 어려움 중 하나는 바이러스의 가변성을 극복하는 것이고, 그것은 백신으로 유도된 특이한 면역반응을 피하는 것을 가능하게 한다. LINE은 게놈-암호화된 요소이고; LINE 삽입의 조절되지 않은 전사로부터 생성된 번역 생성물은 HIV-1 단백질보다는 훨씬 덜 가변적인 것으로 예상된다. LINE 항원 생성 및 제공이 세포의 HIV-1 감염의 결과인 경우, LINE 생성물은 면역 시스템에 대한 HIV-1 감염을 신호화하는 안정하게 인식가능한 대용 마커로서 작용할 것이다. 백신 접종을 통해 LINE 대용 마커를 인식하기 위해 면역 시스템을 길들이는 것은 HIV-1-감염 세포의 박멸을 유도할 것이고, 그것은 고도로 가변적인 HIV-1 항원을 인식할 필요를 피할 수 있게 한다.

[0391] **실시예 2: HIV-감염 세포의 L1-특이적 CD8+ T 세포 인식**

[0392] **방법**

[0393] **대상.** 대상을 캐나다 토론토 소재의 캐나다 면역결핍 연구 공동 (CIRC) 집단, 및 캘리포니아 샌프란시스코 대학 (UCSF)의 SCOPE 집단의 참여자로부터 선택하였다. 만성 진행자를 1년 이상 HIV-1로 감염된 개체로서 정의하였고, 이때 CD4⁺ T 세포 수는 50세포/mm³/1년보다 크게 기울었다. 바이러스 조절자는 1년 이상 HIV-1으로 감염된 개체로 정의하였고, 이때 CD4⁺ T 세포 수의 기울기는 나타나지 않았으며, 바이러스 부하는 ml bDNA당 5,000 미만의 복사물이었다. 이 연구는 토론토 대학 임상시험 심사위원회 및 인간 연구 (Human Research)에 대한 UCSF 위원회의 승인을 받았고, 대상에게는 사전 서면 동의서가 제시되었다. 연구는 해동 후 즉시 동결보존된 PBMC에 대해 수행하였다.

[0394] **L1-p150 단백질 발현의 면역침전/웨스턴 블롯 분석.** PBMC를 HIV-1-미감염 공여자로부터 얻었다. CD4⁺ T 세포를 Easysep (Stemcell Technology)을 사용하여 분리하고, 48시간 동안 10% FBS, 글루타민, 페니실린/스트렙토마이신, 및 50U/ml의 IL-2 (Hofmann-La Rocher)가 보충된 RPMI 배지에서 CD3 및 CD28에 대한 단클론성 항체 (mAb)로 자극하였다. 이들 세포를 두 개의 동일한 분취액으로 나누고, 그 중 하나를 0.05 MOI의 HIV-1-NL4-3으로 감염시키고, 두 번째 세포는 거짓-감염된 대조표준으로서 유지하였다. 감염 후 표시된 시간-지점 (48 및 170시간)에 10⁶ 세포를 완전한 프로테아제 억제제 콕테일 (Roche)이 보충된 방사성 면역침전 분석 (RIPA) 완충제로 용해하였다. 면역침전은 Seize 단백질 G 면역침전 키트 (Pierce Biotechnology)를 사용하여 제조업체의 지시를 따라 수행하였다. 단백질을 40µg의 염소 다클론성 항-L1-p150 S19 (Santa Cruz Biotechnologies)를 사용하여 5mg의 전세포 용해물 단백질로부터 면역침전시켰다. 이들 용출물을 YM-50 50kDa 분자량 컷-오프 마이크로콘 (Millipore)을 사용하여 각각 50µl로 농축하고, 3개의 동일한 부분으로 나눈 후 NuPage 시스템 (Invitrogen)을 사용하여 제조업체의 프로토콜을 따라 3개의 별도의 겔 상에서 도데실 황산 나트륨-폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (SDS-PAGE)를 환원시킴으로써 분리하였다. 단백질을 폴리(비닐리덴 플루오라이드)(PVDF) 막에 1시간 동안 100V에서 전달하였다. 웨스턴 블롯을 항-L1-p150 S19 및 C16 항체 (Santa Cruz Biotechnologies)를 1:200 희석률로 사용하고 이어서 당나귀 항-염소 IgG-서양고추냉이 과산화효소 (HRP)(Jackson Immunoresearch)를 1:10,000 희석률로, 그리고 항-HIV-1-p24 항-혈청 (NIH AIDS Reagent Program cat#4250)을 1:10,000 희석률로 사용하고, 이어서 염소 항-토끼 IgG-HRP (Jackson Immunoresearch)를 1:10,000 희석률로 사용하여 표준 과정 프로빙에 의해 수행하였다.

[0395] **에피토프 선택 및 펩티드 합성.** Brouha et al. ((2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:5280)에 의해 제공된 'hot' L1 요소의 일치 뉴클레오티드 서열을 번역하여 L1 ORF1 및 ORF2 아미노산 서열을 유도하였다. 이들 서열을 NetCTL 알고리즘에 업로드하여 (인터넷 상에서 cbs.dtu.dk/services/NetCTL/에) A2 및 B7 수퍼패밀리 에피토프를 둘 다 예측하였다. 이들 수퍼패밀리 각각에 대한 상부 기록 예상 에피토프를 두 가지 모두에 대해 고득점을 올린 펩티드를 선택하는 목표, 및 그로써 광범위한 반응성에 대한 가능성과 교차-참조하였다. 펩티드를 표준 9H-플루오렌-9-일-메톡시카르보닐 (Fmoc) 화학을 사용하여 합성하였다 (예컨대 "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach" W.C. Chan and P.D. White, eds. (2000) Oxford Univ. Press).

[0396] **ELISPOT.** ELISPOT 분석을 표준 과정 (참조)을 사용하여 수행하였다. 세포를 10⁵ PBMC/세포로 플레이트하였다. L1 에피토프를 나타내는 개별적인 펩티드를 10µg/ml로 사용하였고, 5µg/ml/펩티드에서의 CMV pp65와, 1µg/ml/펩

티드에서의 HIV-1 빅 풀을 사용하였다. 인큐베이션을 16시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 수행하였다.

- [0397] CD8⁺ T 세포 클로닝. 두 가지 상이한 클로닝 방법을 이 연구에서 사용하였다: 항원-특이적 세포가 시험관 내 팽창에 의해 풍부화된 표준 프로토콜과, 항원-특이적 세포가 자기 캡처에 의해 풍부화되는 자기 세포 분리 (MACS) 방법을 사용한다.
- [0398] 간단히 설명하면, CD8⁺ T 세포를 전체 생체의 PBMC의 맥락에서 16시간 동안 펩티드로 자극하였다. 이 자극에 대한 반응으로 사이토킨 (예컨대 IFN- γ)을 생성하는 CD8⁺ T 세포를 사이토킨 캡처 시약으로 표지하여 자기 비드 (IFN- γ -분비 분석, Miltenyi Biotec)로 특이하게 표지되는 것을 가능하게 하였다. 그런 다음 이들 항원-특이적 CD8⁺ T 세포를 자기 분류에 의해 벌크 집단으로부터 풍부화하고, 연속 회석물로 플레이트한 후 CD3 (클론 OKT3) 및 CD28 (클론 CD28.7)(둘 다 ebioscience 제품)에 대한 mAb를 가지는 방사선 조사된 동종이계의 PBMC 및 B 세포 림프구를 사용하여 팽창시켰다.
- [0399] 풍부화 후에, 세포를 방사선 조사된 공급 세포상에 연속적인 회석물로 플레이트하였다. 한계 회석물의 항원-특이적 클론을 두 번째 회전의 한계 회석을 수행한 후 팽창시켜서 50U/ml의 IL-2(Hoffman La-Roche)가 포함된 RPMI 10% 우태아 혈청 (FBS)에 유지하고, 격주로 방사선 조사된 공급 세포를 첨가하였다. 클론 "L1-30"을 MACS 방법에 의해 얻었다.
- [0400] HIV-1 감염. HIV-1의 NL4-3 및 81A 스톱을 FuGene 6 (Rodche)를 사용하여 HEK293T 세포의 트랜스펙션에 의해 제조하고 4일 후에 상층액을 수집하였다. HIV-1의 다양한 클레이드를 나타내는 일차 분리물을 NIH AIDS 시약 프로그램으로부터 받은 대로 사용하였다. 활성화된 일차 CD4⁺ T 세포 표적을 표준 방법에 의해 준비하였다. p24 억제 분석 및 면역침전/웨스턴 블롯을 제외한 모든 실험에서, 본 발명자들은 이미 설명된 것과 같이 고수준의 감염을 얻기 위해 마그네토펙션을 사용하였다 (Sacha, J. Immunol, 2007, 178:2746-2754). p24 억제 분석을 위해서 0.02 감염 다중성 (MOI)의 HIV-1을 표적 세포에 1시간 동안 첨가한 후 세척 제거하고, 감염을 37°C, 5% CO₂에서 진행시켰다.
- [0401] 인식 분석. HIV-1-감염 세포의 인식에 대한 CD8⁺ T 세포 클론 및 라인의 시험을 앞에서 설명한 것과 같이 수행하였다 (Sacha, J. Immunol, 2007, 178:2746-2754). 간단히 설명하면, 재자극 후 대략 2주 후에 CD8⁺ T 세포 이펙터 라인과 클론을 인산염 완충 식염수 (PBS)로 세척하고 HIV-1 및 거짓 감염된 CD4⁺ T 세포 표적과 1:1 비율 (각각 최소한 2 \times 10⁴)로 조합하였다. 역학 분석을 위해 감염된 세포를 감염 후 표시된 시간에 첨가하였다. 이펙터와 표적을 37°C, 5% CO₂에서 1시간 동안 함께 배양하였다. CD107a를 관독정보(readout) (ex. TO2)로 표시한 실험에서, 5 μ g/ml의 PE-포함된 항-CD17a mAb (BD)를 이 단계에서 (1시간 공배양 전) 첨가하였다. 그런 다음 브레펠딘 A를 10 μ g/ml의 최종 농도로 첨가하고 인큐베이션을 추가로 5시간 동안 계속하였다. 그런 다음 세포를 CD4 및 CD8에 대한 mAb로 염색하고, 세포고정(cytofix)/사이토펙(cytoperm)(Becton Dickinson; BD)을 사용하여 투과시킨 후, 인터페론 감마 (IFN- γ) 또는 종양 괴사 인자-알파 (TNF- α)에 대해 mAb (BD)를 사용하여 염색하였다. 유세포 분석을 LSRII 또는 FACSCaliber 기기 (둘 다 BD)상에서 수행하였다.
- [0402] 계거 분석. 표적 자가, 또는 HLA-미스매치된 CD4⁺ T 세포를 HIV-1으로 마그네토펙션에 의해 (상기 참조) 동시적으로 감염시켰다. 감염 후 2시간 후에 표적 세포를 세척된 CD8⁺ T 세포 이펙터 라인 및 클론 (가장 최근에 재자극한 후 최소한 3주 경과됨)과 1:1로 혼합하였다. 표적과 이펙터를 48시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 함께 배양하였다. 세포를 CD4 및 CD8 (BS)에 대한 형광색소-포함된 mAb, 및 아민 레드 생존성 염료 (Invitrogen)로 표면 염색하였다. 세포고정/사이토펙 (BD)을 투과시킨 후에 세포를 HIV-1-Gag (클론 Kc57, Beckman Coulter)에 대한 플루오레신 이소티오시아네이트 (FITC)-포함된 단클론성 항체로 염색하였다. 분석은 LSRII 유세포 분석기기 상에서 수행하였다.
- [0403] p24 생성의 억제. 자가 및 사람 백혈구 항원 (HLA) 미스매치된 CD4⁺ T 세포 표적을 HIV-1 NL4-3으로 감염시키고 (상기 HIV-1 감염 참조), 2 \times 10⁴ 세포/웰 밀도로 96 웰 둥근-바닥 플레이트에 플레이트하였다. CD8⁺ T 세포 이펙터를 최종 재자극후 3주 후에 취하고, PBS로 2회 세척한 후 원하는 비율로 웰에 첨가하였다. 이펙터/표적 혼합물을 50U/ml의 IL-2가 첨가되어 있는 RPMI-10% FBS의 총 200 μ l 중에서 인큐베이션하였다. 감염 후 9일째에

100 μ l의 배지를 취하여 p24 효소 결합 면역흡착 분석 (ELISA)(NCI Frederick)에 의해 제조업체의 지시에 따라 분석하였다. p24의 농도를 NCI Frederick에 의해 공급된 p24 표준을 사용하여 표준 곡선상에서 계산하였다.

[0404] HLA-A,B,C 차단. 항-HLA-A,B,B 마우스 단클론성 IgG1 항체 (클론 G46-2.6) 및 마우스 IgG1 대조 항체를 BD Bioscience로부터 얻었다. 표적과 이펙터 집단을 상기에서 설명한 대로 준비하였다. 표적과 이펙터를 함께 배양하기 전에, 감염된 표적 세포를 10 μ g/ml의 항-HLA-A,B,C 또는 이소타입 대조표준과 함께 30분 동안 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 그런 다음 이펙터 및 표적 세포를 함께 배양하고, 상기에서 설명한 대로 인식에 대해 평가하였다.

[0405] **결과**

[0406] L1 p150은 HIV-1 감염된 세포에서 검출될 수 있지만, 미감염 일차 CD4⁺ T 세포에서는 검출되지 않는다.

[0407] CD4⁺ T 세포를 HIV-1-미감염 개체로부터 얻어 PBMC로 풍부화하고 48시간 동안 CD3 및 CD28에 대한 단클론성 항체 (mAb)로 자극하였다. 이들 세포를 계속해서 HIV-1-NL4-3으로 0.05 MOI를 가지는 표준 감염 프로토콜을 사용하여 감염시키거나 또는 거짓 감염 대조표준으로서 유지하였다 (상기 방법 참조). 세포를 48 및 170 시간 후-감염 시간 지점에서 완전한 프로테아제 억제제 콕테일 (Roche)이 보충된 RIPA 완충제로 용해시켰다. 전 세포 용해물로부터의 단백질을 SDS-PAGE에 의해 분리하고, Santa Cruz Biotechnology사의 S19 및 C16 항-L1-ORF2 다클론성 항체 (pAb)를 사용하여 웨스턴 블롯팅에 의해 분석하였다. 이들 연구는 150kDa의 예상된 분자량에서 어떠한 밴드든지 검출하는 것에 실패하였다. 본 발명자들의 분석의 민감성을 증가시키기 위하여 본 발명자들은 웨스턴 블롯 분석 전에 면역침전 단계를 포함시키는 것으로 진행시켰다. 상기 샘플의 전 세포 용해물로부터의 단백질 5mg을 항-L1-p150 S19 항체 (Santa Cruz Biotechnology)가 포함된 시즈 클래식 (G) 면역침전 키트 (Pierce)를 사용하여 면역침전시켰다. 얻어진 분획을 SDS-PAGE로 분리한 후 S19 항체, 또는 항-L1-p150 C16 항체 (Santa Cruz Biotechnology)를 사용하여 웨스턴 블롯으로 프로브하였다.

[0408] 웨스턴 블롯을 S19나 C16으로 프로브하였을 때 170시간 후-HIV-1-NL4-3 감염 샘플에서 150kDa의 예상된 L1-p150 분자량에서 밴드를 관찰하였다 (도 1A, B). 이 밴드는 거짓-감염 샘플이나 48시간 후 HIV-1-감염 샘플에서는 나타나지 않았다. L1-p150-S19 면역침전된 분획을 항-HIV-1-Gag로 프로브했을 때에는 어떤 밴드도 검출되지 않았다. 이들 데이터는 시험관 내에서 일차 CD4⁺ T 세포의 HIV-1 감염이 L1-p150의 발현을 초래하는 것을 증명한다. 면역침전과 웨스턴 블롯 후에는 단지 희미한 밴드만이 검출된 사실은 L1-p150이 낮은 수준의 HIV-1-감염 세포에서만 발현된다는 것을 가리킨다. 이것은 고수준의 L1-p150의 발현이 독성이라는 최근의 데이터와 일치한다 (Wallace, *Gene*. 2008; 418(1-2):75-81). 그러나 저수준의 L1-p150의 발현은 세포 면역반응을 자극하기에 충분할 것이다.

[0409] 도 1a 및 1b. L1-p150은 HIV-1-감염된 일차 CD4⁺ T 세포에서 발현된다. HIV-1-미감염 개체로부터의 일차 CD4⁺ T 세포를 항-CD3/CD28로 48시간 동안 자극함으로써 활성화시켰다. 그런 다음 세포를 2개의 분취액으로 나누고, 하나는 0.05 MOI의 HIV-1-NL4-3로 감염시키고, 하나는 거짓 감염된 대조표준으로 삼았다. 감염 (혹은 거짓 감염) 후 48 및 170 시간에 분취액을 취하고 프로테아제 억제제가 포함된 RIPA 완충액 중에서 용해시켰다. 용해물을 다클론성 항-L1-p150 항체 S19 (Santa Cruz Biotechnology)로 면역침전시켰다. 이들 면역침전으로부터의 용해물을 농축하고, SDS-PAGE에 의해 분리한 후 항-L1-p150 항체 S19, 또는 항-L1-p150 항체 C16 (Santa Cruz Biotechnology)으로 웨스턴 블롯에서 프로브하였다. **도 1A.** S19 항체로 면역침전된 샘플과 C16 항체로 프로브된 샘플에 대한 웨스턴 블롯. **도 1B.** S19 항체로 면역침전되거나 프로브된 샘플에 대한 웨스턴 블롯. 각 블롯에 대해 레인 1은 PageRuler 단백질 래더(ladder)(Fermentas)가 부하되고, 레인 2는 대장균에서 발현되는 L1-p150의 엔도뉴클레아제 도메인 (p150에 대한 포지티브 대조표준이지만 단지 L1-ORF2의 단편인 것처럼 훨씬 더 작은 분자량에서 달린다)이 부하된다. 55kDa와 25kDa의 진한 밴드는 면역침전에 사용된 항체의 중쇄 및 경쇄를 나타낸다. S19와 C16이 둘 다 염소로부터 유도되기 때문에, 2차 항체는 프로브 실험 및 면역침전에서 사용된 항체와 반응한다. 포지티브 대조표준 L1-엔도뉴클레아제 도메인이 면역침전되지 않기 때문에 이들 밴드는 이 레인에 없다.

[0410] L1에 대한 세포 면역반응은 HIV-1-감염된 개체의 PBMC에서 검출될 수 있다.

[0411] 일차 "hot" L1 p40 및 p150 서열은 잠재적인 HLA A02, B07, 및 B58 제한된 T 세포 에피토프를 예측하기 위해 NetCTL 알고리즘을 사용하여 분석하였다. 7p40 및 10p150 에피토프에 상응하는 펩티드를 제조하여, 다양한 임상적 특징 (SCOPE 집단, 펩티드 서열에 대해서는 도 13에 제시된 표 참조, 대상 특징에 대해서는 도 16에 제시된

표 참조)을 나타내는 60명의 HIV-1-감염 개체로부터, 및 또한 ELISPOT에 의해 27명의 저위험군 HIV-1-미감염 개체로부터의 PBMC에서의 IFN- γ 생성을 자극하는 그것들의 능력에 대해 시험하였다. HIV-1-감염 개체에서 p40 및 p150 유도된 에피토프 두 가지 모두에 대한 빈번한 IFN- γ , 및 HIV-1 미감염 개체에서의 반응의 결핍이 관찰되었다 (도 2).

[0412] 도 2. HIV-1-감염되었지만 미감염 개체는 아닌 개체의 말초혈에서 L1에 대한 면역반응. 60명의 HIV-1-감염 개체 및 27명의 HIV-1-미감염 대상으로부터의 냉동보존된 PBMC를 105 세포/웰의 밀도로, 합성 L1 p40 (ORF1p) 및 p150 (ORF2p) 펩티드에 대한 반응성에 대해 IFN- γ ELISPOT 분석으로 시험하였다. ORF1p 펩티드는 그 앞에 "L101"으로 표시하고, ORE2p는 "L102"로 표시한다. 펩티드 서열 및 특징을 도 15에 제시된 표에 나타낸다. HIV-1-감염 대상 정보를 도 16 및 17에 제시된 표에 나타낸다.

[0413] L1 p150-특이적 CD8⁺ T 세포 클론은 HLA-제한된 방식으로 HIV-1-감염 세포를 특이하게 인식한다.

[0414] L1-p150 에피토프 'KVIYRFNAI' (KI9; SEQ ED NO:10)에 특이적인 6개의 CD8⁺ T 세포 클론 및 두 개의 CMV-pp65-특이적 CD8⁺ T 세포 클론을 HAART 없이 10년 넘게 검출되지 않는 바이러스 부하를 유지하고 있는 HIV-1-감염 개체로부터 얻었다. 이들 클론을 자가 HIV-1-감염 세포에 특이하게 반응하는 능력에 대해 앞에서 설명한 바 있는 세포내 사이토킨 염색 기저 인식 분석을 사용하여 시험하였다 (Sacha, J. Immunol, 2007; 178:2746-2754). 간단하게 설명하면 CD4⁺ T 세포를 자가 PBMC로부터 풍부하게 하고, HIV-1-NL4-3으로 감염시키거나 또는 거짓 감염된 대조표준으로서 유지하였다. 클론을 거짓 감염된 HIV-1-NL4-3 감염된 표적과 함께 배양하고, 거짓 감염된 표적을 동족 펩티드로 6시간 동안 펄스한 후, 클론으로부터 CD107a 염색 및 IFN- γ 생성 수준을 유세포 분석에 의해 평가하였다. 이들 데이터를 도 3a에 요약한다.

[0415] 시험된 모든 L1-p150-K19 및 CMV-pp65-특이적 클론에 의한 펩티드-펄스된 거짓-감염된 표적의 인식을 관찰하였다. 6개의 L1-p150-K19-특이적 CD8⁺ T 세포 클론 각각에 대해 본 발명자들은 HIV-1-감염된 표적 세포의 강력한 인식을 관찰하였다. 이것은 CMV-pp65-특이적 CD8⁺ T 세포 클론에 의한 HIV-1-감염 표적 세포의 인식의 결여와 대조적이었다. 도 3b 내지 e는 L1-p150-K19-특이적 CD8⁺ T 세포 클론 "L1-30"에 대한 상세한 데이터를 나타낸다. K19 에피토프는 HIV-1-NL4-3 내에 어떠한 서열에 대한 고도의 동일성을 포함하지 않는다 (NL4-3 서열과의 clustalw 배열에 의해 기껏해야 1/9의 아미노산 동일성: NCBI 승인 M19921).

[0416] L1-p150-K19-특이적 CD8⁺ T 세포 클론은 HIV-1-유도된 펩티드를 직접 교차-인식해야 하는 것으로 예상하지는 않았다. 그러나 이 가능성을 L1-30-K19 클론이 모든 HIV-1 일치 서열 유전자 생성물에 걸쳐있는 중첩하는 15량체의 풀, "HIV-1-Big 풀"에 반응할 것인지를 IFN- γ ELISPOT 분석에 의해 시험함으로써 직접 조사하였다. 이 클론은 HIV-1-Big 풀을 인식하는 데 실패한 반면, 그것의 동족 L1-p150 펩티드의 강력한 인식을 나타냈다. 동시에 동일한 개체로부터 얻어진 HIV-1-Gag-특이적 클론을 HIV-1-Gag 풀과 HIV-1-Big 풀 두 가지를 모두 인식하는 능력에 대해 시험하였고, 두 가지 풀에 대한 유사한 규모 반응을 관찰하였다 (도 3b). 다음에 클론 L1-30을 자가 및 HLA-미스매치된 HIV-1-NL4-3 감염된 및 거짓 감염된 표적 세포의 인식에 대해 시험하였다. 자가 HIV-1 감염된 표적 세포의 강력한 인식을 관찰하였는데, 이것은 고수준의 CD107a 염색 및 IFN- γ 의 생성 (89.2%의 CD107a⁺ IFN- γ ⁺)을 나타낸다 (도 3c). 이것은 거짓 감염된 자가 표적과의 공배양 후의 (23.8%의 CD107a⁺ IFN- γ ⁺), 또는 거짓 또는 HIV-1 감염된 HLA-미스매치된 표적과의 공배양 후의 (각각 14.1% 및 11.2%의 CD107a⁺ IFN- γ ⁺) 저빈도의 CD107a⁺ 또는 IFN- γ ⁺ 클론 세포와는 대조적이다. 이 실험을 추가로 4회 반복하였고, 유사한 결과를 얻었다. 이들 데이터를 함께 취하면 L1-p150-특이적 T 세포가 직접 HIV-1-펩티드를 인식하는 일 없이 HLA-제한된 방식으로 HIV-1-감염 세포를 인식한다는 것을 지지한다.

[0417] 자가 세포의 인식이 HIV-1의 용량에 의존적인지 아닌지를 측정하기 위하여, 클론 L1-30 이펙터 세포를 1.6×10^{-4} 내지 2.0×10^{-2} 범위의 MOI를 가지는 HIV-1-NL4-3의 4배 연속 희석으로 감염된 동일한 수의 자가 CD4⁺ T 세포 표적뿐만 아니라 거짓 감염된 대조표준과 혼합하였다. 상기에서와 같이 CD107a에 대한 mAb는 공배양에 포함되었고, CD107a 염색을 클론 반응성의 판독 정보로서 유세포 분석에 의해 평가하였다. CD107a 염색은 용량 의존성 방식으로 HIV-1의 역가 증가와 함께, 거짓 감염에서는 0.56% CD107a⁺에서 16.7% CD107a⁺ 범위로 증가하였고, 이때 MOI는 2×10^{-2} 이었다 (도 3d). L1-특이적 클론이 HIV-1 감염 세포를 인식하는 역학을 조사하였다

(도 3e). 고역가의 HIV-1, 및 앞에서 설명한 마그네토펙션 프로토콜을 사용하여 표적 세포의 HIV-1 감염을 동시에 실시하였다 (Sacha, J. Immunol. 2007; 178:2746-2754) (방법 참조). 감염 후 다양한 시간 지점에 L1-특이적 CD8⁺ T 세포 클론을 감염된 표적과 1시간 동안 혼합한 후 브레펠딘 A (BFA)로 처리하고 추가로 5시간 동안 인큐베이션하였다. 도 3E에 표시된 시간은 표적과 클론이 첫 번째 혼합되는 감염 후 시간을 나타낸다. BFA 첨가는 새롭게 생성된 펩티드:MHC 복합체가 세포 표면에 트래피킹하는 것을 방해하므로, T 세포에 제공된 에피토프가 BFA 첨가 시점에 존재하는 것들을 덮는 것을 제한한다. 도 3E에 제시된 데이터는 비교할만한 동역학에서 관독 결과로서 CD107a 또는 IFN- γ 을 사용한 클론 세포 상의 TNF- α 염색을 나타낸다. L1-특이적 CD8⁺ T 세포 클론에 의한 표적의 재인식은 HIV-1 감염후 2시간 이내에 일관되게 관찰되었고, 12시간째에 82.4%의 TNF- α ⁺에서 반응의 피크가 나타났다.

[0418] 도 3a 내지 3e. L1-특이적 CD8⁺ T 세포는 감염 후 2시간 이내에 HIV-1 감염 세포를 특이하게 인식한다. **a.** 6개의 L1-특이적 CD8⁺ T 세포 클론과 2개의 CMV-특이적 CD8⁺ T 세포 클론을 우수한 조절자 HIV-1-감염된 개체로부터 제한 희석 방법에 의해 얻었다. 이들 클론을 HIV-1-NL4-3으로 감염된 자가 CD4⁺ T 세포와 함께 배양하거나, 거짓 감염 대조표준으로서 유지하거나, 또는 동족 펩티드로 펄스하였다. 표적 세포의 인식을 CD4, CD8, CD107a, 및 IFN- γ 에 대한 mAb를 사용하여 세포내 사이토킨 유세포 분석에 의해 평가하였다. 도면에는 거짓 감염된 세포에 대한 바탕 반응을 뺀 후의 %IFN- γ 생성 클론 세포 (CD8⁺ 게이트)가 도시된다. **b.** 클론을 동족 펩티드에 대한 반응성에 대해 확인하였고, HIV-1 big 풀 (모든 HIV-1 유전자 생성물에 걸쳐있는 15량체 펩티드로 구성됨)에 대한 교차 반응성에 대해 IFN- γ ELISPOT에 의해 확인하였다. 도면에는 3개 1별로 시험한 L1-ORF-2-KVIYRFNAI (SEQ ID NO:10) 에피토프-특이적 클론 'L1-30'이 도시된다. 동시에 또한 HIV-1-Gag-특이적 CD8⁺ T 세포 클론을 Gag 풀 단백질, 및 HIV-1 big 풀에 대한 반응성에 대해 시험한 결과가 도시된다. 두 가지 클론에 대해 스타필로코쿠스 엔테로톡신 B (SEB)를 포지티브 대조표준으로서 사용하였다. **c.** 도면에는 L1-p150-KVIYRFNAI (SEQ ID NO:10)-특이적 CD8⁺ T 세포 클론 L1-K19-30가 도시된다. **d.** L1-특이적 CD8⁺ T 세포 클론 L1-K19-30를 HIV-1-NL4-3의 연속 희석으로 감염된 자가 CD4⁺ T 세포 표적의 인식에 대해 0 내지 0.02 MOI로 시험하였다. 인식을 유세포 분석에 의해 평가하였고, 자극 기간의 개시시점에 첨가된 mAb로 과립화 마커 CD107a에 대해 염색하였다. **e.** 클론 L1-K19-30를 HIV-1-NL4-3으로 감염 후 0, 2, 6, 12, 및 24시간에 자가 CD4⁺ T 세포 표적의 인식에 대해 시험하였다. 표적의 동시적인 HIV-1 감염을 마그네토펙션에 의해 수행하였다 (방법 참조). 펩티드의 MHC-I 제공은 브레펠딘 A의 첨가에 의해 표시된 시간 지점에서 중지되었고, 자극은 추가의 5시간 동안 진행되도록 하였다.

[0419] L1 p150-특이적 CD8⁺ T 세포 클론은 HIV-1-감염 세포를 제거하고 바이러스 복제를 억제한다.

[0420] L1-특이적 CD8⁺ T 세포 클론에 의한 HIV-1 감염 세포의 인식이 HIV-1-감염 세포의 제거를 유발하는지를 측정하였다. 표적 자가, 또는 HLA-미스매치된 CD4⁺ T세포를 HIV-1 81A (81A는 NL4-3과 유전자가 공통이다, 단 Ba-L로부터 유도되고 CCR5 향성을 부여하는 env의 V1-V3 영역은 제외된다)의 NL4-3/Ba-L 키메라 클론으로 마그네토펙션에 의해 동시적으로 감염시켰다. 감염 후 2시간에 표적 세포를, 클론 세포를 PBMC로 철저히 세척한 후에 L1-특이적 CD8⁺ T 세포 클론 L1-30와 1:1로 혼합하거나, 또는 동시에 이펙터 첨가 없이 유지하였다. 표적과 이펙터를 48시간 동안 함께 배양하였다. 그런 다음 세포를 CD4 및 CD8에 대해 표면 염색하고 HIV-1-Gag에 대해 PE-포함된 mAb, 클론 Kc57 (Beckman Coulter)을 사용하여 세포내 염색하였다. 유세포 분석은 L1-30-K19의 부재시에 배양된 자가 및 HLA-미스매치된 표적 세포의 강력한 감염을 나타냈다 (각각 24.5% 및 31.5%). Gag⁺ 표적 세포의 빈도의 극적인 감소를 L1-30-K19와 함께 배양된 자가 세포에서 관찰하였고, 유일하게 HLA-미스매치된 대조표준에서 Gag⁺ 표적 세포의 빈도가 약간 감소되었다 (독립적인 자가 제거 분석에 대해 93.1% 및 92.7% 대 독립적인 HLA-미스매치된 제거 분석에 대해 30.5% 및 31.1%)(도 4A). 그러므로 L1-p150-특이적 CD8⁺ T 세포 클론 L1-30-K19는 시험관 내에서 HIV-1-감염된 일차 CD4⁺ T 세포를 특이하게 제거한다.

[0421] L1-30-K19가 HIV-1-감염 세포를 감염 후에 매우 빠르게 (2시간 이내) 인식하고, HIV-1-감염 세포를 제거할 능력이 제공될 때, 본 발명자들은 이 클론이 용량 의존성 방식으로 HIV-1-복제를 억제할 수 있을 것으로 가설을 세웠다. 자가 및 HLA 미스매치된 CD4⁺ T 세포 표적을 표준 감염 프로토콜 (마그네토펙션이 아님, 프로토콜 참조)

을 사용하여 0.02 MOI HIV-1 NL4-3으로 감염시켰다. 이들 표적 세포를 96 웰 플레이트에 2×10^4 세포/웰로 플레이트하였다. $CD8^+$ T 세포 이펙터를 최종 재자극 후 3주 후에 취하여 PBS로 세척하고, 이펙터:표적의 비율을 1:1 내지 1:3125의 범위로 5-배 연속 희석하여 첨가하였다. 각각의 이펙터:표적 비율을 3개 한 벌로 시험하고, 단독 표적과 단독 이펙터를 대조표준으로 삼았다. L1-30-K19L1-p150-특이적 $CD8^+$ T 세포 클론과, 동일한 개체로부터의 CMV-특이적 $CD8^+$ T 세포 클론을 둘 다 자가 및 HLA-미스매치된 표적 세포에 대해 시험하였다. 감염 후 9일 후에 상층액을 HIV-1 입자 생성의 판독 정보로서 p24 ELISA에 의해 평가하였다 (NCI Frederick). 자가 표적 세포로부터의 p24의 생성은 L1-30-K19 클론에 의해 강력하게 억제되었는데, 최대 억제는 이펙터:표적 비율이 1:4 일 때 관찰되었다 (도 4B). 그러므로 L1-p150-특이적 $CD8^+$ T 세포 클론 L1-30-K19는 HIV-1-바이러스 입자의 생성을 강력하게 억제한다.

[0422] 도 4a 및 4b. HIV-1-감염 세포의 제거 및 L1-특이적 $CD8^+$ T 세포 클론에 의한 바이러스 생성. a. $CD4^+$ T 세포 표적을 HIV-1-NL4-3으로 마그네토펙션에 의해 동시에 감염시켰다. L1-특이적 $CD8^+$ T 세포 클론 L1-30-K19를 감염된 자가 및 HLA-미스매치된 표적에 1:1의 비율로 첨가하였다. 대조 감염 배양을 $CD8^+$ T 세포를 첨가하지 않고 동시에 유지하였다. 감염이 18시간 동안 진행되도록 놓아두고 18시간째에 세포를 CD4에 대한 mAb로 표면 염색하였고, HIV-1-Gag에 대한 mAb (Ki67, Beckman Coulter)로 세포내 염색하였다. 도면에는 CD4 (y-축)에 의한 HIV-1-Gag (x-축)의 유세포 분석 플롯이 도시된다. 클론 억제를 이중으로 도시한다. b. $CD4^+$ T 세포 표적을 0.02 MOI의 HIV-1-NL4-3으로 감염시키고, 15,000세포/웰로 96 웰 플레이트에 플레이트하였다. 이펙터 $CD8^+$ T 세포 클론 (L1-30)을 주어진 비율로 첨가하고, 감염이 9일 동안 진행되도록 놓아두었다. 9일째에 상층액 중의 HIV-1-p24 수준을 공지된 p24 농도와 함께 3개 한 벌로 시험하였다. 도면에는 표준 곡선을 토대로 한 p24의 농도가 도시된다. 예러 막대는 표준 편차를 나타낸다.

[0423] L1-특이적 $CD8^+$ T 세포는 HIV-1 및 HIV-2의 다양한 분리물로 감염된 세포를 포괄적으로 인식한다.

[0424] L1-특이적 세포는 HIV-1-감염 세포의 표면에 제공된 안정한 계놈 암호화된 L1 항원을 인식하기 때문에, 이들 세포의 인식은 HIV-1-서열 가변성과는 무관해야 한다. 5개의 실험실 적응된 분리물과 37개의 일차 분리물을 포함한 42개의 다양한 HIV-1 바이러스 패널을 NIH AIDS 시약 프로그램으로부터 얻었다. 이들 일차 분리물 바이러스의 클레이드에 의한 분해는 다음과 같다: 클레이드 B-9 분리물, 클레이드 C-10 분리물, 클레이드 D-4 분리물, 클레이드 A-8 분리물, 클레이드 E-1 분리물, 클레이드 G-1분리물, CRF01_AE-2 분리물, CRF02_AG-2분리물. 항성에 의해 패널은 4개의 CXCR4-친화성 바이러스, 27개의 CCR5-친화성 바이러스, 2개의 이중-친화성 바이러스, 및 미지 항성의 4개의 바이러스를 포함한다. 이들 분리물의 상세한 것은 NCBI 승인 번호를 포함하여, 도 18에 제공된 표에 나타낸다. 이 다양한 HIV-1의 패널 외에 HIV-2의 분리물, "60145K"를 NIH AIDS 시약 프로그램으로부터 얻었다.

[0425] 도 18에 제시된 표에서의 실험 코드는 다음과 같다. T01: 첫 번째 다양한 분리물 인식 분석 (캐나다 토론토에서 수행됨); SF1: 다양한 분리물 인식 분석 (캘리포니아 샌프란시스코에서 수행됨); T02: 다양한 분리물 인식 분석 (캐나다 토론토에서 수행됨).

[0426] L1-p150-특이적 클론 L1-30-K19를 상기에서 설명된 유세포 분석을 사용하여 자가 및 HLA 미스매치된 일차 $CD4^+$ T 세포의 인식에 대해 시험하였다. 패널을 3개의 별도의 실험으로 시험하였다: "T01," "SF1," 및 "T02". 이들 실험의 데이터 및 각 실험에서 시험한 바이러스를 도 18에 제시된 표에 나타낸다. T01으로부터의 데이터는 도 5에 나타내고, SF1으로부터의 데이터는 도 6에, 그리고 T02로부터의 데이터는 도 7에 나타낸다. 각 실험에서 거짓 감염 대조표준을 미감염된 자가 $CD4^+$ T 세포에 대한 클론 L1-30의 바탕 반응성의 척도로서 사용하였다. 추가의 대조표준의 상이한 세트를 각 실험에 포함시키고, 반응성에 대해 상이한 판독 정보를 사용하였다. T01에서 (도 5), CD107a 염색 (탈과립화) 및 TNF- α 생성을 인식에 대한 판독 정보로서 사용하였다.

[0427] 시험된 HIV-1 분리물 각각으로 감염된 자가 표적의 인식을 관찰하였을 뿐 아니라 HIV-2-감염된 자가 표적의 인식도 관찰하였다. HLA-미스매치된 $CD4^+$ T 세포를 HIV-1-1165MB 및 HIV-1-IIIB로 감염시키고, L1-30 클론을 이들 표적의 인식에 대해 시험하였는데, 그것은 MHC-I-무관한 인식을 나타낼 것이다. 이들 대조표준의 인식은 관찰되지 않았다. 동시에 클론 L1-30이 자가 또는 HLA-미스매치된 $CD4^+$ 세포 표적중 하나에 의해 제공된 그것의 동족

펩티드인 "K19"를 인식하는 능력에 대해 시험하였다. 펩티드 펄스된 자가 표적만의 인식이 관찰되었다. 이 실험에서 사용된 추가의 대조표준은 L1-30와 동일한 개체로부터 유도된 CMV-pp65-특이적 CD8⁺ T 세포 클론을 HIV-1-감염된 자가 표적 세포의 인식에 대해 시험하는 것이었다. 이 CMV-pp65-특이적 클론의 인식 결여가 관찰되었고, 그것은 나아가 L1-p150-특이적 클론 L1-30에 의한 HIV-1-감염 세포의 인식의 특이한 성질을 지지한다 (도 5).

[0428] 도 5a 내지 5e. 다양한 HIV-1 패널 및 HIV-2를 사용한 L1-특이적 T 세포 클론 인식 분석. 도 3에 상세하게 도시된 인식 분석을 다양한 HIV-1 단리물 패널로 감염된 일차 CD4⁺ T 세포를 사용하여 클론 L1-30뿐 아니라 HIV-2 60145K로 반복하였다 (상세한 바이러스에 대해서는 도 18에 제시된 표 참조). 도면에는 TNF-α에 의한 분해의 마커로서 CD107a를 그리는 CD8⁺ 세포 (클론)에 대해 모아진 유세포 분석 데이터가 도시된다. 도 5a 및 5b는 주어진 바이러스로 감염된 자가 세포에 대한 클론의 반응을 도시한다 (mock=미감염, mock+K19 펩티드=10μg/ml의 합성 K19 펩티드로 펄스된 미감염 세포). HLA-미스매치된 CD4⁺ T 세포 표적을 이들 바이러스의 하위세트로 감염시키고, 대조표준으로서 시험하였다. 도 5c에 도시된 그 결과는 클론 L1-30가 자가를 인식하지만 HLA-미스매치된 감염된 표적 세포를 인식하지 못하는 것을 증명한다. L1-p150-특이적 클론 L1-30와 동일한 개체로부터 얻어진 CMV-pp65-특이적 CD8⁺ T 세포 클론을 또한 자가 감염된 표적의 인식을 위해 시험하였고, 그 결과 인식의 결여가 증명되었다 (도 5d 및 e).

[0429] 실험에서 (도 6a 내지 d), SF1 CD107a 염색 (탈과립화) 및 IFN-γ 생성을 인식에 대한 판독 정보로서 사용하였다. 자가 및 HLA-미스매치된 CD4⁺ T 세포 표적을 둘 다 시험된 7가지 바이러스의 각각으로 감염시켰다. 비교할 만한 정도의 감염을 시험된 바이러스 각각에 대하여 자가 및 HLA-미스매치된 표적 세포에서 관찰하였다 (도 6a, b). 클론 L1-30를 이들 표적의 각각의 인식에 대해 시험하였다. 이들 바이러스 각각으로 감염된 자가 CD4⁺ 세포 표적의 인식을 관찰하였고, HLA-미스매치된 표적 감염 세포의 인식 결여와 대조적이었다.

[0430] 도 6. L1-특이적 T 세포 클론은 HIV-1 패널 인식 분석 "SF1"을 다양하게 한다. L1-p150-특이적 CD8⁺ T 세포 클론을 HIV-1의 추가의 다양한 분리물의 인식에 대해 한층 더 시험하였다. 실험 설정은 도 5에 제공된 것과 유사하며, 바이러스의 세부적인 것은 도 18에 제공된 표에서 활용할 수 있다. 도면에는 a,b가 도시된다. a. 자가에 서 및 b. HLA-미스매치된 CD4⁺ T 세포 표적에서 HIV-1 감염 수준의 평가척도로서 CD4 염색에 의한 HIV-1-Gag 염색을 나타내는 유세포 분석 데이터가 표시된다. c,d. c. 자가 및 d. HLA-미스매치된 표적에서 CD8⁺ T 세포 (클론)에 대해 모아진 유세포 분석 데이터는 클론 세포의 반응성의 평가척도로서 CD107a 염색에 의한 IFN-γ 염색을 나타낸다 ("mock"= 미감염 세포, SCL+K19 펩티드=10μg/ml의 K19 펩티드로 펄스된 자가 B 셀라인).

[0431] 실험 T02에서, 인식에 대한 판독 정보로서 CD107a 염색 (탈과립화)과 IFN-γ 염색을 사용하였고, 추가의 17개의 HIV-1-분리물로 감염된 자가 CD4⁺ 표적 세포의 인식에 대해 클론 L1-30를 시험하였다 (도 7). 표적 세포를 SF1에서보다 더 낮은 수준의 HIV-1으로 감염시켜서 더 낮은 수준의 인식을 유발하였다. 상이한 분리물 (1.49% 내지 8.21%의 CD107a⁺)로 감염된 표적 세포의 인식 수준에서 일부 가변성이 관찰되었다. 그것을 클론에 의해 나타난 반응 수준이 CD4⁺ T 세포 표적 집단 내에서 감염 수준과 상관관계가 있는지 알기 위해 시험하였다. 감염된 표적 세포의 %를 항-HIV-1-Gag (Kc57-RD1, BD Bioscience)를 사용한 유세포 분석 염색에 의해 측정하고 %CD107a⁺ 클론 세포에 대해 도표를 그렸다.

[0432] 도 7. L1-특이적 T 세포 클론은 HIV-1 패널 인식 분석 "T02"를 다양하게 한다. L1-p150-특이적 CD8⁺ T 세포 클론을 HIV-1의 추가의 다양한 분리물의 인식에 대해 한층 더 시험하였다. 실험 설정은 도 5, 6에 제공된 것과 유사하며, 바이러스의 세부적인 것은 도 18에 제공된 표에서 활용할 수 있다.

[0433] 이들 두 매개변수 (R=0.5766, p=0.0078, 도 8)사이엔 강력한 상관관계를 관찰하였는데, 그것은 이들 상이한 바이러스 스톱을 가지는 HIV-1-감염의 상이한 수준이 표적 세포를 향한 클론 반응성 수준의 가변성에 일차적으로 기여한다는 것을 가리킨다. 또한 감염된 표적 세포당 인식 정도가 어떠한 특별한 클레이드의 바이러스에 대해서는 일관되지 않게 높거나 낮은 것을 관찰하였다 (도 8). 클레이드에 따른 바이러스 서열 클러스터의 차이로서 이것은 HIV-1 분리물의 서열 가변성이 L1-p150-특이적 클론 L1-30로 관찰된 인식 정도의 인자가 아니라는 증거를 제공한다. 실험 T02의 추가의 대조표준으로서 10μg/ml의 HLA-A,B,C에 대한 차단 항체 (클론 G46-2.6, BD Bioscience)와 HIV-1-89SM_145 또는 HIV-1-94US_3393 중 어느 하나로 감염된 표적 세포의 사전-인큐베이션이

클론 L1-30에 의한 인식을 방해할 수 있는지를 시험하였다. 이것을 동등한 양의 IgG1 이소타입 대조표준과 감염된 표적 세포와의 사전-인큐베이션 결과와 비교하였다. HLA-A,B,C 사전-인큐베이션의 인식이 강력하게 억제되는 것이 관찰되었다 (도 9). 이들 데이터를 함께 취하면 L1-p150-K19-특이적 CD8⁺ T 세포 클론 "L1-30"가 서열 가변성과는 무관하게, HIV-1 또는 HIV-2로 감염된 세포를 MHC-I 제한된 방식으로 인식한다는 것이 증명된다.

[0434] 도 8. 다양한 HIV-1-분리물로 감염된 자가 세포에 대한 클론 L1-30의 반응성의 정도는 감염 수준과 상관관계가 있다. 도 7에 도시된 인식 분석을 위해 사용된 표적 집단의 HIV-1-감염 세포의 백분율을 유세포 분석에 의해 측정하고, HIV-1-Gag에 대한 형광색소 항체 (Kc57-RD1)로 염색하였다. 도면에는 탈과립화에 의해 (CD107a⁺) 반응하는 클론 L1-30의 백분율에 의한 감염된 표적 (x-축)의 백분율이 도시된다.

[0435] 도 9. 항-HLA-A,B,C 항체와의 사전-인큐베이션에 의한 감염된 세포 인식의 차단. 도 7에 도시된 인식 분석에서 바이러스 89SM_145 및 94_US_3393의 인식을 또한 자가 표적 세포를 10 μ g/ml의 항-HLA-A,B,C 항체 (클론 G46-2.6, BD Bioscience) 또는 10 μ g/ml의 IgG1 이소타입 대조표준과 함께 사전-인큐베이션한 후에 시험하였다. 도면에는 CD107a 염색 (탈과립화의 마커로서)에 의한 CD8 염색을 나타내는 유세포분석 데이터가 도시된다.

[0436] **실시예 3: L1-특이적 T 세포 클론은 HIV-1의 다양한 분리물로 감염된 세포의 박멸을 증대한다**

[0437] L1-ORF-2-KVIYRFNAI (SEQ ID NO:10) 에피토프-특이적 클론 'L1-30'를 HIV-감염된 세포의 박멸에 대해 시험하였다.

[0438] 각각이 L1-30 클론을 유도한 개체이고 HLA-미스매치된 개체인 2명의 공여자로부터 CD4⁺ T 세포 표적을 얻어서 HIV-1의 다양한 분리물 패널로 마그네토펙션에 의해 동시적으로 감염시키고, 24시간 동안 감염이 진행되도록 놓아두었다. L1-특이적 CD8⁺ T 세포 클론 L1-30-KI9를 감염된 자가 및 HLA-미스매치된 표적에 1:15의 클론:표적의 비율로 첨가하였다. 동시에 대조 감염 배양을 CD8⁺ T 세포를 첨가하지 않고 유지하였다. 감염이 추가로 18시간 동안 진행되도록 놓아둔 후, 18시간째에 세포를 CD4에 대한 mAb로 표면 염색하고, HIV-1-Gag에 대한 mAb (Ki67, Beckman Coulter)로 세포내 염색하였다. 감염 정도를 유세포 분석으로 Ki67+를 염색시키는 세포의 %로서 측정하였다. 그 데이터를 도 19에 도시한다.

[0439] 도 19에서 도시된 것과 같이, LINW-1-ORF2p-특이적 클론 L1-30-KI9는 시험된 모든 HIV-1 분리물로 감염된 자가 세포를 강력하게 제거하였다. 클론과 함께 배양된 HLA-미스매치 표적에서의 감염 숙주의 감소는 크기면에서는 자가 표적에서 관찰된 것보다 더 적었다. 이 데이터는 LINE-1-특이적 CD8⁺ T 세포가 다양한 HIV1 분리물로 감염된 자가 세포를 특이하게 인식하고 제거한다는 것을 증명한다.

[0440] **실시예 4: L1-특이적 T 세포 클론은 HIV-감염된 세포의 박멸을 증대한다**

[0441] CD8⁺ T 세포를 치료받지 않았는데 자연스럽게 감염이 조절된 (HIV 바이러스 부하 < 50 복사수/ml bDNA) 개체로부터 분리하였다. 이들 세포를 시험관 내에서 펩티드 펄스된 자가 B 세포 림프종 라인을 사용하여 7일 동안 다음 중 어느 하나로 팽창시켰다: LINE-1-ORF1-RPNLRLIGV (SEQ ID NO:9), HIV-Gag 풀 펩티드 (NIH AIDS Reagent Program사의 일치 펩티드), 또는 CMV pp65 풀 펩티드 (JPT Peptide Technologies). 이들 팽창된 B 셀라인을 1:1 비율로 HIV-1-NL4-3으로 감염되었거나 거짓 감염 대조표준으로 유지된 자가 CD4⁺ T 세포와 혼합하였다. 포지티브 대조표준으로서, 팽창된 라인을 또한 펩티드 (RPNLRLIGV (SEQ ID NO:9), Gag 풀 펩티드, 또는 CMV pp65 풀 펩티드 중 어느 하나로) 펄스된 HIV-1-NL4-3 감염된 자가 CD4⁺ T 세포와 혼합하였다.

[0442] 이펙터와 표적을 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 함께 1시간 동안 배양하였다. 5 μ g/ml의 PE-포함된 항-CD107a mAb (BD)를 이 단계에서 (공배양 1시간 전) 첨가하였다. 그런 다음 브레펠딘 A를 10 μ g/ml의 최종 농도로 첨가하고, 인큐베이션을 추가로 5시간 동안 진행시켰다. 그런 다음 세포를 CD4 및 CD8에 대한 mAb로 표면 염색하고, 세포고정/사이토펙 (Becton Dickinson; BD)을 사용하여 투과시킨 후 인터페론-감마 (IFN- γ) 또는 중앙 괴사 인자-알파 (TNF- α)에 대해 mAb (BD)를 사용하여 염색하였다. 유세포 분석을 FACSAalibur 기기 (BD) 상에서 수행하였다.

[0443] 그 결과는 HIV-1-NL4-3 감염된 자가 세포가 LINE-1-RPNLRLIGV (SEQ ID NO:9) 팽창된 CD8⁺ T 세포뿐만 아니라 HIV-1-Gag 팽창된 CD8⁺ T 세포를 자극하는 것을 가리킨다. HIV-1-NL4-3 감염 자가 세포는 CMV-pp65 팽창된 CD8⁺ T 세포 (네거티브 대조표준으로서 사용됨)를 자극하지 못하였다. 이 데이터는 LINE-1-특이적 CD8⁺ T 세포가

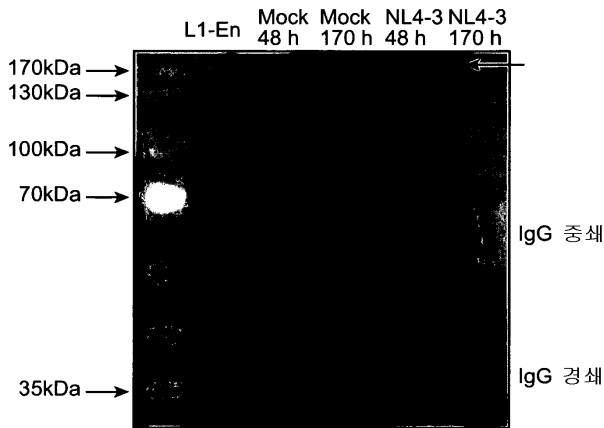
HIV-1-감염 세포를 특이하게 인식하는 것을 증명한다.

[0444]

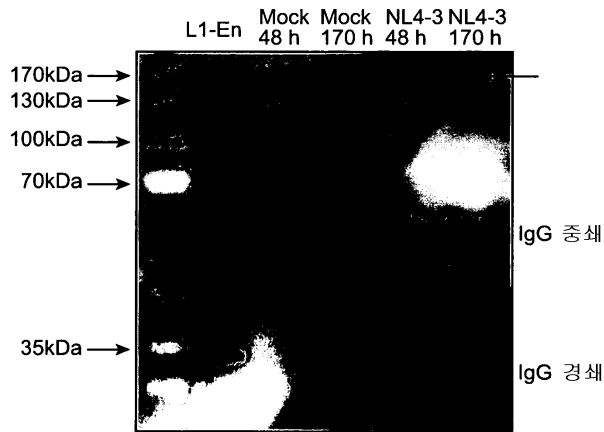
본 발명을 특정 구체예를 참조하여 설명하였지만, 당업자는 본 발명의 진정한 사상 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화가 있을 수 있고 동등물이 대체될 수 있다는 것을 인지하여야 한다. 또한 많은 변형이 본 발명의 특정 상황, 물질, 물질의 조성물, 방법, 방법의 단계 또는 단계들, 목적, 사상 및 범주에 대해 이루어질 수 있다. 그런 모든 변형은 첨부되는 청구범위의 범주에 속하는 것으로 의도된다.

도면

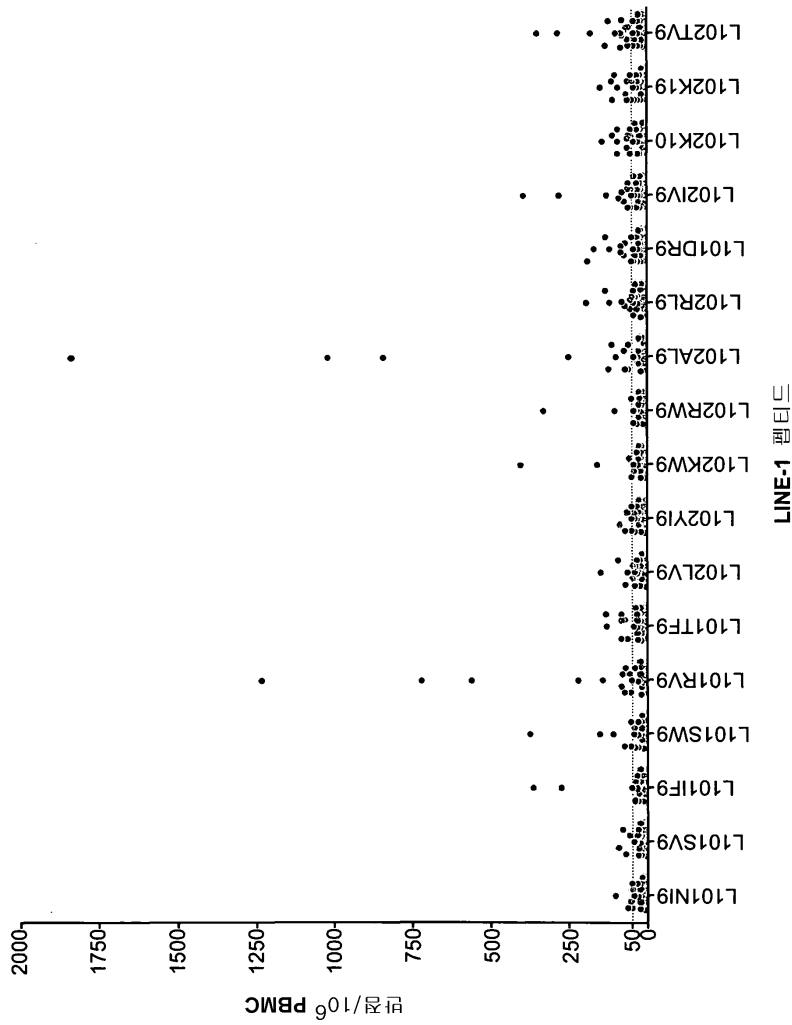
도면1a



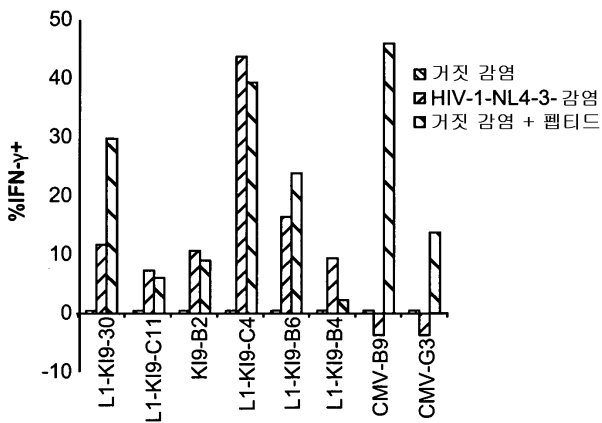
도면1b



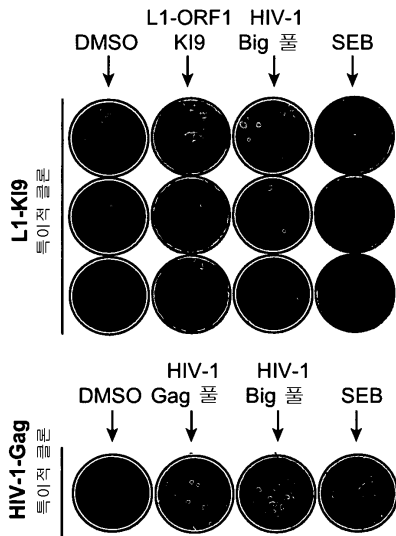
도면2



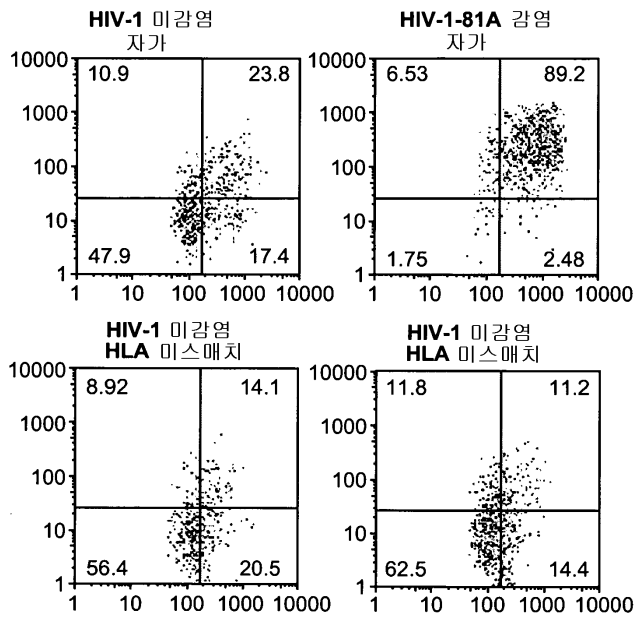
도면3a



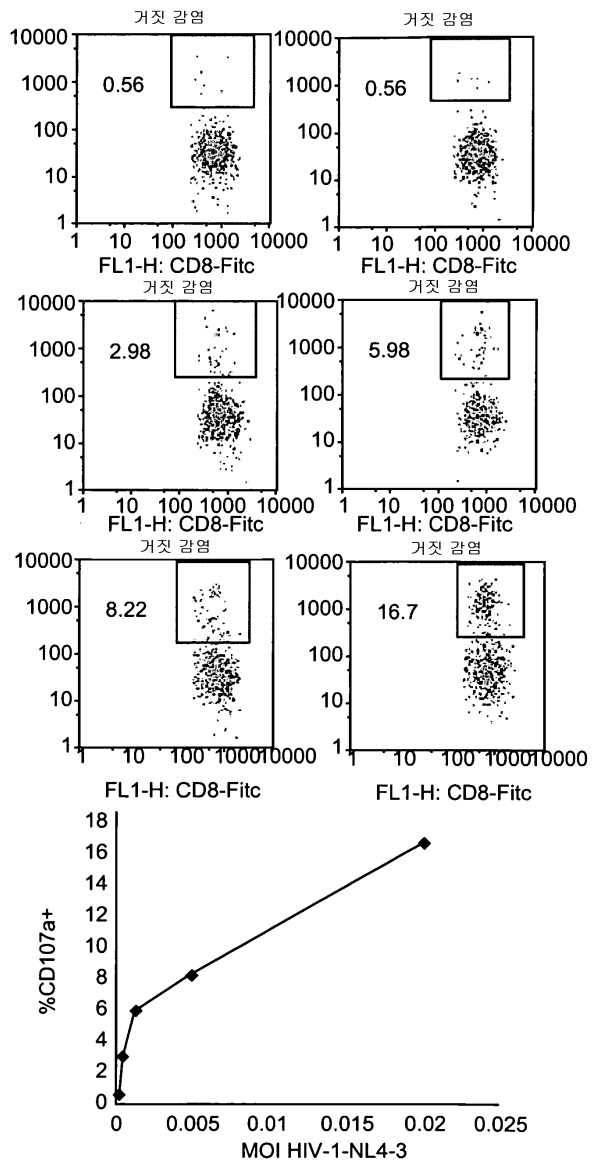
도면3b



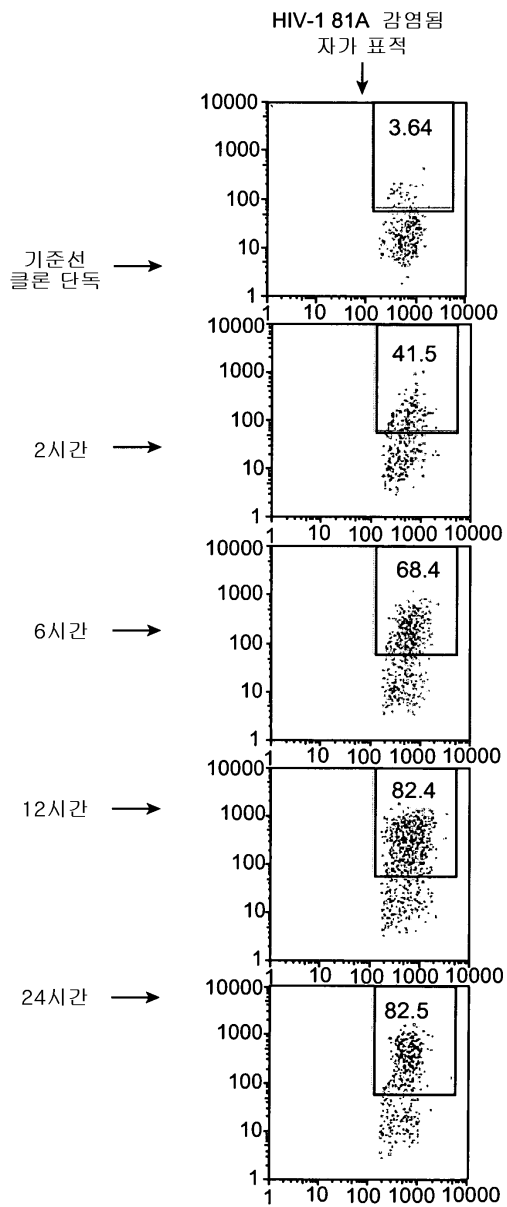
도면3c



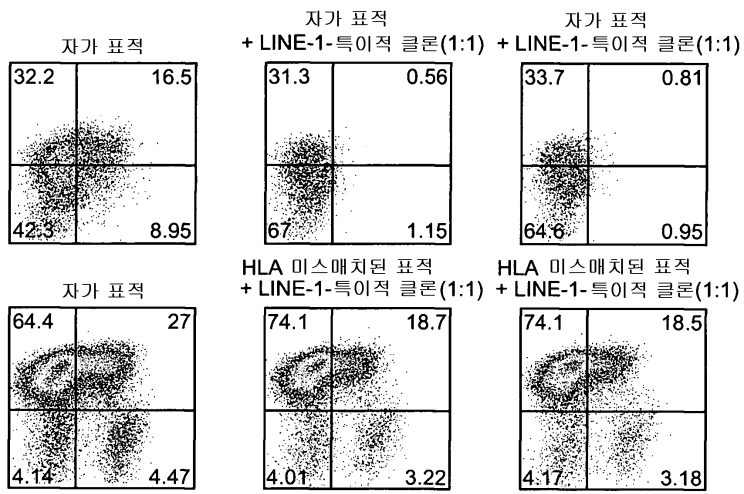
도면3d



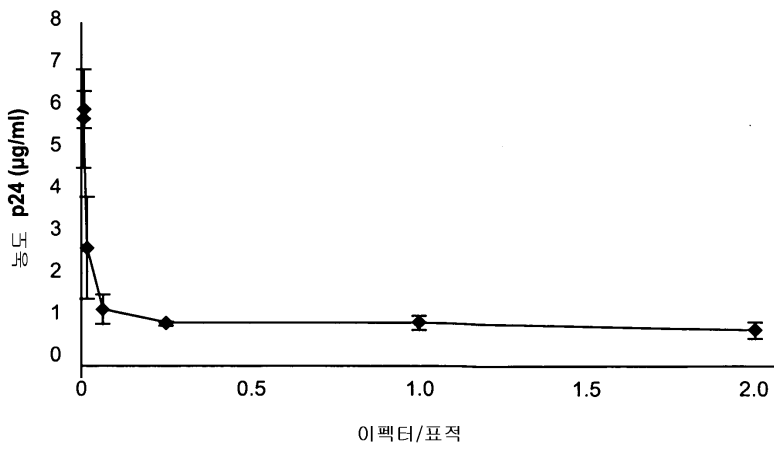
도면3e



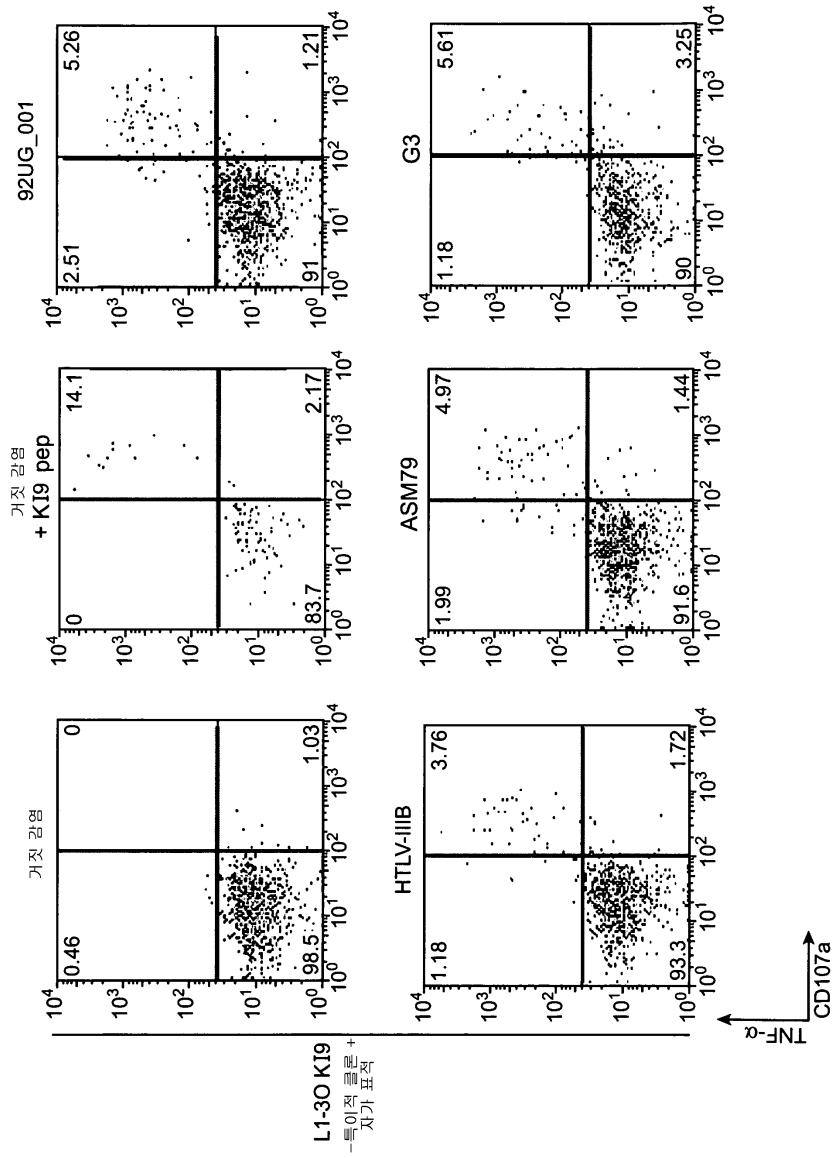
도면4a



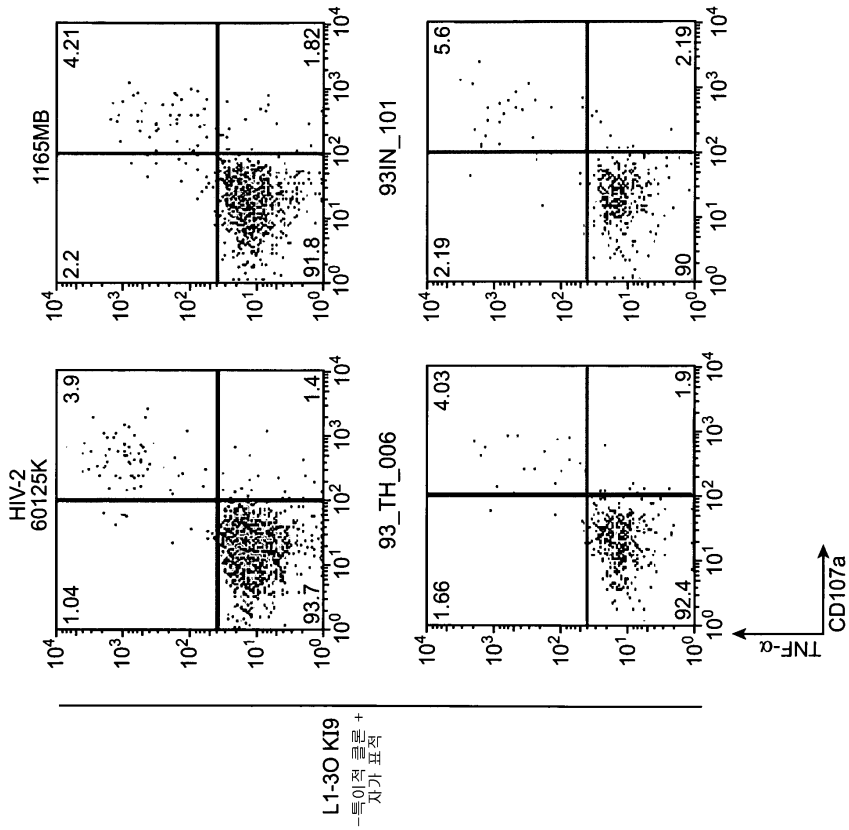
도면4b



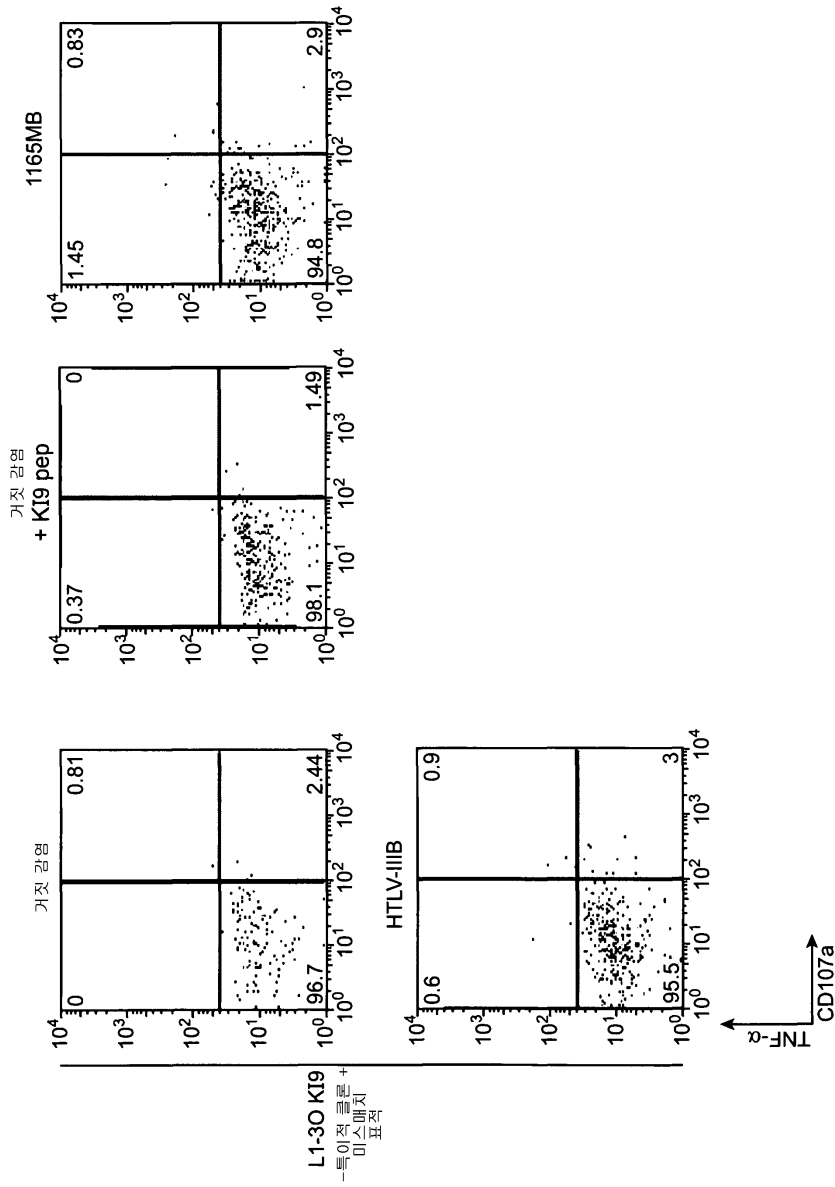
도면5a



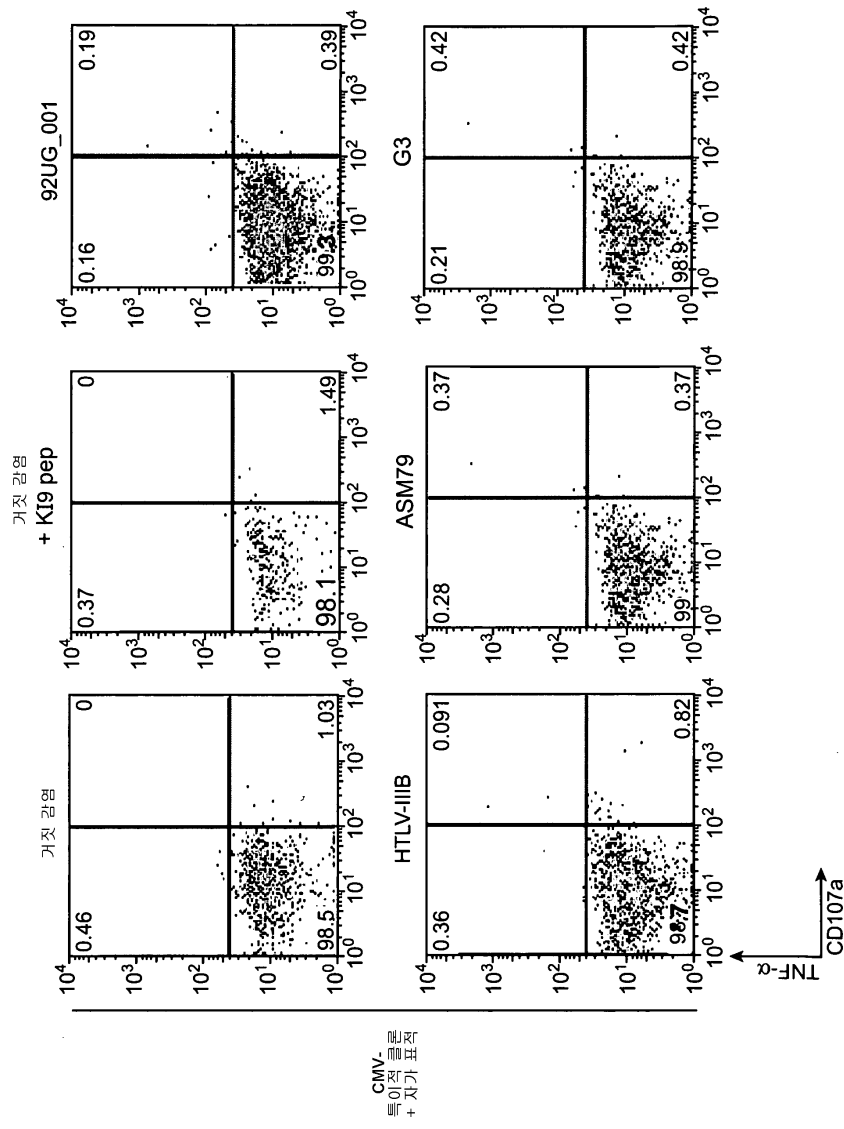
도면5b



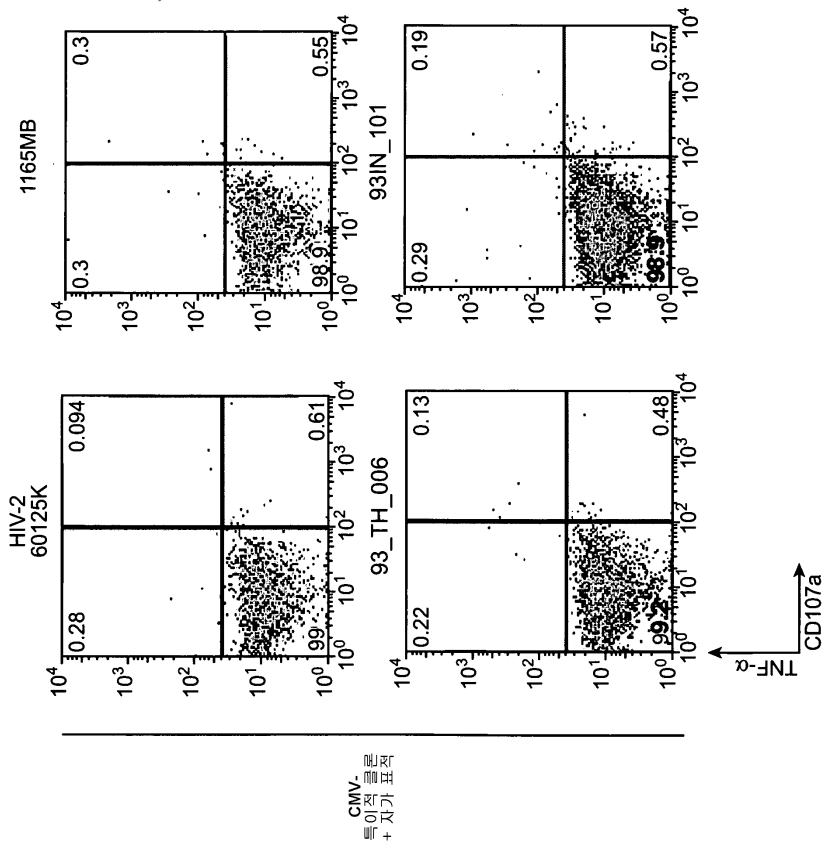
도면5c



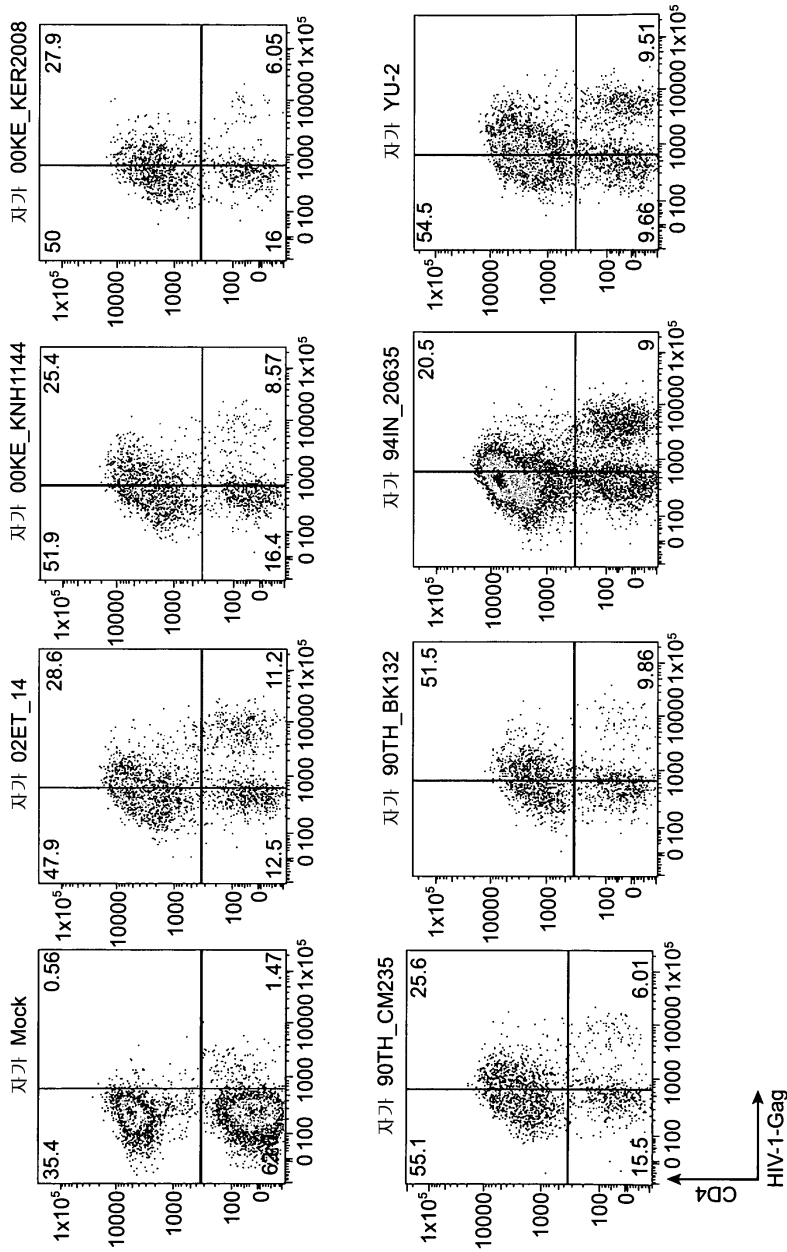
도면5d



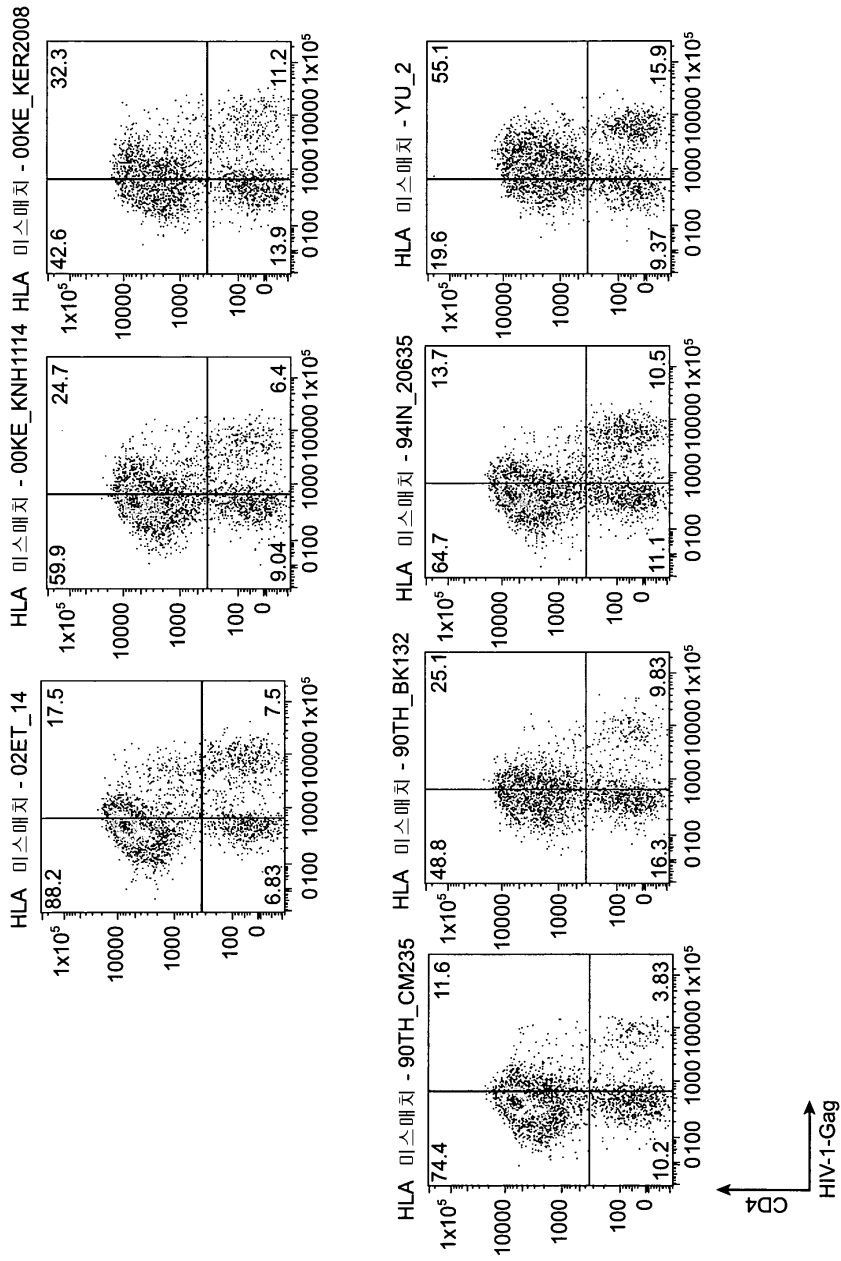
도면5e



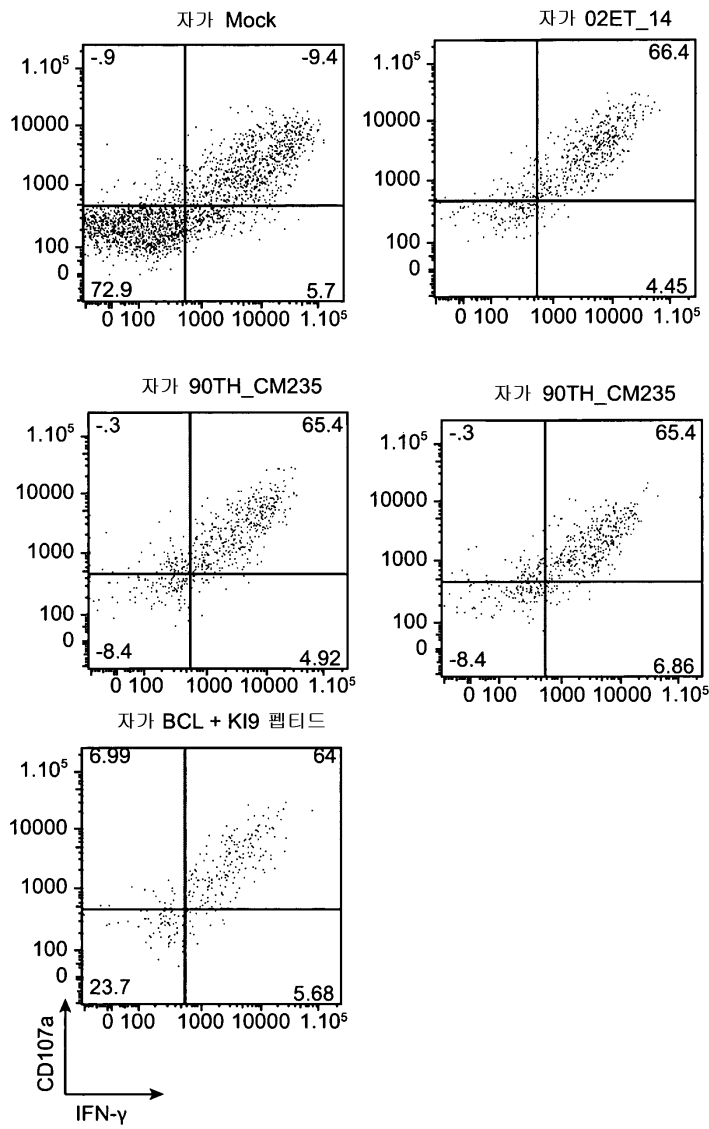
도면6a



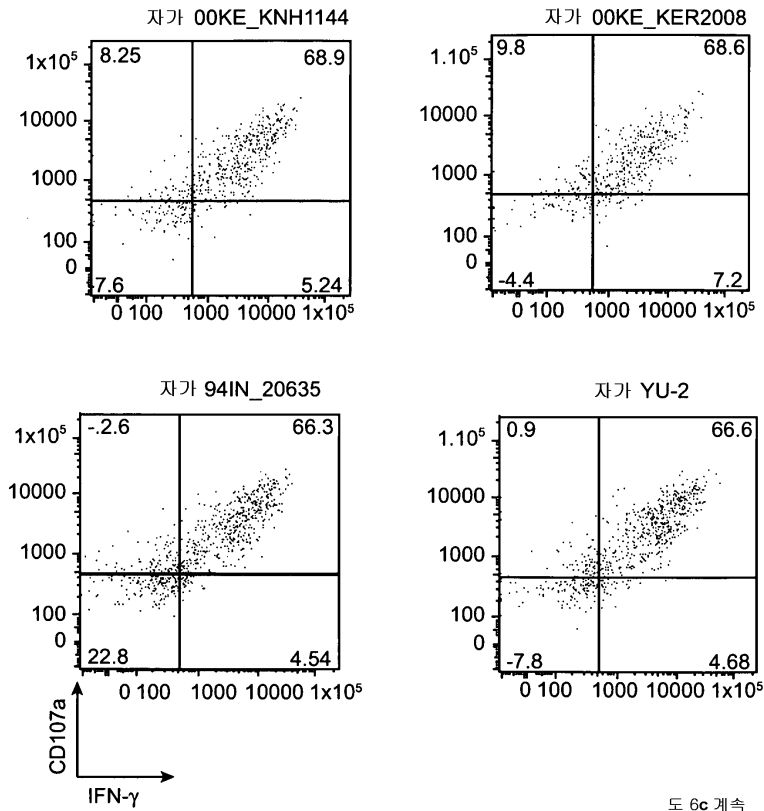
도면6b



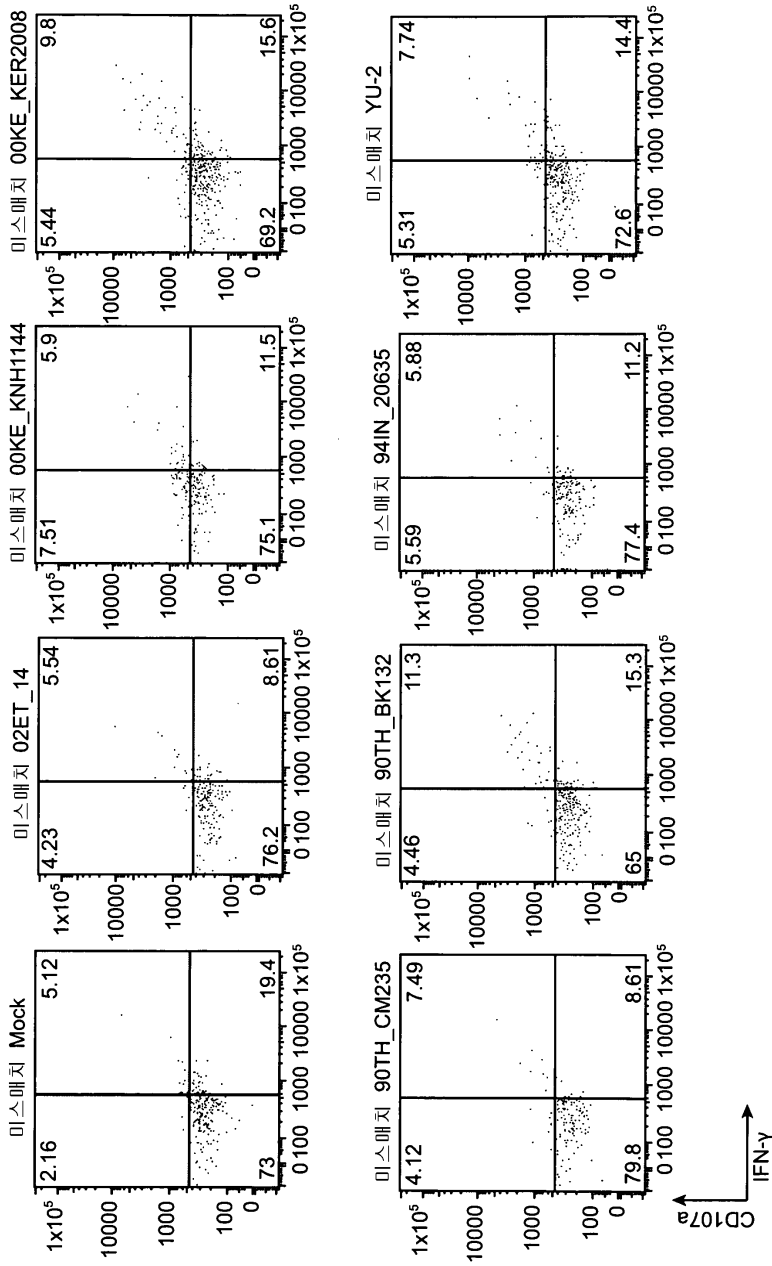
도면6c



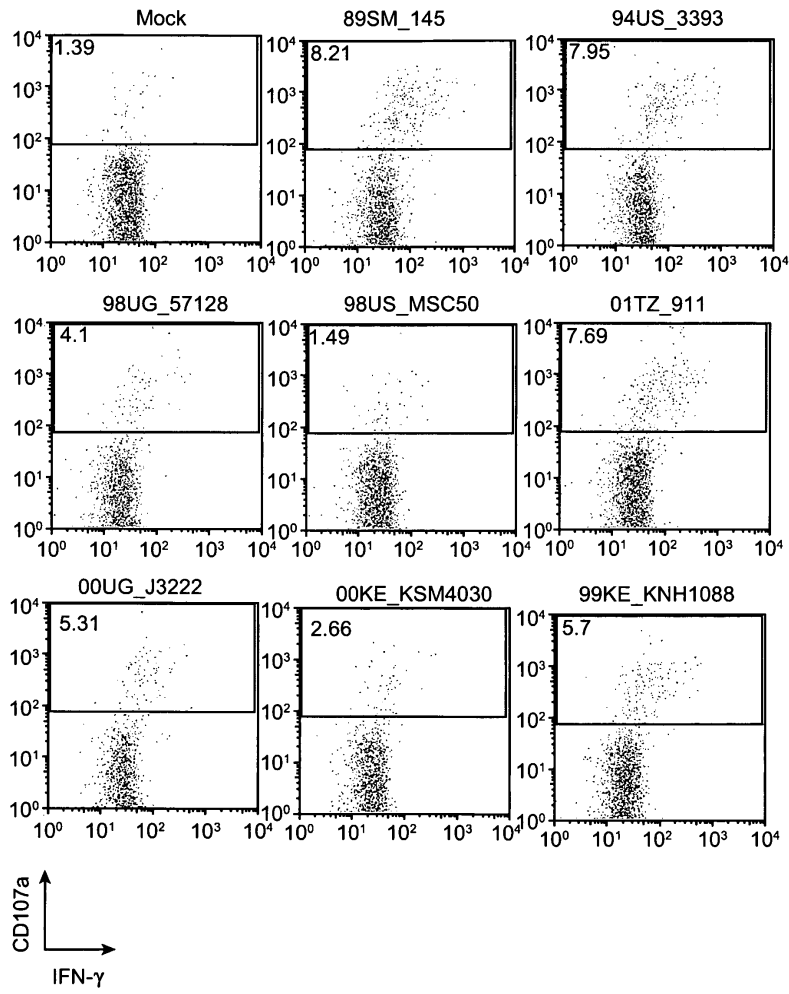
도면6ca



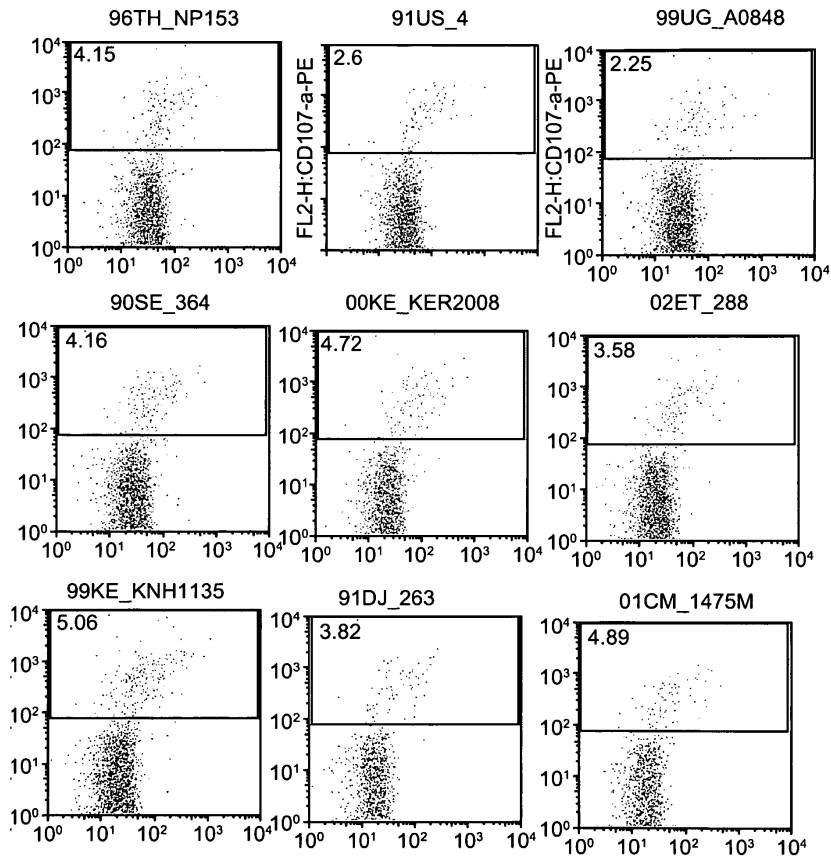
도면6d



도면7

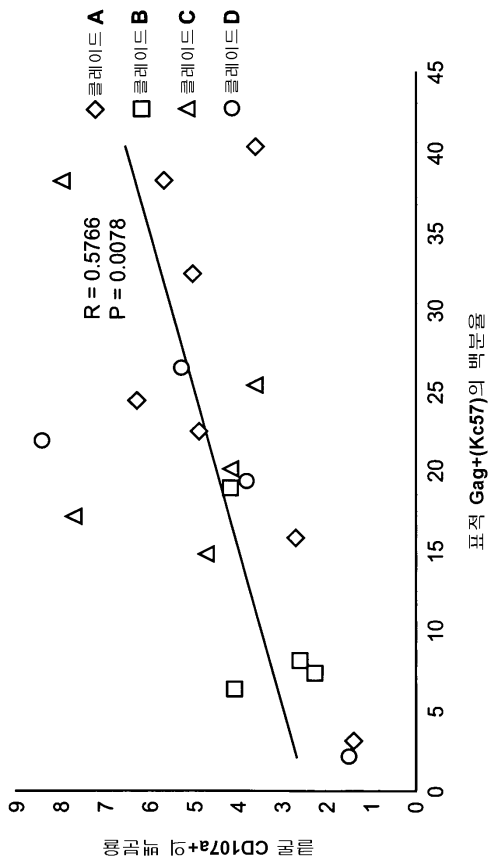


도면7a

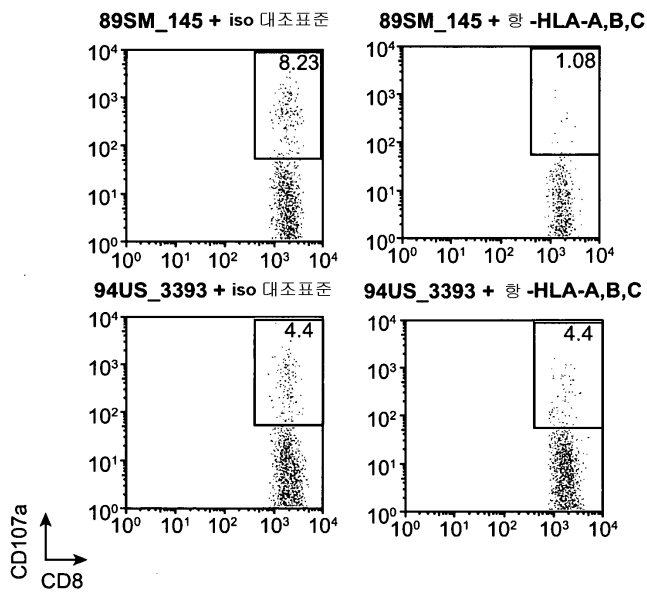


도 7 계속

도면8



도면9



도면10

펩티드 이름	펩티드 서열	HIV 에피토프 매치	공급원	소수성	서열 번호	LINE 품 포함 여부
LI13E	MNEMKREGKFRE (SEQ ID NO:1)	불명 에피토프	LINE1		LINE 1.5 ORF 1 U93562	예
LI09E	SQLKELEKQE (SEQ ID NO:2)	인간	LINE1		LINE 1.6 ORF 2 U93562	예
LI12T	MLRAAREKGWWT (SEQ ID NO:3)	B44/A2/A11: 부산물	LINE1	50.00%	LINE 1.12 ORF 1 U93565	예
LI10I	KIDRLLARLI (SEQ ID NO:4)	인간: 부산물	LINE1	60.00%	LINE 1.14 ORF 2 U93566	예
LI19C	LRAAREKGC (SEQ ID NO:5)	B14	LINE1	44.44%	LINE 1.24 ORF 1 U93571	예
LI13V	NGKQKAGFAILV (SEQ ID NO:6)	B57	LINE1	46.15%	LINE 1.24 ORF 2 U93571	예
LI09R	DELREEGVR (SEQ ID NO:7)	B51 부분	LINE1	22.22%	LINE 1.33 ORF 1 U93573	예

도면11

펩티드 이름	서열 배열	% 동일성	서열 확인	승인 번호	서열 기원
LiE13E	3 EMKREGK 6		SEQ ID NO:42		LINE-1
		100%			
HIV-1	6 EMKREGK 12		SEQ ID NO:43	AAL05400	HIV-1 (역)
LiE13E	2 NEMKREGK 9		SEQ ID NO:44		LINE-1
	*	87%			
HIV-1	138 NEMEREGK 145		SEQ ID NO:45	AAY54352	HIV-1 (pol 단백질)
LiE13E	2 NEMKREGK 9		SEQ ID NO:44		LINE-1
	*	87%			
HIV-1	200 NEMEREGK 207		SEQ ID NO:45	AAV84155	HIV-1 (pol 단백질)
LiE13E	2 NEMKREGK 9		SEQ ID NO:44		LINE-1
	* *	75%			
HIV-1	138 DEMKKEGK 145		SEQ ID NO:46	AAV84155	HIV-1 (pol 단백질)
LiQ9E	2 QLKELEKQ 9		SEQ ID NO:47		LINE-1
	* *	75%			
HIV-1	924 QIKELQKQ 931		SEQ ID NO:48	AAP74169	HIV-1 (pol 단백질)
LiQ9E	2 QLKELEKQ 9		SEQ ID NO:47		LINE-1
	* *	75%			
HIV-1	209 QIKELQKQ 216		SEQ ID NO:48	AAP74169	HIV-1 (인테그라제)
LiQ9E	2 QLKELEKQ 9		SEQ ID NO:47		LINE-1
	* *	75%			
HIV-1	924 QIKELQKQ 931		SEQ ID NO:48	AAP74169	HIV-1 (pol 유전자 산물)

도면11a

펩타이드 이름	서열 배열	% 동일성	서열 확인	승인 번호	서열 기원
LiQ9E	1 SQL--KELEKQ 9 * ** *	63%	SEQ ID NO:49		LINE-1
HIV-1	920 SELQTKELQKQ 930		SEQ ID NO:50	CAC05362	HIV-1 (gag-pol 선구체)
LiM12T	1 ML---RAAREKGWVT 12 **** * *	66%	SEQ ID NO:51		LINE-1
HIV-1	23 MLMICSAA-EKGWVT 36		SEQ ID NO:52	AAG22509	HIV-1 (엔벨로프 단백질)
LiM12T	1 MLRAAREKGWVT 12 * * * * *	66%	SEQ ID NO:51		LINE-1
HIV-1	23 MIRSAAEKLWVT		SEQ ID NO:53	ABD66951	HIV-1 (엔벨로프 당단백질)
LiM12T	7 EKGWVT 12 * * * * *	100%	SEQ ID NO:54		LINE-1
HIV-1	33 EKGWVT 38		SEQ ID NO:55	AAG22514	HIV-1 (엔벨로프 단백질)
LiM12T	1 MLRAAREKGWVT 12 * * * * *	66%	SEQ ID NO:51		LINE-1
HIV-1	24 MIRSAEEKLWVT 35		SEQ ID NO:56	ABD67014	HIV-1 (엔벨로프 당단백질)
LiK10I	1 KIDRLLARLI 10 * * * * *	90%	SEQ ID NO:57		LINE-1
HIV-1	38 KIDRLLDRLI 47		SEQ ID NO:58	ABM67916	HIV-1 (vpu 단백질)
LiK10I	1 KIDRLLARLI 10 * * * * *	80%	SEQ ID NO:57		LINE-1
HIV-1	38 KVDRLIARLI 47		SEQ ID NO:59	ABI47959	HIV-1 (vpu 단백질)

도 11 계속

도면11b

펩타이드 이름	서열 배열	% 동일성	서열 확인	승인 번호	서열 기원
LiK10I	1 KIDRLLAR 8		SEQ ID NO:60		LINE-1
		100%			
HIV-1	38 KIDRLLAR 45		SEQ ID NO:61	AAR22106	HIV-1 (vpu 단백질)
LiK10I	1 KIDRLLAR 8		SEQ ID NO:60		LINE-1
		100%			
HIV-1	38 KIDRLLAR 45		SEQ ID NO:61	AAD34577	HIV-1 (vpu 단백질)
LiI9C	2 RAAREKGC 9		SEQ ID NO:62		LINE-1
	*	87%			
HIV-1	364 RAARKKGC		SEQ ID NO:63	ABN04586	HIV-1 (gag 단백질)
LiN13V	6 KAGFAIL 12		SEQ ID NO:64		LINE-1
		100%			
HIV-1	18 KAGFAIL 24		SEQ ID NO:65	AAQ76746	HIV-1 (엔벨로프 당단백질)
LiN13V	7 AGFAILV 13		SEQ ID NO:66		LINE-1
	*	85%			
HIV-1	18 AGFAILI 24		SEQ ID NO:67	ABI49358	HIV-1 (엔벨로프 당단백질)
LiN13V	7 AGFAIL 12		SEQ ID NO:68		LINE-1
		100%			
HIV-1	220 AGFAIL 225		SEQ ID NO:69	ABQ02721	HIV-1 (엔벨로프 당단백질)
LiN13V	7 AGFAIL 12		SEQ ID NO:68		LINE-1
		100%			
HIV-1	224 AGFAIL 229		SEQ ID NO:69	CAK49347	HIV-1 (엔벨로프 단백질)

도 11 계속

도면11c

펩티드 이름	에피토프 배열	% 동일성	서열 확인	승인 번호	서열 기원
LID9R	1 DELREEGVR 9 * * *	66%	SEQ ID NO:70		LINE-1
HIV-1	24 EELKEEAVR 32		SEQ ID NO:71	ABD98374	HIV-1 (vpr 단백질)
LID9R	1 DELREEGVR 9 * * *	66%	SEQ ID NO:70		LINE-1
HIV-1	24 EELKEEAVR 32		SEQ ID NO:71	AAO47114	HIV-1 (vpr 단백질)
LID9R	1 DELREEGVR 9 * * *	66%	SEQ ID NO:70		LINE-1
HIV-1	24 EELKEEAVR 32		SEQ ID NO:71	CAA75966	HIV-1 (vpr 단백질)
LID9R	1 DELREEGVR 9 * * *	66%	SEQ ID NO:70		LINE-1
HIV-1	24 EELKEEAVR 32		SEQ ID NO:71	AAA44862	HIV-1 (vpr 단백질)
LID9R	1 DELREE 6 *	83%	SEQ ID NO:72		LINE-1
HIV-1	78 DELREQ 83		SEQ ID NO:73	AAC78965	HIV-1 (엔벨로프 당단백질)

도 11 계속

도면12

LITV9	TMRVHLTPV (SEQ ID NO:8)	Blast: LINE-1-ORF2 및 상동성 상부 100 히트, HIV 유사성은 중요하지 않음
LIRV9	RPNLRIGV (SEQ ID NO:9)	Blast: LINE-1-p40, HIV 유사성은 중요하지 않음
LIIK9	KVIYRFNAI (SEQ ID NO:10)	Blast: 상부 히트 모든 LINE-1-ORF2, HIV 최대 5/9 공유
LIIV9	IVYLENPIV (SEQ ID NO:11)	Blast: 상부 히트 LINE-1-ORF2, 최대 6개 공유 HIV-env, HIV vpu에 5개

컴퓨터 가상실험을 통한 에피토프 예측을 사용하여 확인된 LINE-1 펩티드

도면13

HIV BLAST 예상된 LINE-1 에피토프로부타의 ELISPOT 분석 결과

StudyID	LID9R	LIE13E	LIK101	LiL9C	LIM12T	LiN13V	LiQ9E	LINE	Gag	Nef	PHA	SEB
2	0	0	0	0	5	0	0	5	NT	NT	1110	NT
11	0	0	0	5	0	0	0	0	NT	NT	175	NT
12	0	0	0	0	0	15	0	0	NT	NT	1325	NT
13	0	130	0	70	120	90	170	10	NT	NT	NT	4710
16	45	0	0	40	75	30	35	50	NT	NT	NT	4870
18	0	0	0	5	5	0	0	0	NT	NT	NT	825
30	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
31	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
32	0	NT	430	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
33	325	NT	15	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
34	0	NT	20	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
429	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	920	425	335	NT
443	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	40	870	130	NT	1740
443	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	305	1625	150	NT	2160
443	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	15	825	180	NT	1655
443	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	1695	595	NT	4975
443	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	1190	480	NT	4735
443	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	885	70	NT	2310
450	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	55	80	60	NT	1940
474	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	140	120	79	NT
478	0	NT	0	NT	0	0	0	0	0	785	0	NT
506	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	50	440	1140	NT	1250
506	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	10	50	75	NT	1770
539	8.5	0	0	8.5	0	7.5	0	5	0.5	4.5	9.5	NT
539	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	1105	1705	540	2305	NT

도면13a

StudyID	LiD9R	LiE13E	LiK10I	LiL9C	LiM12T	LiN13V	LiQ9E	LINE	Gag	Nef	PHA	SEB
548	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	65	125	315	NT	1505
548	NT	NT	NT	NT	0	NT	NT	10	290	1550	NT	1750
548	NT	NT	NT	NT	30	NT	NT	30	750	1325	NT	4950
562	0	0	0	0	0	0	5	5	85	0	NT	1495
562	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	175	505	1040	NT	2415
562	100	235	900	90	0	40	120	385	1750	1795	NT	4910
562	395	NT	275	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
562	85	80	580	45	0	35	0	250	1670	1720	NT	4885
562	45	NT	125	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
562	200	NT	75	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
581	NT	0	NT	10	NT	NT	NT	910	1880	350	0	NT
583	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	45	100	1725	NT
583	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	10	2265	670	2660	NT
583	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
583	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
583	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
586	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	180	90	NT	1560
586	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	5	340	195	NT	2320
586	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
586	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
586	0	NT	70	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
618	0	NT	NT	NT	65	NT	NT	85	115	395	NT	4845
623	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	25	45	940	1305	NT
623	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	0	455	1405	NT
623	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
623	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
623	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
639	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	75	2355	540	1965	NT
647	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	55	605	35	NT
647	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	5	1170	1710	1535	NT
653	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	605	90	NT	1715
653	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	1095	1030	NT	1945

도 13 계속

도면13b

StudyID	LID9R	LIE13E	LiK10I	LIL9C	LIM12T	LIN13V	LIQ9E	LINE	Gag	Nef	PHA	SEB
653	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
653	0	NT	90	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
653	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
721	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	615	935	NT	1910
721	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	20	655	710	NT	1400
721	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	385	425	NT	1715
721	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	55	0	520	NT	745
747	20	95	555	55	10	5	40	NT	NT	NT	NT	2235
747	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	170	1620	1685	NT	2455
747	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	90	710	685	NT	4965
769	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	20	240	350	2420	NT
785	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	0	775	NT	2225
785	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	50	0	175	NT	2360
789	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	5	415	180	NT	1930
789	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	385	455	NT	1640
792	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0	910	1720	1790	NT
804	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	10	920	165	NT	2505
821	NT	NT	NT	NT	45	NT	NT	205	1390	1070	NT	4985
821	NT	NT	NT	NT	35	NT	NT	40	120	170	NT	1930
829	NT	NT	NT	NT	40	NT	NT	120	230	485	NT	4920
829	NT	NT	NT	NT	15	NT	NT	45	80	315	NT	4785
836	130	NT	NT	NT	80	NT	NT	185	175	340	NT	4735
836	35	NT	NT	NT	30	NT	NT	40	75	515	NT	4600
839	NT	NT	NT	NT	NT	60	NT	55	1125	785	NT	4870
841	0	60	125	0	15	60	0	40	385	480	NT	1935
841	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	135	460	1355	NT	2500
841	40	130	355	55	20	50	170	185	0	410	NT	4925

부속 13

도면14

컴퓨터 가상실험을 통해 예측된 LINE-1 에피토프로부타의 ELISPOT 결과

StudyID	LIIV9	LIK19	LIRV9	LITV9	Gag	Nef	SEB
30	0	0	0	0	NT	NT	2860
31	15	20	0	0	NT	NT	2460
34	0	30	0	0	NT	NT	1070
35	105	0	0	0	NT	NT	3490
36	0	0	0	0	NT	NT	3825
37	0	0	0	15	NT	NT	2240
38	0	0	0	0	NT	NT	2610
39	0	0	20	0	NT	NT	2835
40	0	0	0	0	NT	NT	3235
41	0	0	0	0	NT	NT	1430
42	0	0	0	0	NT	NT	2560
562	10	380	540	240	1385	1170	2830
562	95	155	60	65	855	605	2985
562	40	190	180	60	1095	735	3305
583	0	0	0	0	2095	245	3855
583	0	0	70	0	960	110	3845
583	0	30	70	0	425	170	2045
586	0	0	0	0	0	0	1120
586	0	0	0	0	50	70	2840
586	0	20	5	0	10	170	3315
623	65	70	280	70	380	790	3085
623	0	85	115	50	245	605	3625
623	0	30	0	0	270	640	3760
653	0	125	0	0	990	1770	3110

도면14a

StudyID	LiV9	LiK9	LiRV9	LiTV9	Gag	Nef	SEB
653	25	185	85	45	655	1470	4395
653	0	80	15	35	380	600	3090

도 14 계속

도면15

기원	단백질	HLA 슈퍼에피토프	펩티드 이름	서열	SEQ ID NO:
LINE-1	ORF-1	A2	L101A2SV9	SLQEIWDYV	12
LINE-1	ORF-1	A2	L101A2NI9	NLEECITRI	13
LINE-1	ORF-1	B7	L101B7RV9	RPNRLIGV	9
LINE-1	ORF-1	B7	L101B7TF9	TPRHIVRF	14
LINE-1	ORF-2	A2	L102A2LV9	LLFNIVLEV	15
LINE-1	ORF-2	A2	L102A2YI9	YTMYYAAI	16
LINE-1	ORF-2	B7	L102B7RL9	RARIAKSI	17
LINE-1	ORF-2	B7	L102B7AL9	APRFIKQVL	18
LINE-1	ORF-1	B58	L101B58IF9	ISYPAKLSF	19
LINE-1	ORF-1	B58	L101B58SW9	SSPATEQSW	20
LINE-1	ORF-2	B58	L102B58KW9	KATVTKTAW	21
LINE-1	ORF-2	B58	L102B58RW9	RVNRQPTTW	22
LINE-1	ORF2	시험되지 않음	LIK10I	KIDRLARLI	4
LINE-1	ORF1	시험되지 않음	LID9R	DELREEGVR	7
LINE-1	ORF2	B7/A2	LITV9	TMRYHLTPV	8
LINE-1	ORF2	B7/A2	LIK19	KVIYRFNAI	10
LINE-1	ORF2	B7/A2	LIIV9	IVYLENPVIV	11

도면16

그룹	SCOPE ID	VL num	VL	VL 분석	CD4	ARV	A 대립형질 1	A 대립형질 2	B 대립형질 1	B 대립형질 2	Cw	Cw 대립형질 1	Cw 대립형질 2
A	1016	1023	1023	bDNA	568	없음	A*0201	A*0201	B*1302	B*5201	Cw*06	Cw*06	Cw*16
A	1068	299	299	bDNA	419	없음	A*31010 2	A*330301 또는 0302	B*510101 내지 0105	B*5801	Cw*03	Cw*03	Cw*14
A	1071	130	130	bDNA	571	없음	A*01010 1 또는 0102	A*680101 내지 0103	B*0801	B*270502 내지 0506	Cw*07	Cw*07	Cw*07
A	1095	324	324	bDNA	372	없음	A*02010 101 내지 0109	A*030101 01 또는 0103	B*1302	B*1501010 1 또는 0103 또는 B*1534	Cw*03	Cw*03	Cw*06
A	1119	102	102	bDNA	1067	없음	A*01010 1 또는 0102	A*020101 01 내지 0109	B*4402010 1 내지 0203	B*520101 내지 0104			
A	1133	440	440	PCR	442	없음	A*03010 101 또는 0103		B*570101 또는 0102	B*570301 또는 0302 또는 09			
A	1143	241	241	bDNA	581	없음	A*01010 1 또는 0102	A*310102 A*0304 또는 11N	B*0702	B*5701			
A	1155	1490	1490	bDNA	271	없음	A*02010 101 내지 0112	A*020101 01 내지 0112	B*1518	B*4402010 1 내지 0203	Cw*0501	Cw*0501	Cw*0704
A	1157	962	962	bDNA	601	없음			B*1501	B*3501			
A	1179	137	137	bDNA	733	없음	A*3101	A*3301	B*5703	B*7801	Cw*0701	Cw*0701	Cw*1601
A	1185	861	861	bDNA	658	없음			B*5201	B*5701	Cw*0602	Cw*0602	Cw*1202
A	1504	944	944	bDNA	947	없음	A*0201	A*03	B*3501	B*5701	Cw*04	Cw*04	Cw*06

도면16a

그룹	SCOPE ID	VL num	VL	VL 분석	CD4	ARV	A 대립형질 1	A 대립형질 2	B 대립형질 1	B 대립형질 2	Cw	Cw 대립형질 2
A	1508	84	84	bDNA	843	없음	A*3002	A*6602	B*5801	B*8101	Cw*07	Cw*08
A	1516	132	132	bDNA	657	없음	A*03010 101 또는 0103	A*030101 01 또는 0103	B*1402	B*570301 또는 0302 또는 09		
A	1525	97	97	bDNA	861	없음	A*03010 101 또는 0103	A*2301	B*0801	B*5301		
A	1531	546	546	bDNA	585	없음	A*03010 101 또는 0103	A*290201 또는 0202	B*4436	B*5801		
A	1536	731	731	bDNA	668	없음			B*1510	B*5703		
A	1545	249	249	bDNA	826	없음	A*3402	A*7401	B*440302	B*5702		
A	1564	390	390	bDNA	548	없음	A*2301	A*3202	B*4001	B*5701	Cw*0304	Cw*0602
A	3051	310	310	bDNA	457	없음	A*0202	A*2402	B*1302	B*1503	Cw*0210	Cw*0602
B	2003	50	<50	bDNA	429	ABC, 3TC, RTV, FTV	A*01	A*29	B*35	B*45	Cw*06	Cw*06
B	2006	50	<50	bDNA	480	3TC, TDF,I DV	A*0201	A*24	B*27	B*44	Cw*02	Cw*16
B	2013	50	<50	bDNA	519	ABC, 3TC,I DV	A*11	A*24	B*07	B*44	Cw*05	Cw*07
B	2017	50	<50	bDNA	639	ABC, NVP, LPV/r	A*0201	A*68	B*51	B*51	Cw*02	Cw*15
B	2039	50	<50	bDNA	575	D4T, 3TC,I DV,R TV	A*0201	A*0201	B*15	B*18	Cw*03	Cw*12

도면 16 계속

도면16b

그룹	SCOPE ID	VL num	VL	VL 분석	CD4	ARV	A 대립형질 1	A 대립형질 2	B 대립형질 1	B 대립형질 2	Cw 대립형질 1	Cw 대립형질 2
B	2048	50	<50	bDNA	316	AZT/ 3TC, NFV	A*24	A*31	B*07	B*39	Cw*07	Cw*12
B	2049	50	<50	bDNA	346	D4T, 3TC, FTV	A*11	A*24	B*15	B*15	Cw*08	Cw*08
B	2050	50	<50	PCR	437	AZT/ 3TC, NVP, NFV	A*01	A*23	B*15	B*40	Cw*03	Cw*07
B	2055	75	<75	bDNA	295	3TC, TDF, EFV	A*0201	A*33	B*27	B*58	Cw*01	Cw*03
B	2056	50	<50	bDNA	977	D4T, 3TC, DV,R TV	A*03	A*32	B*3501	B*4402	Cw*01	Cw*04
B	2058	50	<50	bDNA	520	D4T, 3TC, NFV	A*01	A*0201	B*2705	B*5501	Cw*01	Cw*03
B	2063	50	<50	bDNA	716	D4T, 3TC, EFV	A*24	A*31	B*08	B*40	Cw*03	Cw*07
B	2072	50	<50	bDNA	884	D4T, EFV, RTV, FTV	A*24	A*68	B*4001	B*5101	Cw*03	Cw*14
B	2085	50	<50	bDNA	955	DDI, D4T,I DV	A*01	A*34	B*35	B*44	Cw*04	Cw*05
B	2087	50	<50	bDNA	529	D4T, D4T, D4T,I	A*03	A*68	B*07	B*18	Cw*07	Cw*07

부록 19 나

도면16c

그룹	SCOPE ID	VL num	VL	VL 분석	CD4	ARV	A 대립형질 1	A 대립형질 2	B 대립형질 1	B 대립형질 2	CW 대립형질 1	CW 대립형질 2
						3TC,1 DV						
B	2089	50	<50	bDNA	1167	AZT/3TC, RTV	A*01	A*68	B*08	B*53	Cw*04	Cw*07
B	2096	50	<50	bDNA	648	D4T, 3TC, NVP	A*0201	A*24	B*27	B*44	Cw*02	Cw*05
B	2100	50	<50	bDNA	690	AZT, 3TC,1 DV	A*0201	A*26	B*27	B*27	Cw*01	Cw*01
B	2102	50	<50	PCR	1041	AZT/3TC/ABC, ATV, RTV	A*11	A*24	B*51	B*52	Cw*12	Cw*16
B	6049	50	<50	bDNA	585	AZT, 3TC, NFV	A*0201	A*26	B*27	B*35	Cw*01	Cw*12
C	3001	82959	82959	bDNA	279	None	A*0201	A*03	B*07	B*44	Cw*05	Cw*07
C	3016	81907	81907	bDNA	478	None	A*01	A*0201	B*07	B*08	Cw*07	Cw*07
C	3025	48973	48973	bDNA	54	None	A*03	A*24	B*15	B*39	Cw*03	Cw*12
C	3026	14510	14510	bDNA	602	None	A*0202	A*03	B*44	B*57	Cw*04	Cw*07
C	3049	50935	50935	bDNA	470	None	A*01	A*30	B*08	B*42	Cw*07	Cw*17
C	3058	11775	11775	bDNA	296	None	A*0201	A*23	B*14	B*35	Cw*04	Cw*08
C	3059	50625	50625	bDNA	230	None	A*25	A*31	B*18	B*44	Cw*02	Cw*12
C	3073	46716	46716	bDNA	66	None	A*0201	A*32	B*1402	B*4001	Cw*03	Cw*08
C	3076	44988	44988	bDNA	284	None	A*0201	A*6901	B*35	B*51	Cw*01	Cw*12
C	3079	23577	23577	bDNA	222	None	A*30	A*68	B*1402	B*3910	Cw*08	Cw*12

부록 19 3

도면16d

그룹	SCOPE ID	VL num	VL	VL 분석	CD4	ARV	A 대립형질 1	A 대립형질 2	B 대립형질 1	B 대립형질 2	Cw	Cw 대립형질 2
C	3086	54377	54377	bDNA	83	없음	A*0201	A*68	B*15	B*40	Cw*03	Cw*03
C	3092	24799	24799	bDNA	34	없음	A*0201	A*03	B*15	B*52	Cw*03	Cw*16
C	3101	19387	19387	bDNA	406	없음	A*01	A*33	B*51	B*52	Cw*02	Cw*16
C	3119	33720	33720	bDNA	346	없음	A*03	A*24	B*15	B*35	Cw*03	Cw*04
C	3130	13033	13033	bDNA	214	없음	A*03	A*68	B*0801	B*3503	Cw*07	Cw*12
C	3158	15880	15880	PCR	218	없음	A*01	A*29	B*08	B*44	Cw*07	Cw*16
C	3183	24606	24606	bDNA	127	없음			B*1501	B*1801		
C	6014	75000	>7500	PCR	330	없음	A*0201	A*0201	B*27	B*40	Cw*01	Cw*03
C	6028	31700	31700	PCR	422	없음	A*23	A*26	B*07	B*47	Cw*07	Cw*07
C	6043	22900	22900	PCR	307	없음	A*0201	A*29	B*35	B*44	Cw*04	Cw*16

도면 16 계속

도면17

바이러스 분류	평균	중간	SE	범위	최대	최소
A	454.38	310.00	86.74	1440.00	1490.00	50.00
B	51.32	50.00	1.32	25.00	75.00	50.00
C	1820721.65	82433.00	1574809.97	31688225.00	31700000.00	11775.00
CD4	평균	중간	SE	범위	최대	최소
A	624.00	585.00	43.82	796.00	1067.00	271.00
B	648.37	585.00	57.83	872.00	1167.00	295.00
C	273.40	281.50	34.63	568.00	602.00	34.00

도면18

바이러스 명칭	실험실 적응된 또는 일차 분리물	클래이드	항성	공급원	NCBI 승인	LI-30-클론 인식이 시행된 실험	LI-30-클론에 의한 인식 여부
JR-CSF	실험실 적응	B	R5	NIH AIDS Reagent Program	M38429	TO1	예
IIIB	일차	B	X4	NIH AIDS Reagent Program	A04321	TO1	예
90US_873	일차	B	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY713412	TO2	예
91US_1	일차	B	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY173952	TO2	예
NL4-3	실험실 적응	B	X4	NIH AIDS Reagent Program	M19921	TO1	예
YU-2	실험실 적응	B	R5	NIH AIDS Reagent Program	M93258	TO1	예
Ba-L	실험실 적응	B	R5	NIH AIDS Reagent Program	AB221005	SF1, TO2	예
HTLV-IIIMN	실험실 적응	B	X4	NIH AIDS Reagent Program	X01762	TO2	예
92FR_BX08	일차	B	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY713411	TO2	예
94US_33931 N	일차	B	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY713410	TO2	예
96TH_NP15 38	일차	B	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY713408	TO2	예

도면18a

바이러스 명칭	시험실 적용된 또는 일차 분리물	클레이드	양성	공급원	NCBI 승인	LI-30 클론 인식이 시행된 실험	LI-30 클론에 의한 인식 여부
91US_4	일차	B	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY173955	TO2	예
90TH_BK132	일차	B	X4	NIH AIDS Reagent Program	AY173951	SF1, TO2	예
99UG_A084 83M1	일차	D	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY304496	TO2	예
00UG_J3222	일차	D	R5	NIH AIDS Reagent Program	AF484516	TO2	예
98UG_57128	일차	D	R5	NIH AIDS Reagent Program	AF484502	TO2	예
92UG_001	일차	D	이종	NIH AIDS Reagent Program	AJ320848	TO1	예
94IN_20635	일차	C	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY713414	SF1, TO2	예
93IN_101	일차	C	R5	NIH AIDS Reagent Program	AB023804	TO1	예
98US_MSC5 0	일차	C	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY444801	TO2	예
01TZ_911	일차	C	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY253322	TO2	예
1165MB	일차	C	불명	NIH AIDS Reagent Program	AY463230	TO1	예
02ET_14	일차	C	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY255825	SF1, TO2	예
02ET_288	일차	C	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY713417	TO2	예
90SE_364	일차	C	R5	NIH AIDS Reagent Program	AY713416	TO2	예

도 18 계속

도면18b

바이러스 명칭	실험실 적 응된 또는 일차 분리물	클래이드	형성	공급원	NCBI 증인	NI-30 클론 인식이 시행된 실험	NI-30 클론에 의한 인식 여부
				Reagent Program			
89SM_145	일차	C	R5	NIH AIDS	AY713415	TO2	예
01CM_1475	일차	CRF02_AG	R5	NIH AIDS	AY371138	TO2	예
91DJ_263	일차	CRF02_AG	R5	NIH AIDS	AF063223	TO2	예
90TH_CM23	일차	CRF01_AE	R5	NIH AIDS	AF259954	SF1	예
99KE_KNH1	일차	A	R5	NIH AIDS	AF47065	TO2	예
135	일차	A	R5	NIH AIDS	AF47063	TO2	예
99KE_KNH1	일차	A	R5	NIH AIDS	AF457079	TO2	예
088	일차	A	R5	NIH AIDS	AF457069	TO2	예
00KE_KSM4	일차	A	R5	NIH AIDS	AF457068	TO2	예
030	일차	A	R5	NIH AIDS	AF457068	TO2	예
00KE_KNH1	일차	A	R5	NIH AIDS	AF457068	TO2	예
209	일차	A	R5	NIH AIDS	AF457068	TO2	예
00KE_KNH1	일차	A	R5	NIH AIDS	AF457068	TO2	예
207	일차	A	R5	NIH AIDS	AF457068	TO2	예
00KE_KNH1	일차	A	R5	NIH AIDS	AF457068	TO2	예
144	일차	A	R5	NIH AIDS	AF457068	TO2	예
92UG_029	일차	A	R5	NIH AIDS	AY713407	TO1	예
00KE_KER20	일차	A	이중	NIH AIDS	AF457052	SF1, TO2	예
08	일차	A	이중	NIH AIDS	AF457052	SF1, TO2	예
92TH_006	일차	E	불명	NIH AIDS	AY669776	TO1	예

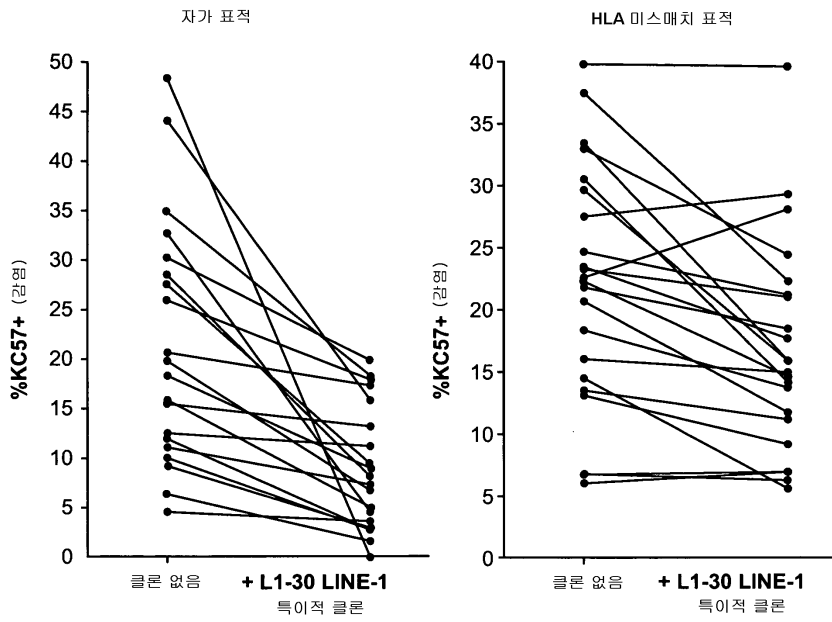
도면 18 계속

도면18c

바이러스 명칭	시험실 적용된 또는 일차 분리물	클레아이드	항성	공급원	NCBI 승인	LI-30-클론 인식에 시험된 실험	LI-30 클론에 의한 인식 여부
92TH_007	일차	CRF01_AE	R5	NIH AIDS Reagent Program	AF009384	TO1	예
G3	일차	G	불면	NIH AIDS Reagent Program	AF116736	TO1	예
HIV-2 60145K	일차	Gag A		NIH AIDS Reagent Program	이용불가	TO1	예

도 18 계속

도면19



도면20

MGKKQNRKTGNSKTQ	QLEERVSAMEDEMNE	EMKEKMLRAAREKGR
QNRKTGNSKTQSASP	RVSAMEDEMNMKRE	KMLRAAREKGRVTLK
TGNSKTQSASPPPKKE	MEDEMNMKREGKFR	AAREKGRVTLKGKPI
KTQSASPPPKERSSS	MNEMKREGKFKRI	KGRVTLKGKPIRLTA
ASPPPKERSSSPATE	KREGKFKRIKRNE	TLKGKPIRLTADLSA
PKERSSSPATEQSWM	KFKRIKRNEQSLQ	KPIRLTADLSAETLQ
SSSPATEQSWMENDF	KRIKRNEQSLQEIWD	LTADLSAETLQARRE
ATEQSWMENDFDEL	RNEQSLQEIWDYVVR	LSAETLQARREWGPI
SWMENDFDELREEGF	SLQEIWDYVVRPNLR	TLQARREWGPIFNIL
NDFDELREEGFRRSN	IWDYVVRPNLRLIGV	RREWGPIFNILKEKN
ELREEGFRRSNYSEL	VKRPNLRLIGVPESD	GPIFNILKEKNFQPR
EGFRRSNYSELREDI	NLRLIGVPESDVENG	NILKEKNFQPRISYP
RSNYSELREDIQTKG	IGVPESDVENGTKLE	EKNFQPRISYPAKLS
SELREDIQTKGKEVE	ESDVENGTKLENTLQ	QPRISYPAKLSFISE
EDIQTKGKEVENFEK	ENGTLENTLQDIIQ	SYPKLSFISEGEIK
TKGKEVENFEKNLEE	KLENTLQDIIQENFP	KLSFISEGEIKYFID
EVENFEKNLEECITR	TLQDIIQENFPNLR	ISEGEIKYFIDKQML
FEKNLEECITRITNT	IIQENFPNLRQANV	EIKYFIDKQMLRDFV
LEECITRITNTEKCL	NFPNLRQANVQIQE	FIDKQMLRDFVTTRP
ITRITNTEKCLKELM	LARQANVQIQEIQRT	QMLRDFVTTRPALKE
TNTEKCLKELMELKT	ANVQIQEIQRTPQRY	DFVTTRPALKELLKE
KCLKELMELKTKARE	IQEIQRTPQRYSSRR	TRPALKELLKEALNM
ELMELKTKARELREE	QRTPQRYSSRRATPR	LKELLKEALNMERNN
LKTKARELREECRSL	QRYSSRRATPRHIIV	LKEALNMERNNRYQP
ARELREECRSLRSRC	SRRATPRHIIVRFTK	LNERNNRYQPQLQNH
REECRSLRSRCDQLE	TPRHIIVRFTKVEMK	RNNRYQPQLQNHAK
RSLRSRCDQLEERVS	IIVRFTKVEMKEMKL	
SRCDQLEERVSAMED	FTKVEMKEMKLRAAR	

도면21a

MTGSNSHITILTLNI
 NSHITILTLNINGLN
 TILTLNINGLNSAIK
 LNINGLNSAIKRHRL
 GLNSAIKRHRLASWI
 AIKRHRLASWIKSQD
 HRLASWIKSQDPSVC
 SWIKSQDPSVCCIQE
 SQDPSVCCIQETHLT
 SVCCIQETHLTCRDT
 IQETHLTCRDTHRLK
 HLTCDRTHRLKIKGW
 RDTHRLKIKGWRKIY
 RLKIKGWRKIYQANG
 KGWRKIYQANGKQKK
 KIYQANGKQKAGVA
 ANGKQKAGVAILVS
 QKAGVAILVSDKTD
 GVAILVSDKTDFKPT
 LVSDKTDFKPTKIKR
 KTDFKPTKIKRDEK
 KPTKIKRDEKEGHYIM
 IKRDEKEGHYIMVKG
 KEGHYIMVKGSIQQE
 YIMVKGSIQQEELTI
 KGSIQQEELTILNIY
 QQEELTILNIYAPNT
 LTILNIYAPNTGAPR
 NIYAPNTGAPRFIKQ
 PNTGAPRFIKQVLS
 APRFIKQVLSDLQRD
 IKQVLSDLQRDLDSH
 LSDLQRDLDSHTLIM
 QRDLDSHTLIMGDFN
 DSHTLIMGDFNTPLS
 LIMGDFNTPLSTLDR
 DFNTPLSTLDRSTRQ

PLSTLDRSTRQKVNK
 LDRSTRQKVNKDTQE
 TRQKVNKDTQELNSA
 VNKDTQELNSALHQA
 TQELNSALHQADLID
 NSALHQADLIDIYRT
 HQADLIDIYRTLHPK
 LIDIYRTLHPKSTEY
 YRTLHPKSTEYTFFS
 HPKSTEYTFFSAPHH
 TEYTFFSAPHHTYSK
 FFSAPHHTYSKIDHI
 PHHTYSKIDHIVGSK
 YSKIDHIVGSKALLS
 DHIVGSKALLSKCKR
 GSKALLSKCKRTEII
 LLSKCKRTEIITNYL
 CKRTEIITNYLSDHS
 EIIITNYLSDHSAIKL
 NYLSDHSAIKLELRI
 DHSAIKLELRIKNLT
 IKLELRIKNLTQSR
 LRIKNLTQSRSTTWK
 NLTQSRSTTWKLNLL
 SRSTTWKLNLLNLLND
 TWKLNLLNLLNDYWVH
 NLLNLLNDYWVHNEMK
 LNDYWVHNEMKAEIK
 WVHNEMKAEIKMFFE
 EMKAEIKMFFETNEN
 EIKMFFETNENKDTT
 FFETNENKDTTYQNL
 NENKDTTYQNLWDAF
 DTTYQNLWDAFKAVC
 QNLWDAFKAVCRGKF
 DAFKAVCRGKFIALN
 AVCRGKFIALNAYKR

GKFIALNAYKRKQER
 ALNAYKRKQERSKID
 YKRKQERSKIDTLTS
 QERSKIDTLTSQLKE
 KIDTLTSQLKELEKQ
 LTSQLKELEKQEQT
 LKELEKQEQTTHSKAS
 EKQEQTTHSKASRRQE
 QTHSKASRRQEITKI
 KASRRQEITKIRAE
 QEITKIRAEKKEIE
 TKIRAEKKEIETQKT
 AELKEIETQKTQKI
 EIETQKTQKINESR
 QKTQKINESRSWFF
 QKINESRSWFFERIN
 ERSWFFERINKIDR
 WFFERINKIDRPLAR
 RINKIDRPLARLIKK
 IDRPLARLIKKKREK
 LARLIKKKREKNQID
 IKKKREKNQIDTIKN
 REKNQIDTIKNDKGD
 QIDTIKNDKGDITTD
 IKNDKGDITTDPTTEI
 KGDITTDPTTEIQT
 TTDPTTEIQTIREYY
 TEIQTIREYYKHL
 TTIREYYKHL
 EYYKHL
 YANKLENLE
 HLYANKLENLEEMDT
 NKLENLEEMDTFLDT
 NLEEMDTFLDTYTL
 PMDTFLDTYTL
 PRLNQLD
 TYTL
 PRLNQEEVE
 TLPRLNQEEVESLNR
 LNQEEVESLNRPI
 TCG

도면21c

YWYQNRDIDQWN RTE	KSFCTAKETTIRVNR	WDCKLVQPLWKS VWR
NRDIDQWN RTEPSEI	TAKETTIRVNRQPTT	LVQPLWKS VWRFLRD
DQWN RTEPSEIMPHI	TTIRVNRQPTTWEKI	LWKS VWRFLRDLELE
RTEPSEIMPHIYNYL	VNRQPTTWEKIFATY	VWRFLRDLELEIPFD
SEIMPHIYNYLIFDK	PTTWEKIFATYSSDK	LRDLELEIPFDPAIP
PHIYNYLIFDKPEKN	EKIFATYSSDKGLIS	ELEIPFDPAIPLLGI
NYLIFDKPEKNKQWG	ATYSSDKGLISRIYN	PFDPAIPLLGIYPNE
FDKPEKNKQWGKDSL	SDKGLISRIYNELKQ	AIPLLGIYPNEYKSC
EKNKQWGKDSL FNKW	LISRIYNELKQIYKK	LG IYPNEYKSCCYKD
QWGKDSL FNKWCWEN	IYNELKQIYKKKTNN	PNEYKSCCYKDTCTR
DSL FNKWCWENWLAI	LKQIYKKKTNNPIKK	KSCCYKDTCTRMFIA
NKWCWENWLAI CRKL	YKKKTNNPIKKWAKD	YKDTCTRMFIAALFT
WENWLAI CRKLKLDP	TNNPIKKWAKDMNRH	CTRMFIAALFTIAKT
LAI CRKLKLDPFLTP	IKKWAKDMNRHFSKE	FIAALFTIAKTWNQP
RKLKLDPFLTPYTKI	AKDMNRHFSKEDIYA	LFTIAKTWNQPKCPT
LDPFLTPYTKINSRW	NRHFSKEDIYAAKKH	AKTWNQPKCPTMIDW
LTPYTKINSRWIKDL	SKEDIYAAKHKMKCC	NQPKCPTMIDWIKKM
TKINSRWIKDLNVKP	IYAAKHKMKCCSSSL	CPTMIDWIKKMWHIY
SRWIKDLNVKPKTIK	KKHKMKCCSSLAIRE	IDWIKKMWHIYTMEY
KDLNVKPKTIK TLEE	KKCCSSLAIREMQIK	KKMWHIYTMEYYAAI
VKPKTIK TLEENLGI	SSLAIREMQIKTTMR	HIYTMEYYAAIKNDE
TIK TLEENLGI TIQD	IREQIKTTMRYHLT	MEYYAAIKNDEFISF
LEENLGI TIQDIGVG	QIKTTMRYHLTPVRM	AAIKNDEFISFVGTW
LGITIQDIGVGKDFM	TMRYHLTPVRMAI IK	NEDEFISFVGTWMKLE
IQDIGVGKDFMSKTP	HLTPVRMAI IKKSGN	ISFVGTWMKLETIIL
GVGKDFMSKTPKAMA	VRMAI IKKSGNNRCW	GTWMKLETIILSKLS
DFMSKTPKAMATKDK	I IKKSGNNRCWRGCG	KLETIILSKLSQEQK
KTPKAMATKDKIDKW	SGNNRCWRGCGEIGT	IILSKLSQEQTKHR
AMATKDKIDKWDLIK	RCWRGCGEIGTLLHC	KLSQEQTKHRIFSL
KDKIDKWDLIKLSKF	GCGEIGTLLHCWWDC	EQKTKHRIFSLIGGN
DKWDLIKLSKFCTAK	IGTLLHCWWDCCLVQ	
LIKLSKFCTAKETTI	LHCWWDCCLVQPLWK	

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NIXON, DOUGLAS F.

GARRISON, KEITH

MEIKLEJOHN, DUNCAN

OSTROWSKI, MARIO

JONES, R. BRADLEY

AGRAWAL, ASHISH

HECHT, FREDERICK M.

<120> LONG INTERSPERSED NUCLEAR ELEMENT POLYPEPTIDE COMPOSITIONS AND

METHODS OF USE THEREOF

<130> GLAD-041 WO

<140><141><150> 60/973,993

<151> 2007-09-20

<160> 76

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1

Met Asn Glu Met Lys Arg Glu Gly Lys Phe Arg Glu

1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 2

Ser Gln Leu Lys Glu Leu Glu Lys Gln Glu

1 5 10

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 3

Met Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Trp Val Thr

1 5 10

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 4

Lys Ile Asp Arg Leu Leu Ala Arg Leu Ile

1 5 10

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 5

Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Cys

1 5

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 6

Asn Gly Lys Gln Lys Lys Ala Gly Phe Ala Ile Leu Val

1 5 10

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 7

Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Val Arg

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 8

Thr Met Arg Tyr His Leu Thr Pro Val

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9

Arg Pro Asn Leu Arg Leu Ile Gly Val

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 10

Lys Val Ile Tyr Arg Phe Asn Ala Ile

1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 11

Ile Val Tyr Leu Glu Asn Pro Ile Val

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 12

Ser Leu Gln Glu Ile Trp Asp Tyr Val

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 13

Asn Leu Glu Glu Cys Ile Thr Arg Ile

1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 14

Thr Pro Arg His Ile Ile Val Arg Phe

1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 15

Leu Leu Phe Asn Ile Val Leu Glu Val

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 16

Tyr Thr Met Glu Tyr Tyr Ala Ala Ile

1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 17

Arg Ala Arg Ile Ala Lys Ser Ile Leu

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 18

Ala Pro Arg Phe Ile Lys Gln Val Leu

1 5

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 19

Ile Ser Tyr Pro Ala Lys Leu Ser Phe

1 5

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 20

Ser Ser Pro Ala Thr Glu Gln Ser Trp

1 5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 21

Lys Ala Thr Val Thr Lys Thr Ala Trp

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 22

Arg Val Asn Arg Gln Pro Thr Thr Trp

1 5

<210> 23

<211> 1275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Met Thr Gly Ser Asn Ser His Ile Thr Ile Leu Thr Leu Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Leu Asn Ser Ala Ile Lys Arg His Arg Arg Ala Ser Trp Ile Lys

 20 25 30

Ser Gln Asp Pro Ser Val Cys Cys Ile Gln Glu Thr His Leu Thr Cys

 35 40 45

Arg Asp Thr His Arg Leu Lys Ile Lys Gly Trp Arg Lys Ile Tyr Gln

 50 55 60

Ala Asn Gly Lys Gln Lys Lys Ala Gly Val Ala Ile Leu Val Ser Asp

65 70 75 80

Lys Thr Asp Phe Lys Pro Thr Lys Ile Lys Arg Asp Lys Glu Gly His

 85 90 95

Tyr Ile Met Val Lys Gly Ser Ile Gln Gln Glu Glu Leu Thr Ile Leu

 100 105 110

Asn Ile Tyr Ala Pro Asn Thr Gly Ala Pro Arg Phe Ile Lys Gln Val

Arg Ile Asn Lys Ile Asp Arg Pro Leu Ala Arg Leu Ile Lys Lys Lys
 370 375 380

Arg Glu Lys Asn Gln Ile Asp Thr Ile Lys Asn Asp Lys Gly Asp Ile
 385 390 395 400

Thr Thr Asp Pro Thr Glu Ile Gln Thr Thr Ile Arg Glu Tyr Tyr Lys
 405 410 415

His Leu Tyr Ala Asn Lys Leu Glu Asn Leu Glu Glu Met Asp Thr Phe
 420 425 430

Leu Asp Thr Tyr Thr Leu Pro Arg Leu Asn Gln Glu Glu Val Glu Ser
 435 440 445

Leu Asn Arg Pro Ile Thr Gly Ser Glu Ile Val Ala Ile Ile Asn Ser
 450 455 460

Leu Pro Thr Lys Lys Ser Pro Gly Pro Asp Gly Phe Thr Ala Glu Phe
 465 470 475 480

Tyr Gln Arg Tyr Lys Glu Glu Leu Val Pro Phe Leu Leu Lys Leu Phe
 485 490 495

Gln Ser Ile Glu Lys Glu Gly Ile Leu Pro Asn Ser Phe Tyr Glu Ala
 500 505 510

Ser Ile Ile Leu Ile Pro Lys Pro Gly Arg Asp Thr Thr Lys Lys Glu
 515 520 525

Asn Phe Arg Pro Ile Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Lys Ile Leu Asn
 530 535 540

Lys Ile Leu Ala Asn Arg Ile Gln Gln His Ile Lys Lys Leu Ile His
 545 550 555 560

His Asp Gln Val Gly Phe Ile Pro Gly Met Gln Gly Trp Phe Asn Ile
 565 570 575

Arg Lys Ser Ile Asn Val Ile Gln His Ile Asn Arg Ala Lys Asp Lys
 580 585 590

Asn His Met Ile Ile Ser Ile Asp Ala Glu Lys Ala Phe Asp Lys Ile
 595 600 605

Gln Gln Pro Phe Met Leu Lys Thr Leu Asn Lys Leu Gly Ile Asp Gly

Asn Lys Ala Gly Gly Ile Thr Leu Pro Asp Phe Lys Leu Tyr Tyr Lys
 865 870 875 880

Ala Thr Val Thr Lys Thr Ala Trp Tyr Trp Tyr Gln Asn Arg Asp Ile
 885 890 895

Asp Gln Trp Asn Arg Thr Glu Pro Ser Glu Ile Thr Pro His Ile Tyr
 900 905 910

Asn Tyr Leu Ile Phe Asp Lys Pro Glu Lys Asn Lys Gln Trp Gly Lys
 915 920 925

Asp Ser Leu Phe Asn Lys Trp Cys Trp Glu Asn Trp Leu Ala Ile Cys
 930 935 940

Arg Lys Leu Lys Leu Asp Pro Phe Leu Thr Pro Tyr Thr Lys Ile Asn
 945 950 955 960

Ser Arg Trp Ile Lys Asp Leu Asn Val Arg Pro Lys Thr Ile Lys Thr
 965 970 975

Leu Glu Glu Asn Leu Gly Ile Thr Ile Gln Asp Ile Gly Thr Gly Lys
 980 985 990

Asp Phe Met Ser Lys Thr Pro Lys Ala Met Ala Thr Lys Ala Lys Ile
 995 1000 1005

Asp Lys Trp Asp Leu Ile Lys Leu Lys Ser Phe Cys Thr Ala Lys
 1010 1015 1020

Glu Thr Thr Ile Arg Val Asn Arg Gln Pro Thr Thr Trp Glu Lys
 1025 1030 1035

Ile Phe Ala Thr Tyr Ser Ser Asp Lys Gly Leu Ile Ser Arg Ile
 1040 1045 1050

Tyr Asn Glu Leu Lys Gln Ile Tyr Lys Lys Lys Thr Asn Asn Pro
 1055 1060 1065

Ile Lys Asn Trp Ala Lys Asp Met Asn Arg His Phe Ser Lys Glu
 1070 1075 1080

Asp Ile Tyr Ala Ala Lys Lys His Met Lys Lys Cys Ser Ser Ser
 1085 1090 1095

Leu Ala Ile Arg Glu Met Gln Ile Lys Thr Thr Met Arg Tyr His

1100 1105 1110
 Leu Thr Pro Val Arg Met Ala Ile Ile Lys Lys Ser Gly Asn Asn
 1115 1120 1125
 Arg Cys Trp Arg Gly Cys Gly Glu Ile Gly Thr Leu Leu His Cys
 1130 1135 1140

 Trp Trp Asp Cys Lys Leu Val Gln Pro Leu Trp Lys Ser Val Trp
 1145 1150 1155
 Arg Phe Leu Arg Asp Leu Glu Leu Glu Ile Pro Phe Asp Pro Ala
 1160 1165 1170
 Ile Pro Leu Leu Gly Ile Tyr Pro Asn Asp Tyr Lys Ser Cys Cys
 1175 1180 1185
 Tyr Lys Asp Thr Cys Thr Arg Met Phe Ile Ala Ala Leu Phe Thr
 1190 1195 1200

 Ile Ala Lys Thr Trp Asn Gln Pro Lys Cys Pro Thr Met Ile Asp
 1205 1210 1215
 Trp Ile Lys Lys Met Trp His Ile Tyr Thr Met Glu Tyr Tyr Ala
 1220 1225 1230
 Ala Ile Lys Asn Asp Glu Phe Met Ser Phe Val Gly Thr Trp Met
 1235 1240 1245
 Lys Leu Glu Thr Ile Ile Val Ser Lys Leu Ser Gln Glu Gln Lys
 1250 1255 1260

 Thr Lys His Arg Ile Phe Ser Leu Ile Gly Gly Asn
 1265 1270 1275
 <210> 24
 <211> 338
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 Met Gly Lys Lys Gln Asn Arg Lys Thr Gly Asn Ser Lys Thr Gln Ser
 1 5 10 15
 Ala Ser Pro Pro Pro Lys Glu Arg Ser Ser Ser Pro Ala Thr Glu Gln
 20 25 30

Ser Trp Met Glu Asn Asp Phe Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Phe Arg
 35 40 45

 Arg Ser Asn Tyr Ser Glu Leu Arg Glu Asp Ile Gln Thr Lys Gly Lys
 50 55 60
 Glu Val Glu Asn Phe Glu Lys Asn Leu Glu Glu Cys Ile Thr Arg Ile
 65 70 75 80
 Ser Asn Thr Glu Lys Cys Leu Lys Glu Leu Met Glu Leu Lys Thr Lys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Leu Arg Glu Glu Cys Arg Ser Leu Arg Ser Arg Cys Asp
 100 105 110

 Gln Leu Glu Glu Arg Val Ser Ala Met Glu Asp Glu Met Asn Glu Met
 115 120 125
 Lys Arg Glu Gly Lys Phe Arg Glu Lys Arg Ile Lys Arg Asn Glu Gln
 130 135 140
 Ser Leu Gln Glu Ile Trp Asp Tyr Val Lys Arg Pro Asn Leu Arg Leu
 145 150 155 160
 Ile Gly Val Pro Glu Ser Asp Val Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu Asn
 165 170 175

 Thr Leu Gln Asp Ile Ile Gln Glu Asn Phe Pro Asn Leu Ala Arg Gln
 180 185 190
 Ala Asn Val Gln Ile Gln Glu Ile Gln Arg Thr Pro Gln Arg Tyr Ser
 195 200 205
 Ser Arg Arg Ala Thr Pro Arg His Ile Ile Val Arg Phe Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Met Lys Glu Lys Met Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Arg Val
 225 230 235 240

 Thr Leu Lys Gly Lys Pro Ile Arg Leu Thr Ala Asp Leu Ser Ala Glu
 245 250 255
 Thr Leu Gln Ala Arg Arg Glu Trp Gly Pro Ile Phe Asn Ile Leu Lys
 260 265 270
 Glu Lys Asn Phe Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Pro Ala Lys Leu Ser Phe

275 280 285
 Ile Ser Glu Gly Glu Ile Lys Tyr Phe Ile Asp Lys Gln Met Leu Arg
 290 295 300

Asp Phe Val Thr Thr Arg Pro Ala Leu Lys Glu Leu Leu Lys Glu Ala
 305 310 315 320
 Leu Asn Met Glu Arg Asn Asn Arg Tyr Gln Pro Leu Gln Asn His Ala
 325 330 335
 Lys Met

<210> 25
 <211> 1275
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 25

Met Thr Gly Ser Asn Ser His Ile Thr Ile Leu Thr Leu Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Gly Leu Asn Ser Ala Ile Lys Arg His Arg Leu Ala Asn Trp Ile Lys

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

85 90 95
 Tyr Ile Met Val Lys Gly Ser Ile Gln Gln Glu Glu Leu Thr Ile Leu
 100 105 110
 Asn Ile Tyr Ala Pro Asn Thr Gly Ala Pro Arg Phe Ile Lys Gln Val
 115 120 125
 Leu Ser Asp Leu Gln Arg Asp Leu Asp Ser His Thr Leu Ile Met Gly
 130 135 140

Asp Phe Asn Thr Pro Leu Ser Thr Leu Asp Arg Ser Thr Arg Gln Lys

 145 150 155 160
 Val Asn Lys Asp Thr Gln Glu Leu Asn Ser Ala Leu His Gln Ala Asp

 165 170 175
 Leu Ile Asp Ile Tyr Arg Thr Leu His Pro Lys Ser Thr Glu Tyr Thr

 180 185 190
 Phe Phe Ser Ala Pro His His Thr Tyr Ser Lys Ile Asp His Ile Val

 195 200 205
 Gly Ser Lys Ala Leu Leu Ser Lys Cys Lys Arg Thr Glu Ile Ile Thr

 210 215 220
 Asn Tyr Leu Ser Asp His Ser Ala Ile Lys Leu Glu Leu Arg Ile Lys

 225 230 235 240
 Asn Leu Thr Gln Ser Arg Ser Thr Thr Trp Lys Leu Asn Asn Leu Leu

 245 250 255
 Leu Asn Asp Cys Trp Val His Asn Glu Met Lys Ala Glu Ile Lys Met

 260 265 270
 Phe Phe Glu Thr Asn Glu Asn Lys Asp Thr Thr Tyr Gln Asn Leu Trp

 275 280 285
 Asp Ala Phe Lys Ala Val Cys Arg Gly Lys Leu Ile Ala Leu Asn Ala

 290 295 300
 Tyr Lys Arg Lys Gln Glu Arg Ser Lys Ile Asp Thr Leu Thr Ser Gln

 305 310 315 320
 Leu Lys Glu Leu Glu Lys Gln Glu Gln Thr His Ser Lys Ala Ser Arg

 325 330 335
 Arg Gln Glu Ile Thr Lys Ile Arg Ala Glu Leu Lys Glu Ile Glu Thr

 340 345 350
 Gln Lys Thr Leu Gln Lys Ile Asn Glu Ser Arg Ser Trp Phe Phe Glu

 355 360 365
 Arg Ile Asn Lys Ile Asp Arg Pro Leu Ala Arg Leu Ile Lys Lys Lys

 370 375 380
 Arg Glu Lys Asn Gln Ile Asp Thr Ile Lys Asn Asp Lys Gly Asp Ile

385 390 395 400
 Thr Thr Asp Pro Ser Glu Ile Gln Thr Thr Ile Arg Glu Tyr Tyr Lys

 405 410 415
 His Leu Tyr Ala Asn Lys Leu Glu Asn Leu Glu Glu Met Asp Thr Phe
 420 425 430
 Leu Asp Thr Tyr Thr Leu Pro Arg Leu Asn Gln Glu Glu Val Glu Ser
 435 440 445
 Leu Asn Arg Pro Ile Thr Gly Ser Glu Ile Val Ala Ile Ile Asn Ser
 450 455 460
 Leu Pro Thr Lys Lys Ser Leu Gly Pro Asp Arg Phe Thr Ala Glu Phe

 465 470 475 480
 Tyr Gln Arg Tyr Lys Glu Glu Leu Val Pro Phe Leu Leu Lys Leu Phe
 485 490 495
 Gln Ser Ile Glu Lys Glu Gly Ile Leu Pro Asn Ser Phe Tyr Glu Ala
 500 505 510
 Ser Ile Ile Leu Ile Pro Lys Pro Gly Arg Asp Thr Thr Lys Lys Glu
 515 520 525
 Asn Phe Arg Pro Ile Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Lys Ile Leu Asn

 530 535 540
 Lys Ile Leu Ala Asn Arg Ile Gln Gln Pro Ile Lys Lys Leu Ile His
 545 550 555 560
 His Asp Gln Val Gly Phe Ile Pro Gly Met Gln Gly Trp Phe Asn Ile
 565 570 575
 Arg Lys Ser Ile Asn Val Ile Gln His Ile Asn Arg Ala Lys Asp Lys
 580 585 590
 Asn His Met Ile Ile Ser Ile Asp Ala Glu Lys Ala Phe Asp Lys Ile

 595 600 605
 Gln Gln Pro Phe Met Leu Lys Thr Leu Asn Lys Leu Gly Ile Asp Gly
 610 615 620
 Thr Tyr Phe Lys Ile Ile Arg Ala Ile Tyr Asp Lys Pro Thr Ala Asn
 625 630 635 640

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

Arg Cys Trp Arg Gly Cys Gly Glu Ile Gly Thr Leu Leu His Cys
 1130 1135 1140
 Trp Trp Asp Cys Lys Leu Val Gln Pro Leu Trp Lys Ser Val Trp
 1145 1150 1155
 Arg Phe Leu Arg Asp Leu Glu Leu Glu Ile Pro Phe Tyr Pro Ala
 1160 1165 1170
 Ile Pro Leu Leu Gly Ile Tyr Pro Lys Asp Tyr Lys Ser Cys Cys
 1175 1180 1185
 Tyr Lys Asp Thr Cys Thr Arg Met Phe Ile Glu Ala Leu Phe Thr
 1190 1195 1200
 Ile Ala Lys Thr Trp Asn Gln Pro Lys Cys Pro Thr Met Ile Asp
 1205 1210 1215
 Trp Ile Lys Lys Met Trp His Ile Tyr Thr Met Glu Tyr Tyr Ala
 1220 1225 1230
 Ala Ile Lys Asn Asp Glu Phe Ile Ser Phe Val Gly Thr Trp Met
 1235 1240 1245
 Lys Leu Glu Thr Ile Ile Leu Ser Lys Leu Ser Gln Glu Gln Lys
 1250 1255 1260
 Thr Lys His Arg Ile Phe Ser Leu Ile Gly Gly Asn
 1265 1270 1275
 <210> 26
 <211> 1275
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 26
 Met Thr Gly Ser Asn Ser His Ile Thr Ile Leu Thr Leu Asn Ile Asn
 1 5 10 15
 Gly Leu Asn Ser Ala Ile Lys Arg His Arg Leu Ala Ser Trp Ile Lys
 20 25 30
 Ser Gln Asp Pro Ser Val Cys Cys Ile Gln Glu Thr His Leu Thr Cys
 35 40 45
 Arg Asp Thr His Arg Leu Lys Ile Lys Gly Trp Arg Lys Ile Tyr Gln

Tyr Lys Arg Lys Gln Glu Arg Ser Lys Ile Asp Thr Leu Thr Ser Gln
 305 310 315 320
 Leu Lys Glu Leu Glu Lys Gln Glu Gln Thr His Ser Lys Ala Ser Arg
 325 330 335
 Arg Gln Glu Ile Thr Lys Ile Arg Ala Glu Leu Lys Glu Ile Glu Thr
 340 345 350
 Gln Lys Thr Leu Gln Lys Ile Asn Glu Ser Arg Ser Trp Phe Phe Glu
 355 360 365
 Arg Ile Asn Lys Ile Asp Arg Pro Leu Ala Arg Leu Ile Lys Lys Lys
 370 375 380
 Arg Glu Lys Asn Gln Ile Asp Thr Ile Lys Asn Asp Lys Gly Asp Ile

 385 390 395 400
 Thr Thr Asp Pro Thr Gly Ile Gln Thr Thr Ile Arg Glu Tyr Tyr Lys
 405 410 415
 His Leu Tyr Ala Asn Lys Leu Glu Asn Leu Glu Glu Met Asp Thr Phe
 420 425 430
 Leu Asp Thr Tyr Thr Leu Pro Arg Leu Asn Gln Glu Glu Val Glu Ser
 435 440 445
 Leu Asn Arg Pro Ile Thr Gly Ser Glu Ile Val Ala Ile Ile Asn Ser

 450 455 460
 Leu Pro Thr Lys Lys Ser Pro Gly Pro Asp Gly Phe Thr Ala Glu Phe
 465 470 475 480
 Tyr Gln Arg Tyr Lys Glu Glu Leu Val Pro Phe Leu Leu Lys Leu Phe
 485 490 495
 Gln Ser Ile Glu Lys Glu Gly Ile Leu Pro Asn Ser Phe Tyr Glu Ala
 500 505 510
 Ser Ile Ile Leu Ile Pro Lys Pro Gly Arg Asp Thr Thr Lys Lys Glu

 515 520 525
 Asn Phe Arg Pro Ile Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Lys Ile Leu Asn
 530 535 540
 Lys Ile Leu Ala Asn Arg Ile Gln Gln His Ile Lys Lys Leu Ile His

545 550 555 560
 His Asp Gln Val Gly Phe Ile Pro Gly Met Gln Gly Trp Phe Asn Ile
 565 570 575
 Arg Lys Ser Ile Asn Val Ile Gln His Ile Asn Arg Ala Lys Asp Lys

 580 585 590
 Asn His Met Ile Ile Ser Ile Asp Ala Glu Lys Ala Phe Asp Lys Ile
 595 600 605
 Gln Gln Pro Phe Met Leu Lys Thr Leu Asn Lys Leu Gly Ile Asp Gly
 610 615 620
 Met Tyr Phe Lys Ile Ile Arg Ala Ile Tyr Asp Lys Pro Thr Ala Asn
 625 630 635 640
 Ile Ile Leu Asn Gly Gln Lys Leu Glu Ala Phe Pro Leu Lys Thr Gly

 645 650 655
 Thr Arg Gln Gly Cys Pro Leu Ser Pro Leu Leu Phe Asn Ile Val Leu
 660 665 670
 Glu Val Leu Ala Arg Ala Ile Arg Gln Glu Lys Glu Ile Lys Gly Ile
 675 680 685
 Gln Leu Gly Lys Glu Glu Val Lys Leu Ser Leu Phe Ala Asp Asp Met
 690 695 700
 Ile Val Tyr Leu Glu Asn Pro Ile Val Ser Ala Gln Asn Leu Leu Lys

 705 710 715 720
 Leu Ile Ser Asn Phe Ser Lys Val Ser Gly Tyr Lys Ile Asn Val Gln
 725 730 735
 Lys Ser Gln Ala Phe Leu Tyr Thr Asn Asn Arg Gln Thr Glu Ser Gln
 740 745 750
 Ile Met Gly Glu Leu Pro Phe Thr Ile Ala Ser Lys Arg Ile Lys Tyr
 755 760 765
 Leu Gly Ile Gln Leu Thr Arg Asp Val Lys Asp Leu Phe Lys Glu Asn

 770 775 780
 Tyr Lys Pro Leu Leu Lys Glu Ile Lys Glu Asp Thr Asn Lys Trp Lys
 785 790 795 800

Asn Ile Pro Cys Ser Trp Val Gly Arg Ile Asn Ile Val Lys Met Ala
 805 810 815
 Ile Leu Pro Lys Val Ile Tyr Arg Phe Asn Ala Ile Pro Ile Lys Leu
 820 825 830
 Pro Met Thr Phe Phe Thr Glu Leu Glu Lys Thr Thr Leu Lys Phe Ile
 835 840 845
 Trp Asn Gln Lys Arg Ala Arg Met Ala Lys Ser Ile Leu Ser Gln Lys
 850 855 860
 Asn Lys Ala Gly Gly Ile Thr Leu Pro Asp Phe Lys Leu Tyr Tyr Lys
 865 870 875 880
 Ala Thr Val Thr Lys Thr Ala Trp Tyr Trp Tyr Gln Asn Arg Asp Ile
 885 890 895
 Asp Gln Trp His Arg Thr Glu Pro Ser Glu Ile Met Pro His Ile Tyr
 900 905 910
 Asn Tyr Leu Ile Phe Asp Lys Pro Glu Lys Asn Lys Gln Trp Gly Lys
 915 920 925
 Asp Ser Leu Phe Asn Lys Trp Cys Trp Glu Asn Trp Leu Ala Ile Cys
 930 935 940
 Arg Lys Leu Lys Leu Asp Pro Phe Leu Thr Pro Tyr Thr Lys Ile Asn
 945 950 955 960
 Ser Arg Trp Ile Lys Asp Leu Asn Val Lys Pro Lys Thr Ile Lys Thr
 965 970 975
 Leu Glu Glu Asn Leu Gly Ile Thr Ile Gln Asp Ile Gly Val Gly Lys
 980 985 990
 Asp Phe Met Ser Lys Thr Pro Lys Ala Met Ala Thr Lys Asp Lys Ile
 995 1000 1005
 Asp Lys Trp Asp Leu Ile Lys Leu Lys Ser Phe Cys Thr Ala Lys
 1010 1015 1020
 Glu Thr Thr Ile Arg Val Asn Arg Gln Pro Thr Thr Trp Glu Lys
 1025 1030 1035
 Ile Phe Ala Thr Tyr Ser Ser Asp Lys Gly Leu Ile Ser Arg Ile

1040 1045 1050
 Tyr Asn Glu Leu Lys Gln Ile Tyr Lys Lys Lys Thr Asn Asn Pro
 1055 1060 1065
 Ile Lys Lys Trp Val Lys Asp Met Asn Arg His Phe Ser Lys Glu
 1070 1075 1080
 Asp Ile Tyr Ala Ala Lys Lys His Met Lys Lys Cys Ser Ser Ser

 1085 1090 1095
 Leu Ala Ile Arg Glu Met Gln Ile Lys Thr Thr Met Arg Tyr His
 1100 1105 1110
 Leu Thr Pro Val Arg Met Ala Ile Ile Lys Lys Ser Gly Asn Asn
 1115 1120 1125
 Arg Cys Trp Arg Gly Cys Gly Glu Ile Gly Thr Leu Leu His Cys
 1130 1135 1140
 Trp Trp Asp Cys Lys Leu Val Gln Pro Leu Trp Lys Ser Val Trp

 1145 1150 1155
 Arg Phe Leu Arg Asp Leu Glu Leu Glu Ile Pro Phe Asp Pro Ala
 1160 1165 1170
 Ile Pro Leu Leu Gly Ile Tyr Pro Lys Asp Tyr Lys Ser Cys Cys
 1175 1180 1185
 Tyr Lys Asp Thr Cys Thr Arg Met Phe Ile Ala Ala Leu Phe Thr
 1190 1195 1200
 Ile Ala Lys Thr Trp Asn Gln Pro Lys Cys Pro Thr Met Ile Asp

 1205 1210 1215
 Trp Ile Lys Lys Met Trp His Ile Tyr Thr Met Glu Tyr Tyr Ala
 1220 1225 1230
 Ala Ile Lys Asn Asp Glu Phe Ile Ser Phe Val Gly Thr Trp Met
 1235 1240 1245
 Lys Leu Glu Thr Ile Ile Leu Ser Lys Leu Ser Gln Glu Gln Lys
 1250 1255 1260
 Thr Lys His Arg Ile Phe Ser Leu Ile Gly Gly Asn

 1265 1270 1275

<210> 27

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Met Gly Lys Lys Gln Asn Arg Lys Thr Gly Asn Ser Lys Thr Gln Ser
1 5 10 15

Ala Ser Pro Pro Pro Lys Glu Arg Ser Ser Ser Pro Ala Thr Glu Gln
 20 25 30

Ser Trp Met Glu Asn Asp Phe Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Phe Arg
 35 40 45

Arg Ser Asn Tyr Ser Glu Leu Trp Glu Asp Ile Gln Thr Lys Gly Lys
 50 55 60

Glu Val Glu Asn Phe Glu Lys Asn Leu Glu Glu Cys Ile Thr Arg Ile
65 70 75 80

Ser Asn Thr Glu Lys Cys Leu Lys Glu Leu Met Glu Leu Lys Thr Lys
 85 90 95

Ala Arg Glu Leu Arg Glu Glu Cys Arg Ser Leu Arg Ser Arg Cys Asp
 100 105 110

Gln Leu Glu Glu Arg Val Ser Ala Met Glu Asp Glu Met Asn Glu Met
 115 120 125

Lys Arg Glu Gly Lys Phe Arg Glu Lys Arg Ile Lys Arg Asn Glu Gln
 130 135 140

Ser Leu Gln Glu Ile Trp Asp Tyr Val Lys Arg Pro Asn Leu Arg Leu
145 150 155 160

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

Thr Leu Gln Asp Ile Ile Gln Glu Asn Phe Pro Asn Leu Ala Arg Gln
 180 185 190

Ala Asn Ile Gln Ile Gln Glu Ile Gln Arg Thr Pro Gln Arg Tyr Ser
 195 200 205

Ser Arg Arg Ala Thr Pro Arg His Ile Ile Val Arg Phe Thr Lys Val

210 215 220
 Glu Met Lys Glu Lys Met Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Arg Val
 225 230 235 240

 Thr Leu Lys Gly Lys Pro Ile Arg Leu Thr Ala Asp Leu Ser Ala Glu
 245 250 255
 Thr Leu Gln Ala Arg Arg Glu Trp Gly Pro Ile Phe Asn Ile Leu Lys
 260 265 270
 Glu Lys Asn Phe Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Pro Ala Lys Leu Ser Phe
 275 280 285
 Ile Ser Glu Gly Glu Ile Lys Tyr Phe Ile Asp Lys Gln Met Leu Arg
 290 295 300

 Asp Phe Val Ile Thr Arg Pro Ala Leu Lys Glu Leu Leu Lys Glu Ala
 305 310 315 320
 Leu Asn Met Glu Arg Asn Asn Arg Tyr Gln Pro Leu Gln Asn His Ala
 325 330 335
 Lys Met

 <210> 28
 <211> 338
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 28
 Met Gly Lys Lys Gln Asn Arg Lys Thr Gly Asn Ser Lys Thr Gln Ser
 1 5 10 15
 Ala Ser Pro Pro Pro Lys Glu Arg Ser Ser Ser Pro Ala Thr Glu Gln

 20 25 30
 Ser Trp Met Glu Asn Asp Phe Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Phe Arg
 35 40 45
 Arg Ser Asn Tyr Ser Glu Leu Arg Glu Asp Ile Gln Thr Lys Gly Lys
 50 55 60
 Glu Val Glu Asn Val Glu Lys Asn Leu Glu Glu Cys Ile Thr Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Asn Thr Glu Lys Cys Leu Lys Glu Leu Met Glu Leu Lys Thr Lys
85 90 95
Ala Arg Glu Leu Arg Glu Glu Cys Arg Ser Leu Arg Ser Arg Cys Asp
100 105 110
Gln Leu Glu Glu Arg Val Ser Ala Met Glu Asp Glu Met Asn Glu Met
115 120 125
Lys Gln Glu Gly Lys Phe Arg Glu Lys Arg Ile Lys Arg Asn Glu Gln
130 135 140
Ser Leu Gln Glu Ile Trp Asp Tyr Val Lys Arg Pro Asn Leu His Leu
145 150 155 160
Ile Gly Val Pro Glu Ser Asp Val Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu Asn
165 170 175
Thr Leu Gln Asp Ile Ile Gln Glu Asn Phe Pro Asn Leu Ala Arg Gln
180 185 190
Ala Asn Val Gln Ile Gln Glu Ile Gln Arg Thr Pro Gln Arg Tyr Ser
195 200 205
Ser Arg Arg Ala Thr Pro Arg His Ile Ile Val Arg Phe Thr Lys Val
210 215 220
Glu Met Lys Glu Lys Met Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Arg Val
225 230 235 240
Thr Leu Lys Gly Lys Pro Ile Arg Leu Thr Ala Asp Leu Ser Ala Glu
245 250 255
Thr Leu Gln Ala Arg Arg Glu Trp Gly Pro Ile Phe Asn Ile Leu Lys
260 265 270
Glu Lys Asn Phe Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Pro Ala Lys Leu Ser Phe
275 280 285
Ile Ser Glu Gly Glu Ile Lys Tyr Phe Ile Asp Lys Gln Met Leu Arg
290 295 300
Asp Phe Val Thr Thr Arg Pro Ala Leu Lys Glu Leu Leu Lys Glu Ala
305 310 315 320
Leu Asn Met Glu Arg Asn Asn Arg Tyr Gln Pro Leu Gln Asn His Ala

180	185	190	
Phe Phe Ser Ala Pro His His Thr Tyr Ser Lys Ile Asp His Ile Val			
195	200	205	
Gly Ser Lys Ala Leu Leu Ser Lys Cys Lys Arg Thr Glu Ile Ile Thr			
210	215	220	
Asn Tyr Leu Ser Asp His Ser Ala Ile Lys Leu Glu Leu Arg Ile Lys			
225	230	235	240
Asn Leu Thr Gln Ser Arg Ser Thr Thr Trp Lys Leu Asn Asn Leu Leu			
245	250	255	
Leu Asn Asp Tyr Trp Val His Asn Glu Met Lys Ala Glu Ile Lys Met			
260	265	270	
Phe Phe Glu Thr Asn Glu Asn Lys Asp Thr Thr Tyr Gln Asn Leu Trp			
275	280	285	
Asp Ala Phe Lys Ala Val Cys Arg Gly Lys Phe Ile Ala Leu Asn Ala			
290	295	300	
Tyr Lys Arg Lys Gln Glu Arg Ser Lys Ile Asp Thr Leu Thr Ser Gln			
305	310	315	320
Leu Lys Glu Leu Glu Lys Gln Glu Gln Thr His Ser Lys Ala Ser Arg			
325	330	335	
Arg Gln Glu Ile Thr Lys Ile Arg Ala Glu Leu Lys Glu Ile Glu Thr			
340	345	350	
Gln Lys Thr Leu Gln Lys Ile Asn Glu Ser Arg Ser Trp Phe Phe Glu			
355	360	365	
Arg Ile Asn Lys Ile Asp Arg Pro Leu Ala Arg Leu Ile Lys Lys Lys			
370	375	380	
Arg Glu Lys Asn Gln Ile Asp Thr Ile Lys Asn Asp Lys Gly Asp Ile			
385	390	395	400
Thr Thr Asp Pro Thr Glu Ile Gln Thr Thr Ile Arg Glu Tyr Tyr Lys			
405	410	415	
His Leu Tyr Ala Asn Lys Leu Glu Asn Leu Glu Glu Met Asp Thr Phe			
420	425	430	

Leu Asp Thr Tyr Thr Leu Pro Arg Leu Asn Gln Glu Glu Val Glu Ser
 435 440 445

 Leu Asn Arg Pro Ile Thr Gly Ser Glu Ile Val Ala Ile Ile Asn Ser
 450 455 460
 Leu Pro Thr Lys Lys Ser Pro Gly Pro Asp Gly Phe Thr Asp Glu Phe
 465 470 475 480
 Tyr Gln Arg Tyr Lys Glu Glu Leu Val Pro Phe Leu Leu Lys Leu Phe
 485 490 495
 Gln Ser Ile Glu Lys Glu Gly Ile Leu Pro Asn Ser Phe Tyr Glu Ala
 500 505 510

 Ser Ile Ile Leu Ile Pro Lys Pro Gly Arg Asp Thr Thr Lys Lys Glu
 515 520 525
 Asn Phe Arg Pro Ile Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Lys Ile Leu Asn
 530 535 540
 Lys Ile Leu Ala Asn Arg Ile Gln Gln His Ile Lys Lys Leu Ile His
 545 550 555 560
 His Asp Gln Val Gly Phe Ile Pro Gly Met Gln Gly Trp Phe Asn Ile
 565 570 575

 Arg Lys Ser Ile Asn Val Ile Gln His Ile Asn Arg Ala Lys Asp Lys
 580 585 590
 Asn His Met Ile Ile Ser Ile Asp Ala Glu Lys Ala Phe Asp Lys Ile
 595 600 605
 Gln Gln Pro Phe Met Leu Lys Thr Leu Asn Lys Leu Gly Ile Asp Gly
 610 615 620
 Thr Tyr Phe Lys Ile Ile Arg Ala Ile Tyr Asp Lys Pro Thr Ala Asn
 625 630 635 640

 Ile Ile Leu Asn Gly Gln Lys Leu Glu Ala Phe Pro Leu Lys Thr Gly
 645 650 655
 Thr Arg Gln Gly Cys Pro Leu Ser Pro Leu Leu Phe Asn Ile Val Leu
 660 665 670
 Glu Val Leu Ala Arg Ala Ile Arg Gln Glu Lys Glu Ile Lys Gly Ile

Asp Ser Leu Phe Asn Lys Trp Cys Trp Glu Asn Trp Leu Ala Val Cys
 930 935 940
 Arg Lys Leu Lys Leu Asp Pro Phe Leu Thr Pro Tyr Thr Lys Ile Asn
 945 950 955 960

 Ser Arg Trp Ile Lys Asp Leu Asn Val Lys Pro Lys Thr Ile Lys Thr
 965 970 975
 Leu Glu Glu Asn Leu Gly Ile Thr Ile Gln Asp Ile Gly Val Gly Lys
 980 985 990
 Asp Phe Met Ser Lys Thr Pro Lys Ala Met Ala Thr Lys Asp Lys Ile
 995 1000 1005
 Asp Lys Trp Asp Leu Ile Lys Leu Lys Ser Phe Cys Thr Ala Lys
 1010 1015 1020

 Glu Thr Thr Ile Arg Val Asn Arg Gln Pro Thr Thr Trp Glu Lys
 1025 1030 1035
 Ile Phe Ala Thr Tyr Ser Ser Asp Lys Gly Leu Ile Ser Arg Ile
 1040 1045 1050
 Tyr Asn Glu Leu Lys Gln Ile Tyr Lys Lys Lys Thr Asn Asn Pro
 1055 1060 1065
 Ile Lys Lys Trp Ala Lys Asp Met Asn Arg His Phe Ser Lys Glu
 1070 1075 1080

 Asp Ile Tyr Ala Ala Lys Lys His Met Lys Lys Cys Ser Ser Ser
 1085 1090 1095
 Leu Ala Ile Arg Glu Met Gln Ile Lys Thr Thr Met Arg Tyr His
 1100 1105 1110
 Leu Thr Pro Val Arg Met Ala Ile Ile Lys Lys Ser Gly Asn Asn
 1115 1120 1125
 Arg Cys Trp Arg Gly Cys Gly Glu Ile Gly Thr Leu Leu His Cys
 1130 1135 1140

 Trp Trp Asp Cys Lys Leu Val Gln Pro Leu Trp Lys Ser Val Trp
 1145 1150 1155
 Arg Phe Leu Arg Asp Leu Glu Leu Glu Ile Pro Phe Asp Pro Ala

1160 1165 1170
 Ile Pro Leu Leu Gly Ile Tyr Pro Lys Asp Tyr Lys Ser Cys Cys

1175 1180 1185
 Tyr Lys Asp Thr Cys Thr Arg Met Phe Ile Ala Ala Leu Phe Thr

1190 1195 1200

Ile Ala Lys Thr Trp Asn Gln Pro Lys Cys Pro Thr Met Ile Asp
 1205 1210 1215

Trp Ile Lys Lys Met Trp His Ile Tyr Thr Met Glu Tyr Tyr Ala
 1220 1225 1230

Ala Ile Lys Asn Asp Glu Phe Ile Ser Phe Val Gly Thr Trp Met
 1235 1240 1245

Lys Leu Glu Thr Ile Ile Leu Ser Lys Leu Ser Gln Glu Gln Lys
 1250 1255 1260

Thr Lys His Arg Ile Phe Ser Leu Ile Gly Gly Asn
 1265 1270 1275

<210> 30

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Gly Lys Lys Gln Asn Arg Lys Thr Gly Asn Ser Lys Thr Gln Ser

1 5 10 15

Ala Ser Pro Pro Pro Lys Glu Arg Ser Ser Ser Pro Ala Thr Glu Gln

20 25 30

Ser Trp Met Glu Asn Asp Phe Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Phe Arg

35 40 45

Arg Ser Asn Tyr Ser Glu Leu Arg Glu Asp Ile Gln Thr Lys Gly Lys

50 55 60

Glu Val Glu Asn Phe Glu Lys Asn Leu Glu Glu Cys Ile Thr Arg Ile

65 70 75 80

Ser Asn Thr Glu Lys Cys Leu Lys Glu Leu Met Glu Leu Lys Thr Lys

85 90 95

Ala Arg Glu Leu Arg Glu Glu Cys Arg Ser Leu Arg Ser Arg Cys Asp
 100 105 110

Gln Leu Glu Glu Arg Val Ser Ala Met Glu Asp Glu Met Asn Glu Met
 115 120 125

Lys Arg Glu Gly Lys Phe Arg Glu Lys Arg Ile Lys Arg Asn Glu Gln
 130 135 140

Ser Leu Gln Glu Ile Trp Asp Tyr Val Lys Arg Pro Asn Leu Arg Leu
 145 150 155 160

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

Thr Leu Gln Asp Ile Ile Gln Glu Asn Phe Pro Asn Leu Ala Arg Gln
 180 185 190

Ala Asn Val Gln Ile Gln Glu Ile Gln Arg Thr Pro Gln Arg Tyr Ser
 195 200 205

Ser Arg Arg Ala Thr Pro Arg His Ile Ile Val Arg Phe Thr Lys Val
 210 215 220

Glu Met Lys Glu Lys Met Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Arg Val
 225 230 235 240

Asn Leu Lys Gly Lys Pro Ile Arg Leu Thr Ala Asp Leu Ser Ala Glu
 245 250 255

Thr Leu Gln Ala Arg Arg Glu Trp Gly Pro Ile Phe Ser Ile Leu Lys
 260 265 270

Glu Lys Asn Phe Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Pro Ala Lys Leu Ser Phe
 275 280 285

Ile Ser Glu Gly Glu Ile Lys Tyr Phe Ile Asp Lys Gln Met Leu Arg
 290 295 300

Asp Phe Val Thr Thr Arg Pro Ala Leu Lys Glu Leu Leu Lys Glu Ala
 305 310 315 320

Leu Asn Met Glu Arg Asn Asn Arg Tyr Gln Pro Leu Gln Asn His Ala
 325 330 335

Lys Met

<210> 31

<211> 1275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Met Thr Gly Ser Asn Ser His Ile Thr Ile Leu Thr Leu Asn Ile Asn

1 5 10 15

Gly Leu Asn Ser Ala Ile Lys Arg His Arg Leu Ala Ser Trp Ile Lys

20 25 30

Ser Gln Asp Pro Ser Val Cys Cys Ile Gln Glu Thr His Leu Thr Cys

35 40 45

Arg Asp Thr His Arg Leu Lys Ile Lys Gly Trp Arg Lys Ile Tyr Gln

50 55 60

Ala Asn Gly Lys Gln Lys Lys Ala Gly Val Ala Ile Leu Val Ser Asp

65 70 75 80

Lys Thr Asp Phe Lys Pro Thr Lys Ile Lys Arg Asp Lys Glu Gly His

85 90 95

Tyr Ile Met Val Lys Gly Ser Ile Gln Gln Glu Glu Leu Thr Ile Leu

100 105 110

Asn Ile Tyr Ala Pro Asn Thr Gly Ala Pro Arg Phe Ile Lys Gln Val

115 120 125

Leu Ser Asp Leu Gln Arg Asp Leu Asp Ser His Thr Leu Ile Met Gly

130 135 140

Asp Phe Asn Thr Pro Leu Ser Thr Leu Asp Arg Ser Thr Arg Gln Lys

145 150 155 160

Val Asn Lys Asp Thr Gln Glu Leu Asn Ser Ala Leu His Gln Ala Asp

165 170 175

Leu Ile Asp Ile Tyr Arg Thr Leu His Pro Lys Ser Thr Glu Tyr Thr

180 185 190

Phe Phe Ser Ala Pro His His Thr Tyr Ser Lys Ile Asp His Ile Leu

195 200 205

Gly Ser Lys Ala Leu Leu Ser Lys Cys Lys Arg Thr Gln Ile Ile Thr
 210 215 220
 Asn Tyr Leu Ser Asp His Ser Ala Ile Lys Leu Glu Leu Arg Ile Lys
 225 230 235 240
 Asn Leu Thr Gln Ser Arg Ser Thr Thr Trp Lys Leu Asn Asn Leu Leu
 245 250 255
 Leu Asn Asp Tyr Trp Val His Asn Glu Met Lys Ala Asp Ile Lys Met
 260 265 270
 Phe Phe Glu Thr Asn Glu Asn Lys Asp Thr Thr Tyr Gln Asn Leu Trp
 275 280 285
 Asp Ala Phe Lys Ala Val Cys Arg Gly Lys Phe Ile Ala Leu Asn Ala
 290 295 300
 Tyr Lys Arg Lys Gln Glu Arg Ser Lys Ile Asp Thr Leu Thr Ser Gln
 305 310 315 320
 Leu Lys Glu Leu Glu Lys Gln Glu Gln Thr His Ser Lys Ala Ser Arg
 325 330 335
 Arg Gln Glu Ile Thr Lys Ile Arg Ala Glu Leu Lys Glu Ile Glu Thr
 340 345 350
 Gln Lys Thr Leu Gln Lys Ile Asn Glu Ser Arg Ser Trp Phe Phe Glu
 355 360 365
 Arg Ile Asn Lys Ile Asp Arg Pro Leu Ala Arg Leu Ile Lys Lys Lys
 370 375 380
 Arg Glu Lys Asn Gln Ile Asp Thr Ile Lys Asn Asp Lys Gly Asp Ile
 385 390 395 400
 Thr Thr Asp Pro Thr Glu Ile Gln Thr Thr Ile Arg Glu Tyr Tyr Lys
 405 410 415
 His Leu Tyr Ala Asn Lys Leu Glu Asn Leu Glu Glu Met Asp Thr Phe
 420 425 430
 Leu Asp Thr Tyr Thr Leu Pro Arg Leu Asn Gln Glu Glu Val Glu Ser
 435 440 445
 Leu Asn Arg Arg Ile Thr Gly Ser Glu Ile Val Ala Ile Ile Asn Ser

450 455 460
 Leu Pro Thr Lys Lys Ser Pro Gly Pro Asp Gly Phe Thr Ala Glu Phe

 465 470 475 480
 Tyr Gln Arg Tyr Met Glu Glu Leu Val Pro Phe Leu Leu Lys Leu Phe
 485 490 495
 Gln Ser Ile Glu Lys Glu Gly Ile Leu Pro Asn Ser Phe Tyr Glu Ala
 500 505 510
 Ser Ile Ile Leu Ile Pro Lys Pro Gly Arg Asp Thr Thr Lys Lys Glu
 515 520 525
 Asn Phe Arg Pro Ile Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Lys Ile Leu Asn

 530 535 540
 Lys Ile Leu Ala Asn Arg Ile Gln Gln His Ile Lys Lys Leu Ile His
 545 550 555 560
 His Asp Gln Val Gly Phe Ile Pro Gly Met Gln Gly Trp Phe Asn Ile
 565 570 575
 Arg Lys Ser Ile Asn Val Ile Gln His Ile Asn Arg Thr Lys Asp Lys
 580 585 590
 Asn His Met Ile Ile Ser Ile Asp Ala Glu Lys Ala Phe Asp Lys Ile

 595 600 605
 Gln Gln Pro Phe Met Leu Lys Thr Leu Asn Lys Leu Gly Ile Asp Gly
 610 615 620
 Thr Tyr Phe Lys Ile Ile Arg Ala Ile Tyr Asp Lys Pro Thr Ala Asn
 625 630 635 640
 Ile Ile Leu Asn Gly Gln Lys Leu Glu Ala Phe Pro Leu Lys Thr Gly
 645 650 655
 Thr Arg Gln Gly Cys Pro Leu Ser Pro Leu Leu Phe Asn Ile Val Leu

 660 665 670
 Glu Val Leu Ala Arg Ala Ile Arg Gln Glu Lys Glu Ile Lys Gly Ile
 675 680 685
 Gln Leu Gly Lys Glu Glu Val Lys Leu Ser Leu Phe Ser Asp Asp Met
 690 695 700

Ile Val Tyr Leu Glu Asn Pro Ile Val Ser Ala Gln Asn Leu Leu Lys
 705 710 715 720
 Leu Ile Ser Asn Phe Ser Lys Val Ser Gly Tyr Lys Ile Asn Val Gln

 725 730 735
 Lys Ser Gln Ala Phe Leu Tyr Thr Asn Asn Arg Gln Thr Glu Ser Gln
 740 745 750
 Ile Met Gly Glu Leu Pro Phe Thr Ile Ala Ser Lys Arg Ile Lys Tyr
 755 760 765
 Leu Gly Ile Gln Leu Thr Arg Asp Val Lys Asp Leu Phe Lys Glu Asn
 770 775 780
 Tyr Lys Pro Leu Leu Lys Glu Ile Lys Glu Glu Thr Asn Lys Trp Lys

 785 790 795 800
 Asn Ile Pro Cys Ser Trp Val Gly Arg Ile Asn Ile Val Lys Met Ala
 805 810 815
 Ile Leu Pro Lys Val Ile Tyr Arg Phe Asn Ala Ile Pro Ile Lys Leu
 820 825 830
 Pro Met Thr Phe Phe Thr Glu Leu Glu Lys Thr Thr Leu Lys Phe Ile
 835 840 845
 Trp Asn Gln Lys Arg Ala Arg Ile Ala Lys Ser Ile Leu Ser Gln Lys

 850 855 860
 Asn Lys Ala Gly Gly Ile Thr Leu Pro Asp Phe Lys Leu Tyr Tyr Lys
 865 870 875 880
 Ala Thr Val Thr Lys Thr Ala Cys Tyr Trp Tyr Gln Asn Arg Asp Ile
 885 890 895
 Asp Gln Trp Asn Arg Thr Glu Pro Ser Glu Ile Thr Pro His Ile Tyr
 900 905 910
 Asn Tyr Leu Ile Phe Asp Lys Pro Glu Lys Asn Lys Gln Trp Gly Lys

 915 920 925
 Asp Ser Leu Phe Asn Lys Trp Cys Trp Glu Asn Trp Leu Ala Ile Cys
 930 935 940
 Arg Lys Leu Lys Leu Asp Pro Phe Leu Thr Pro Tyr Thr Lys Ile Asn

945 950 955 960
 Ser Arg Trp Ile Lys Asp Leu Asn Val Lys Pro Lys Thr Ile Lys Thr
 965 970 975
 Leu Glu Glu Asn Leu Gly Ile Thr Ile Gln Asp Ile Gly Val Gly Lys

 980 985 990
 Asp Phe Met Ser Lys Thr Pro Lys Ala Met Ala Thr Lys Asp Lys Ile
 995 1000 1005
 Asp Lys Trp Asp Leu Ile Lys Leu Lys Ser Phe Cys Thr Ala Lys
 1010 1015 1020
 Glu Thr Thr Ile Arg Val Asn Arg Gln Pro Thr Thr Trp Glu Lys
 1025 1030 1035
 Ile Phe Ala Thr Tyr Ser Ser Asp Lys Gly Leu Ile Ser Arg Ile

 1040 1045 1050
 Tyr Asn Glu Leu Lys Gln Ile Tyr Lys Lys Lys Thr Asn Asn Pro
 1055 1060 1065
 Ile Lys Lys Trp Ala Lys Asp Met Asn Arg His Phe Ser Lys Glu
 1070 1075 1080
 Asp Ile Tyr Ala Ala Lys Lys His Met Lys Lys Cys Ser Ser Ser
 1085 1090 1095
 Leu Ala Ile Arg Glu Met Gln Ile Lys Thr Thr Met Arg Tyr His

 1100 1105 1110
 Leu Thr Pro Val Arg Met Ala Ile Ile Lys Lys Ser Gly Asn Asn
 1115 1120 1125
 Arg Cys Trp Arg Gly Cys Gly Glu Ile Gly Thr Leu Leu His Cys
 1130 1135 1140
 Trp Trp Asp Cys Lys Leu Val Gln Pro Leu Trp Lys Ser Val Trp
 1145 1150 1155
 Arg Phe Leu Arg Asp Leu Glu Leu Glu Ile Pro Phe Asp Pro Ala

 1160 1165 1170
 Ile Pro Leu Leu Gly Ile Tyr Pro Asn Glu Tyr Lys Ser Cys Cys
 1175 1180 1185

Tyr Lys Asp Thr Cys Thr Arg Met Phe Ile Ala Ala Leu Phe Thr
 1190 1195 1200
 Ile Val Lys Thr Trp Asn Gln Pro Lys Cys Pro Thr Met Ile Asp
 1205 1210 1215
 Trp Ile Lys Lys Met Trp His Ile Tyr Thr Met Glu Tyr Tyr Ala
 1220 1225 1230
 Ala Ile Lys Asn Asp Glu Phe Ile Ser Phe Val Gly Thr Trp Met
 1235 1240 1245
 Lys Leu Glu Thr Ile Ile Leu Ser Lys Leu Ser Gln Glu Gln Lys
 1250 1255 1260
 Thr Lys His Arg Ile Phe Ser Leu Ile Gly Gly Asn
 1265 1270 1275
 <210> 32
 <211> 338
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 32
 Met Gly Lys Lys Gln Asn Arg Lys Thr Gly Asn Ser Lys Thr Gln Ser
 1 5 10 15
 Ala Ser Pro Pro Pro Lys Glu Arg Ser Ser Ser Pro Ala Thr Glu Gln
 20 25 30
 Ser Trp Met Glu Asn Asp Phe Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Phe Arg
 35 40 45
 Arg Ser Asn Tyr Ser Glu Leu Arg Glu Asp Ile Gln Thr Lys Gly Lys
 50 55 60
 Glu Val Glu Asn Phe Glu Lys Asn Leu Glu Glu Cys Ile Thr Arg Ile
 65 70 75 80
 Ser Asn Thr Glu Lys Cys Leu Lys Glu Leu Met Glu Leu Lys Thr Lys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Leu Arg Glu Glu Cys Arg Ser Leu Arg Ser Arg Cys Asp
 100 105 110
 Gln Leu Glu Glu Arg Val Ser Ala Met Glu Asp Glu Met Asn Glu Met

115 120 125
 Lys Arg Glu Gly Lys Phe Arg Glu Lys Arg Ile Lys Arg Asn Glu Gln

130 135 140
 Ser Leu Gln Glu Ile Trp Asp Tyr Val Lys Arg Pro Asn Leu Arg Leu
 145 150 155 160

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

Thr Leu Gln Asp Ile Ile Gln Glu Asn Phe Pro Asn Leu Ala Arg Gln
 180 185 190

Ala Asn Val Gln Ile Gln Glu Ile Gln Arg Thr Pro Gln Arg Tyr Ser

195 200 205
 Ser Arg Arg Ala Thr Pro Arg His Ile Ile Val Arg Phe Thr Lys Val

210 215 220
 Glu Met Lys Glu Lys Met Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Arg Val

225 230 235 240
 Thr Leu Lys Gly Lys Pro Ile Arg Leu Thr Ala Asp Leu Ser Ala Glu

245 250 255
 Thr Leu Gln Ala Arg Arg Glu Trp Gly Pro Ile Phe Asn Ile Leu Lys

260 265 270
 Glu Lys Asn Phe Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Pro Ala Lys Leu Ser Phe

275 280 285
 Ile Ser Glu Gly Glu Ile Lys Ser Phe Thr Asp Arg Gln Met Leu Arg

290 295 300
 Asp Phe Val Thr Thr Arg Pro Ala Leu Lys Glu Leu Leu Lys Glu Ala

305 310 315 320
 Leu Asn Met Glu Arg Asn Asn Arg Tyr Gln Pro Leu Gln Asn His Ala

325 330 335
 Lys Met

<210> 33

<211> 1275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Met Thr Gly Ser Asn Ser His Ile Thr Ile Leu Thr Leu Asn Val Asn
1 5 10 15

Gly Leu Asn Ser Pro Ile Lys Arg His Arg Leu Ala Ser Trp Ile Lys
 20 25 30

Ser Gln Asp Pro Ser Val Cys Cys Ile Gln Glu Thr His Leu Thr Cys
 35 40 45

Arg Asp Thr His Arg Leu Lys Ile Lys Gly Trp Arg Lys Ile Tyr Gln
 50 55 60

Ala Asn Gly Lys Gln Lys Lys Ala Gly Val Ala Ile Leu Val Ser Asp
65 70 75 80

Lys Thr Asp Phe Lys Pro Thr Lys Ile Lys Arg Asp Lys Glu Gly His
 85 90 95

Tyr Ile Met Val Lys Gly Ser Ile Gln Gln Glu Glu Leu Thr Ile Leu
 100 105 110

Asn Ile Tyr Ala Pro Asn Thr Gly Ala Pro Arg Phe Ile Lys Gln Val
 115 120 125

Leu Ser Asp Leu Gln Arg Asp Leu Asp Ser His Thr Leu Ile Met Gly
 130 135 140

Asp Phe Asn Thr Pro Leu Ser Ile Leu Asp Arg Ser Thr Arg Gln Lys
145 150 155 160

Val Asn Lys Asp Thr Gln Glu Leu Asn Ser Ala Leu His Gln Thr Asp
 165 170 175

Leu Ile Asp Ile Tyr Arg Thr Leu His Pro Lys Ser Thr Glu Tyr Thr
 180 185 190

Phe Phe Ser Ala Pro His His Thr Tyr Ser Lys Ile Asp His Ile Val
 195 200 205

Gly Ser Lys Ala Leu Leu Ser Lys Cys Lys Arg Thr Glu Ile Ile Thr
 210 215 220

Asn Tyr Leu Ser Asp His Ser Ala Ile Lys Leu Glu Leu Arg Ile Lys

Tyr Gln Arg Tyr Lys Glu Glu Leu Val Pro Phe Leu Leu Lys Leu Phe
 485 490 495

Gln Ser Ile Glu Lys Glu Gly Ile Leu Pro Asn Ser Phe Tyr Glu Ala
 500 505 510

Ser Ile Ile Leu Ile Pro Lys Pro Gly Arg Asp Thr Thr Lys Lys Glu
 515 520 525

Asn Phe Arg Pro Ile Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Lys Ile Leu Asn
 530 535 540

Lys Ile Leu Ala Asn Arg Ile Gln Gln His Ile Lys Lys Leu Ile His
 545 550 555 560

His Asp Gln Val Gly Phe Ile Pro Gly Met Gln Gly Trp Phe Asn Ile
 565 570 575

Arg Lys Ser Ile Asn Val Ile Gln His Ile Asn Arg Ala Lys Asp Lys
 580 585 590

Asn His Val Ile Ile Ser Ile Asp Ala Glu Lys Ala Phe Asp Lys Ile
 595 600 605

Gln Gln Pro Phe Met Leu Lys Thr Leu Asn Lys Leu Gly Ile Asp Gly
 610 615 620

Met Tyr Leu Lys Ile Ile Arg Ala Ile Tyr Asp Lys Pro Thr Ala Asn
 625 630 635 640

Ile Ile Leu Asn Gly Gln Lys Leu Glu Ala Phe Pro Leu Lys Thr Gly
 645 650 655

Thr Arg Gln Gly Cys Pro Leu Ser Pro Leu Leu Phe Asn Ile Val Leu
 660 665 670

Glu Val Leu Ala Arg Ala Ile Arg Gln Glu Lys Glu Ile Lys Gly Ile
 675 680 685

Gln Leu Gly Lys Glu Glu Val Lys Leu Ser Leu Phe Ala Asp Asp Met
 690 695 700

Ile Val Tyr Leu Glu Asn Pro Ile Val Ser Ala Gln Asn Leu Leu Lys
 705 710 715 720

Leu Ile Ser Asn Phe Ser Lys Val Ser Gly Tyr Lys Ile Asn Val Gln

	725		730		735
Lys Ser Gln Ala Phe Leu Tyr Asn Asn Asn Arg Gln Thr Glu Ser Gln					
	740		745		750
Ile Met Gly Glu Leu Pro Phe Thr Ile Ala Ser Lys Arg Ile Lys Tyr					
	755		760		765
Leu Gly Ile Gln Leu Thr Arg Asp Val Lys Asp Leu Phe Lys Glu Asn					
	770		775		780
Tyr Lys Pro Leu Leu Lys Glu Ile Lys Glu Asp Thr Asn Lys Trp Lys					
785		790		795	800
Asn Ile Pro Cys Ser Trp Val Gly Arg Ile Asn Ile Val Lys Met Ala					
	805		810		815
Ile Leu Pro Lys Val Ile Tyr Arg Phe Asn Ala Ile Pro Ile Lys Leu					
	820		825		830
Pro Met Thr Phe Phe Thr Glu Leu Glu Lys Thr Thr Leu Lys Phe Ile					
	835		840		845
Trp Asn Gln Lys Arg Ala Arg Ile Ala Lys Ser Ile Leu Ser Gln Lys					
	850		855		860
Asn Lys Ala Gly Gly Ile Thr Leu Pro Asp Phe Lys Leu Tyr Tyr Lys					
865		870		875	880
Ala Thr Val Thr Lys Thr Ala Trp Tyr Trp Tyr Gln Asn Arg Asp Ile					
	885		890		895
Asp Gln Trp Asn Arg Thr Glu Pro Ser Glu Ile Met Pro His Ile Tyr					
	900		905		910
Asn Tyr Leu Ile Phe Asp Lys Pro Glu Lys Asn Lys Gln Trp Gly Lys					
	915		920		925
Asp Ser Leu Leu Asn Lys Trp Cys Trp Glu Asn Trp Leu Ala Ile Cys					
	930		935		940
Arg Lys Leu Lys Leu Asp Pro Phe Leu Thr Pro Tyr Thr Lys Ile Asn					
945		950		955	960
Ser Arg Trp Ile Lys Asp Leu Asn Val Lys Pro Lys Thr Ile Lys Thr					
	965		970		975

Leu Glu Glu Asn Leu Gly Ile Thr Ile Gln Asp Ile Gly Val Gly Lys
 980 985 990
 Asp Phe Met Ser Lys Thr Pro Lys Ala Met Ala Thr Lys Asp Lys Ile
 995 1000 1005

 Asp Lys Trp Asp Leu Ile Lys Leu Lys Ser Phe Cys Thr Ala Lys
 1010 1015 1020
 Glu Thr Thr Ile Arg Val Asn Arg Gln Pro Thr Thr Trp Glu Lys
 1025 1030 1035
 Ile Phe Ala Thr Tyr Ser Ser Asp Lys Gly Leu Ile Ser Arg Ile
 1040 1045 1050
 Tyr Asn Glu Leu Lys Gln Ile Tyr Lys Lys Lys Thr Asn Asn Pro
 1055 1060 1065

 Ile Lys Lys Trp Ala Lys Asp Met Asn Arg His Phe Ser Lys Glu
 1070 1075 1080
 Asp Ile Tyr Ala Ala Lys Lys His Met Lys Lys Cys Ser Ser Ser
 1085 1090 1095
 Leu Ala Ile Arg Glu Met Gln Ile Lys Thr Thr Met Arg Tyr His
 1100 1105 1110
 Leu Thr Pro Val Arg Met Ala Ile Ile Lys Lys Ser Gly Asn Asn
 1115 1120 1125

 Arg Cys Trp Arg Gly Cys Gly Glu Ile Gly Thr Leu Val His Cys
 1130 1135 1140
 Trp Trp Asp Cys Lys Leu Val Gln Pro Leu Trp Lys Ser Val Trp
 1145 1150 1155
 Arg Phe Leu Arg Asp Leu Glu Leu Glu Ile Pro Phe Asp Pro Ala
 1160 1165 1170
 Ile Pro Leu Leu Gly Ile Tyr Pro Lys Asp Tyr Lys Ser Cys Cys
 1175 1180 1185

 Tyr Lys Asp Thr Cys Thr Arg Met Phe Ile Ala Ala Leu Phe Thr
 1190 1195 1200
 Ile Ala Lys Thr Trp Asn Gln Pro Asn Cys Pro Thr Met Ile Asp

1205 1210 1215
 Trp Ile Lys Lys Met Trp His Ile Tyr Thr Met Glu Tyr Tyr Ala

1220 1225 1230
 Ala Ile Lys Asn Asp Glu Phe Ile Ser Phe Val Gly Thr Trp Met
 1235 1240 1245

Lys Leu Glu Thr Ile Ile Leu Ser Lys Leu Ser Gln Glu Gln Lys
 1250 1255 1260
 Thr Lys His Arg Ile Phe Ser Leu Ile Gly Gly Asn
 1265 1270 1275

<210> 34

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Gly Lys Lys Gln Asn Arg Lys Thr Gly Asn Ser Lys Thr Gln Ser
 1 5 10 15
 Ala Ser Pro Pro Pro Lys Glu Arg Ser Ser Ser Pro Ala Thr Glu Gln
 20 25 30

Ser Trp Met Glu Asn Asp Phe Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Phe Arg
 35 40 45

Arg Ser Asn Tyr Ser Glu Leu Arg Glu Asp Ile Gln Thr Lys Gly Lys
 50 55 60

Glu Val Glu Asn Phe Glu Lys Asn Leu Glu Glu Cys Ile Thr Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Asn Thr Glu Lys Cys Leu Lys Glu Leu Met Glu Leu Lys Thr Lys
 85 90 95

Ala Arg Glu Leu Arg Glu Glu Cys Arg Ser Leu Arg Ser Arg Cys Asp
 100 105 110

Gln Leu Glu Glu Arg Val Ser Ala Met Glu Asp Glu Met Asn Glu Met
 115 120 125

Lys Arg Glu Gly Lys Phe Arg Glu Lys Arg Ile Lys Arg Asn Glu Gln
 130 135 140

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

245 250 255
 Leu Asn Asp Tyr Trp Val His Asn Glu Met Lys Ala Glu Ile Lys Met

260 265 270
 Phe Phe Glu Thr Asn Lys Asn Lys Asp Thr Thr Tyr Gln Asn Leu Trp

275 280 285
 Asp Thr Phe Lys Ala Val Cys Arg Gly Lys Phe Thr Ala Leu Asn Ala

290 295 300
 Tyr Lys Arg Lys Gln Glu Arg Ser Lys Ile Asp Thr Leu Thr Ser Gln

305 310 315 320
 Leu Lys Glu Leu Glu Lys Gln Glu Gln Thr His Ser Lys Ala Ser Arg

325 330 335
 Arg Gln Glu Ile Thr Lys Ile Arg Ala Glu Leu Lys Glu Ile Glu Thr

340 345 350
 Gln Lys Thr Leu Gln Lys Ile Asn Glu Ser Arg Ser Trp Phe Phe Glu

355 360 365
 Arg Ile Asn Lys Ile Asp Arg Pro Leu Ala Arg Leu Ile Lys Lys Lys

370 375 380
 Arg Glu Lys Asn Gln Ile Asp Thr Ile Lys Asn Asp Lys Gly Asp Ile

385 390 395 400
 Thr Thr Asp Pro Thr Glu Ile Gln Thr Thr Ile Arg Glu Tyr Tyr Lys

405 410 415
 His Leu Tyr Ala Asn Lys Leu Glu Asn Leu Glu Glu Met Asp Lys Phe

420 425 430
 Leu His Thr Tyr Thr Leu Pro Arg Val Asn Gln Glu Glu Val Glu Ser

435 440 445
 Leu Asn Arg Pro Ile Thr Gly Ser Glu Ile Val Ala Ile Ile Asn Ser

450 455 460
 Leu Pro Thr Lys Lys Ser Pro Gly Pro Asp Gly Phe Thr Asp Glu Phe

465 470 475 480
 Tyr Gln Arg Tyr Lys Glu Glu Leu Val Pro Phe Leu Leu Lys Leu Phe

485 490 495

Gln Ser Ile Glu Lys Glu Gly Ile Leu Pro Asn Ser Phe Tyr Glu Ala
 500 505 510

Ser Ile Ile Leu Ile Pro Lys Pro Gly Arg Asp Thr Thr Lys Lys Glu
 515 520 525

Asn Phe Arg Pro Ile Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Lys Ile Leu Asn
 530 535 540

Lys Ile Leu Ala Asn Gln Ile Gln Gln His Ile Lys Lys Leu Ile His
 545 550 555 560

His Asp Gln Val Gly Phe Ile Pro Gly Met Gln Gly Trp Phe Asn Met
 565 570 575

Cys Lys Ser Ile Asn Val Ile Gln His Ile Asn Arg Ala Lys Asp Lys
 580 585 590

Asn His Met Ile Ile Ser Ile Asp Ala Glu Lys Ala Leu Asp Lys Ile
 595 600 605

Gln Gln Pro Phe Val Leu Lys Thr Leu Asn Lys Leu Gly Ile Asp Gly
 610 615 620

Thr Tyr Phe Lys Ile Met Arg Ala Ile Tyr Asp Lys Pro Thr Ala Asn
 625 630 635 640

Ile Ile Leu Asn Gly Gln Lys Leu Glu Ala Phe Pro Leu Lys Thr Gly
 645 650 655

Thr Arg Gln Gly Cys Pro Leu Ser Pro Leu Leu Phe Asn Ile Val Leu
 660 665 670

Glu Val Leu Ala Arg Ala Ile Arg Gln Glu Lys Glu Ile Lys Gly Ile
 675 680 685

Gln Leu Gly Lys Glu Glu Val Lys Leu Ser Leu Phe Ala Asp Asp Met
 690 695 700

Ile Val Tyr Leu Glu Asn Pro Ile Val Ser Ala Gln Asn Leu Leu Lys
 705 710 715 720

Leu Ile Ser Asn Phe Ser Lys Val Ser Gly Tyr Lys Ile Asn Val Gln
 725 730 735

Lys Ser Gln Ala Phe Leu Tyr Thr Asn Asn Arg Gln Thr Glu Ser Gln

Asp Phe Met Ser Lys Thr Pro Lys Ala Met Ala Thr Lys Ala Lys Ile
 995 1000 1005
 Asp Lys Trp Asp Leu Ile Lys Leu Lys Ser Phe Cys Thr Ala Lys
 1010 1015 1020
 Glu Thr Thr Ile Arg Val Asn Arg Gln Pro Thr Thr Trp Glu Lys
 1025 1030 1035
 Ile Phe Ala Thr Tyr Ser Ser Asp Lys Gly Leu Ile Ser Arg Ile
 1040 1045 1050
 Tyr Asn Glu Leu Lys Gln Ile Tyr Lys Lys Lys Thr Asn Asn Pro
 1055 1060 1065
 Ile Lys Lys Trp Ala Lys Asp Met Asn Arg His Phe Ser Lys Glu
 1070 1075 1080
 Asp Ile Tyr Ala Ala Lys Lys His Met Lys Lys Cys Ser Ser Ser
 1085 1090 1095
 Leu Ala Ile Arg Glu Met Gln Ile Lys Thr Thr Met Arg Tyr His
 1100 1105 1110
 His Thr Pro Val Arg Met Ala Ile Ile Lys Lys Ser Gly Asn Asn
 1115 1120 1125
 Arg Cys Trp Arg Arg Cys Gly Glu Ile Gly Thr Leu Leu His Cys
 1130 1135 1140
 Trp Trp Asp Cys Lys Leu Val Gln Pro Leu Trp Lys Ser Val Trp
 1145 1150 1155
 Arg Phe Leu Arg Asp Leu Glu Leu Glu Ile Pro Phe Asp Pro Ala
 1160 1165 1170
 Ile Pro Leu Leu Gly Ile Tyr Pro Lys Asp Tyr Lys Ser Cys Cys
 1175 1180 1185
 Tyr Lys Asp Thr Cys Thr Arg Met Phe Ile Ala Ala Leu Phe Thr
 1190 1195 1200
 Ile Ala Lys Thr Trp Lys Gln Pro Lys Cys Pro Thr Met Ile Asp
 1205 1210 1215
 Trp Ile Lys Lys Met Trp His Ile Tyr Thr Met Glu Tyr Tyr Ala

1220 1225 1230
 Ala Ile Lys Asn Asp Glu Phe Ile Ser Phe Val Gly Thr Trp Met
 1235 1240 1245
 Lys Leu Glu Thr Ile Ile Leu Ser Lys Leu Ser Gln Glu Gln Lys
 1250 1255 1260
 Thr Lys His Arg Ile Phe Ser Leu Ile Gly Gly Asn

 1265 1270 1275
 <210> 36
 <211> 337
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 36
 Met Gly Lys Lys Gln Asn Arg Lys Thr Gly Asn Ser Lys Thr Gln Ser
 1 5 10 15
 Thr Ser Pro Pro Pro Lys Glu Arg Ser Ser Ser Pro Ala Thr Glu Gln
 20 25 30
 Ser Trp Met Glu Asn Asp Phe Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Phe Arg
 35 40 45

 Arg Ser Asn Tyr Ser Glu Leu Arg Glu Asp Ile Gln Thr Lys Gly Lys
 50 55 60
 Glu Val Glu Asn Phe Glu Lys Asn Leu Glu Glu Cys Ile Thr Arg Ile
 65 70 75 80
 Ser Ser Thr Glu Lys Cys Leu Lys Glu Leu Met Glu Leu Lys Thr Lys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Leu Arg Glu Glu Cys Arg Ser Leu Arg Ser Arg Cys Asp
 100 105 110

 Gln Leu Glu Glu Arg Val Ser Ala Met Glu Asp Glu Met Asn Glu Met
 115 120 125
 Lys Arg Glu Gly Lys Phe Arg Glu Lys Arg Ile Lys Arg Asn Glu Gln
 130 135 140
 Ser Leu Gln Glu Ile Trp Asp Tyr Val Lys Arg Pro Asn Leu His Leu
 145 150 155 160

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

Thr Leu Gln Asp Ile Ile Gln Asn Phe Pro Asn Leu Ala Arg Gln Ala
 180 185 190

Asn Val Gln Ile Gln Glu Ile Gln Arg Met Pro Gln Arg Tyr Ser Ser
 195 200 205

Arg Arg Ala Thr Pro Arg His Ile Ile Val Arg Phe Thr Lys Val Glu
 210 215 220

Met Lys Glu Lys Met Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Cys Val Thr
 225 230 235 240

Leu Lys Gly Lys Pro Ile Arg Leu Thr Ala Asp Leu Ser Ala Glu Thr
 245 250 255

Leu Gln Ala Arg Arg Glu Trp Gly Pro Ile Phe Asn Ile Leu Lys Glu
 260 265 270

Lys Asn Phe Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Pro Ala Lys Leu Ser Phe Ile
 275 280 285

Ser Glu Gly Glu Ile Lys Tyr Phe Ile Asp Lys Gln Ile Leu Arg Asp
 290 295 300

Phe Val Thr Thr Arg Pro Ala Leu Lys Glu Leu Leu Lys Glu Ala Leu
 305 310 315 320

Asn Met Glu Arg Asn Asn Arg Tyr Gln Pro Leu Gln Asn His Ala Lys
 325 330 335

Met

<210> 37

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Met Gly Lys Lys Gln Asn Arg Lys Thr Gly Asn Ser Lys Thr Gln Ser
 1 5 10 15

Ala Ser Pro Pro Pro Lys Glu Arg Ser Ser Ser Pro Ala Thr Glu Gln
 20 25 30
 Ser Trp Met Glu Asn Asp Phe Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Phe Arg
 35 40 45
 Arg Ser Asn Tyr Ser Glu Leu Arg Glu Asp Ile Gln Thr Lys Gly Lys
 50 55 60
 Glu Val Glu Asn Phe Glu Lys Asn Leu Glu Glu Cys Ile Thr Arg Ile
 65 70 75 80
 Ser Asn Thr Glu Lys Cys Leu Lys Glu Leu Met Glu Leu Lys Thr Lys
 85 90 95
 Thr Arg Glu Leu Arg Glu Glu Cys Arg Ser Leu Arg Ser Arg Cys Asp
 100 105 110
 Gln Leu Glu Glu Arg Val Ser Ala Met Glu Asp Glu Met Asn Glu Met
 115 120 125
 Lys Arg Glu Gly Lys Phe Arg Glu Lys Arg Ile Lys Arg Asn Glu Gln
 130 135 140
 Thr Leu Gln Glu Ile Trp Asp Tyr Val Lys Arg Pro Asn Leu Arg Leu
 145 150 155 160
 Ile Gly Val Pro Glu Ser Asp Val Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu Asn
 165 170 175
 Thr Leu Gln Asp Ile Ile Gln Glu Asn Phe Pro Asn Leu Ala Arg Gln
 180 185 190
 Ala Asn Val Gln Ile Gln Glu Ile Gln Arg Thr Pro Gln Arg Tyr Ser
 195 200 205
 Ser Arg Arg Ala Thr Pro Arg His Ile Ile Val Arg Phe Thr Lys Val
 210 215 220
 Glu Met Lys Glu Lys Met Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Arg Val
 225 230 235 240
 Thr Leu Lys Gly Lys Pro Ile Arg Leu Thr Ala Asp Leu Leu Ala Glu
 245 250 255
 Thr Leu Gln Ala Arg Arg Glu Trp Gly Pro Ile Phe Asn Ile Leu Lys

260 265 270
 Gly Lys Asn Phe Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Pro Ala Lys Leu Ser Phe

275 280 285
 Ile Ser Glu Gly Glu Ile Lys Tyr Phe Ile Asp Lys Gln Met Leu Arg

290 295 300
 Asp Phe Val Thr Thr Arg Pro Ala Leu Lys Glu Leu Leu Lys Glu Ala

305 310 315 320
 Leu Asn Met Glu Arg Asn Asn Arg Tyr Gln Leu Leu Gln Asn His Ala

325 330 335
 Lys Met

<210> 38

<211> 1275

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Met Thr Gly Ser Asn Ser His Ile Thr Ile Val Thr Leu Asn Ile Asn
 1 5 10 15

Gly Leu Asn Ser Ala Ile Lys Arg His Arg Leu Ala Ser Trp Ile Lys
 20 25 30

Ser Gln Asp Pro Ser Val Cys Cys Ile Gln Glu Thr His Leu Thr Cys
 35 40 45

Arg Asp Thr His Arg Leu Lys Ile Lys Gly Trp Arg Lys Ile Tyr Gln
 50 55 60

Ala Asn Gly Lys Gln Lys Lys Ala Gly Val Ala Ile Leu Val Ser Asp
 65 70 75 80

Lys Thr Asp Phe Lys Pro Thr Lys Ile Lys Arg Asp Lys Glu Gly His
 85 90 95

Tyr Ile Met Val Lys Gly Ser Ile Gln Gln Glu Glu Leu Thr Ile Leu
 100 105 110

Asn Ile Tyr Ala Pro Asn Thr Gly Ala Pro Arg Phe Ile Lys Gln Val

Arg Ile Asn Lys Ile Asp Arg Leu Leu Ala Arg Leu Ile Lys Lys Lys
 370 375 380

Arg Glu Lys Asn Gln Ile Asp Thr Ile Lys Asn Asp Lys Gly Asp Ile
 385 390 395 400

Thr Thr Asp Pro Thr Glu Ile Gln Thr Thr Ile Arg Glu Tyr Tyr Lys
 405 410 415

His Leu Tyr Ala Asn Lys Leu Glu Asn Leu Glu Glu Met Asp Thr Phe
 420 425 430

Leu Asp Thr Tyr Thr Leu Pro Arg Leu Asn Gln Glu Glu Val Glu Ser
 435 440 445

Leu Asn Arg Pro Ile Thr Gly Ser Glu Ile Val Ala Ile Ile Asn Ser
 450 455 460

Leu Pro Thr Lys Lys Ser Pro Gly Pro Asp Gly Phe Thr Ala Glu Phe
 465 470 475 480

Tyr Gln Arg Tyr Lys Glu Glu Leu Val Pro Phe Leu Leu Lys Leu Phe
 485 490 495

Gln Ser Ile Glu Lys Glu Gly Ile Leu Pro Asn Ser Phe Tyr Glu Ala
 500 505 510

Ser Ile Ile Leu Ile Pro Lys Pro Gly Arg Asp Thr Thr Lys Lys Glu
 515 520 525

Asn Phe Arg Pro Ile Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Lys Ile Leu Asn
 530 535 540

Lys Ile Leu Ala Asn Arg Ile Gln Gln His Ile Lys Lys Leu Ile His
 545 550 555 560

His Asp Gln Val Gly Phe Ile Pro Gly Met Gln Gly Trp Phe Asn Ile
 565 570 575

His Lys Ser Ile Asn Val Ile Gln His Ile Asn Arg Ala Lys Asp Lys
 580 585 590

Asn His Met Ile Ile Ser Ile Asp Ala Glu Lys Ala Phe Asp Lys Ile
 595 600 605

Gln Gln Pro Phe Met Leu Lys Thr Leu Asn Lys Leu Gly Ile Asp Gly

610 615 620
 Thr Tyr Phe Lys Ile Ile Arg Ala Ile Tyr Asp Lys Pro Thr Ala Asn
 625 630 635 640

 Ile Ile Leu Asn Gly Gln Lys Leu Glu Ala Phe Pro Leu Lys Thr Gly
 645 650 655
 Thr Arg Gln Gly Cys Pro Leu Ser Pro Leu Leu Phe Asn Ile Val Leu
 660 665 670
 Glu Val Leu Ala Arg Ala Ile Arg Gln Glu Lys Glu Ile Lys Gly Ile
 675 680 685
 Gln Leu Gly Lys Glu Glu Val Lys Leu Ser Leu Phe Ala Asp Asp Met
 690 695 700

 Ile Val Tyr Leu Glu Asn Pro Ile Val Ser Ala Gln Asn Leu Leu Lys
 705 710 715 720
 Leu Ile Ser Asn Phe Ser Lys Val Ser Gly Tyr Lys Ile Asn Val Gln
 725 730 735
 Lys Ser Gln Ala Phe Leu Tyr Thr Asn Asn Arg Gln Thr Glu Ser Gln
 740 745 750
 Ile Met Ser Glu Leu Pro Phe Thr Ile Ala Ser Lys Arg Ile Lys Tyr
 755 760 765

 Leu Gly Ile Gln Leu Thr Arg Asp Val Lys Asp Leu Phe Lys Glu Asn
 770 775 780
 Tyr Lys Pro Leu Leu Lys Glu Ile Lys Glu Asp Thr Asn Lys Trp Lys
 785 790 795 800
 Asn Ile Pro Cys Ser Trp Val Gly Arg Ile Asn Ile Val Lys Met Ala
 805 810 815
 Ile Leu Pro Lys Val Ile Tyr Arg Phe Asn Ala Ile Pro Ile Lys Leu
 820 825 830

 Pro Met Thr Phe Phe Thr Glu Leu Glu Lys Thr Thr Leu Lys Phe Ile
 835 840 845
 Trp Asn Gln Lys Arg Ala Arg Ile Ala Lys Ser Ile Leu Ser Gln Lys
 850 855 860

Asn Lys Ala Gly Gly Ile Thr Leu Pro Asp Phe Lys Leu Tyr His Lys
 865 870 875 880

Ala Thr Val Thr Lys Thr Ala Trp Tyr Trp Tyr Gln Asn Arg Asp Ile
 885 890 895

Asp Gln Trp Asn Arg Thr Glu Pro Ser Glu Ile Met Pro His Ile Tyr
 900 905 910

Asn Tyr Leu Ile Phe Asp Lys Pro Glu Lys Asn Lys Gln Trp Gly Lys
 915 920 925

Asp Ser Leu Phe Asn Lys Trp Cys Trp Glu Asn Trp Leu Ala Ile Cys
 930 935 940

Arg Lys Leu Lys Leu Asp Pro Phe Leu Thr Pro Tyr Thr Lys Ile Asn
 945 950 955 960

Ser Arg Trp Ile Lys Asp Leu Asn Val Lys Pro Lys Thr Ile Lys Thr
 965 970 975

Leu Glu Glu Asn Leu Gly Ile Thr Ile Gln Asp Ile Gly Val Gly Lys
 980 985 990

Asp Phe Met Ser Lys Thr Pro Lys Ala Met Ala Thr Lys Ala Lys Ile
 995 1000 1005

Asp Lys Trp Asp Leu Ile Lys Leu Lys Ser Phe Cys Thr Ala Lys
 1010 1015 1020

Glu Thr Thr Ile Arg Val Asn Arg Gln Pro Thr Thr Trp Glu Lys
 1025 1030 1035

Ile Phe Ala Ser Tyr Ser Ser Asp Lys Gly Leu Ile Ser Arg Ile
 1040 1045 1050

Tyr Asn Glu Leu Lys Gln Ile Tyr Lys Lys Lys Thr Asn Asn Pro
 1055 1060 1065

Ile Lys Lys Trp Ala Lys Asp Met Asn Arg His Phe Ser Lys Glu
 1070 1075 1080

Asp Ile Tyr Ala Thr Lys Lys His Met Lys Lys Cys Ser Ser Ser
 1085 1090 1095

Leu Ala Ile Arg Glu Met Gln Ile Lys Thr Thr Met Arg Tyr His

1100 1105 1110
 Leu Thr Pro Val Arg Met Ala Ile Ile Lys Lys Ser Gly Asn Asn

1115 1120 1125
 Arg Cys Trp Arg Gly Cys Gly Glu Ile Gly Thr Leu Leu His Cys
 1130 1135 1140

Trp Trp Asp Cys Lys Leu Val Gln Pro Leu Trp Lys Ser Val Trp
 1145 1150 1155

Arg Phe Leu Arg Asp Leu Glu Leu Glu Ile Pro Phe Asp Pro Ala
 1160 1165 1170

Ile Pro Leu Leu Gly Ile Tyr Pro Asn Glu Tyr Lys Ser Cys Cys
 1175 1180 1185

Tyr Lys Asp Thr Cys Thr Arg Met Phe Ile Ala Ala Leu Phe Thr
 1190 1195 1200

Ile Ala Lys Thr Trp Asn Gln Pro Lys Cys Pro Thr Met Ile Asp
 1205 1210 1215

Trp Ile Lys Lys Met Trp His Ile Tyr Thr Met Glu Tyr Tyr Ala
 1220 1225 1230

Ala Ile Lys Asn Asp Glu Phe Ile Ser Phe Val Gly Thr Trp Met
 1235 1240 1245

Lys Leu Glu Thr Ile Ile Leu Ser Lys Leu Ser Gln Glu Gln Lys
 1250 1255 1260

Thr Lys His Arg Ile Phe Ser Leu Ile Gly Gly Asn
 1265 1270 1275

<210> 39

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Met Gly Lys Lys Gln Asn Arg Lys Thr Gly Asn Ser Lys Thr Gln Ser

1 5 10 15

Ala Ser Pro Pro Pro Lys Glu Arg Ser Ser Ser Pro Ala Thr Glu Gln

20 25 30

Ser Trp Met Glu Asn Asp Phe Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Val Arg
 35 40 45

Arg Ser Asn Tyr Ser Glu Leu Arg Glu Asp Ile Gln Thr Lys Gly Lys
 50 55 60

Glu Val Glu Asn Phe Glu Lys Asn Leu Glu Glu Cys Ile Thr Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Asn Thr Glu Lys Cys Leu Lys Glu Leu Met Glu Leu Lys Thr Lys
 85 90 95

Ala Arg Glu Leu Arg Glu Glu Cys Arg Ser Leu Arg Ser Arg Cys Asp
 100 105 110

Gln Leu Glu Glu Arg Val Ser Ala Met Glu Asp Glu Met Asn Glu Met
 115 120 125

Lys Arg Glu Gly Lys Phe Arg Glu Lys Arg Ile Lys Arg Asn Glu Gln
 130 135 140

Ser Leu Gln Glu Ile Trp Asp Tyr Val Lys Arg Pro Asn Leu Arg Leu
 145 150 155 160

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

Thr Leu Gln Asp Ile Ile Gln Glu Asn Phe Pro Asn Leu Ala Arg Gln
 180 185 190

Ala Asn Val Gln Ile Gln Glu Ile Gln Arg Thr Pro Gln Arg Tyr Ser
 195 200 205

Ser Arg Arg Ala Thr Pro Arg His Ile Ile Val Arg Phe Thr Lys Val
 210 215 220

Glu Met Lys Glu Lys Met Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Arg Val
 225 230 235 240

Thr Leu Lys Gly Lys Pro Ile Arg Leu Thr Ala Asp Leu Ser Ala Glu
 245 250 255

Thr Leu Gln Ala Arg Arg Glu Trp Gly Pro Ile Phe Asn Ile Leu Lys
 260 265 270

Glu Lys Asn Phe Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Pro Ala Lys Leu Ser Phe

275 280 285
 Ile Ser Glu Gly Glu Ile Lys Tyr Phe Ile Asp Lys Gln Met Leu Arg
 290 295 300

Asp Phe Val Thr Thr Arg Pro Ala Leu Lys Glu Leu Leu Lys Glu Ala
 305 310 315 320
 Leu Asn Met Glu Arg Asn Asn Gln Tyr Gln Leu Leu Gln Asn His Ala
 325 330 335
 Lys Met

<210> 40

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Gly Lys Lys Gln Asn Arg Lys Thr Gly Asn Ser Lys Thr Gln Ser
 1 5 10 15
 Ala Ser Pro Pro Pro Lys Glu Arg Ser Ser Ser Pro Ala Thr Glu Gln

20 25 30
 Ser Trp Met Glu Asn Asp Phe Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Phe Arg
 35 40 45
 Arg Ser Asn Tyr Ser Glu Leu Arg Glu Asp Ile Gln Thr Lys Gly Lys
 50 55 60
 Glu Val Glu Asn Phe Glu Lys Asn Leu Glu Glu Cys Ile Thr Arg Ile
 65 70 75 80
 Ser Asn Thr Glu Lys Cys Leu Lys Glu Leu Met Glu Leu Lys Ile Lys

85 90 95
 Ala Arg Glu Leu Arg Glu Glu Cys Arg Ser Leu Arg Ser Arg Cys Asp
 100 105 110
 Gln Leu Glu Glu Arg Val Ser Ala Met Glu Asp Glu Met Asn Glu Met
 115 120 125
 Lys Arg Glu Gly Lys Phe Arg Glu Lys Arg Ile Lys Arg Asn Glu Gln
 130 135 140

Ser Leu Gln Glu Ile Trp Asp Tyr Val Lys Arg Pro Asn Leu Arg Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Thr Leu Gln Asp Ile Ile Gln Glu Asn Phe Pro Asn Leu Ala Arg Gln

180 185 190

Ala Asn Val Gln Ile Gln Glu Ile Gln Arg Thr Pro Gln Arg Tyr Ser

195 200 205

Ser Arg Arg Ala Thr Pro Arg His Ile Ile Val Arg Phe Thr Lys Val

210 215 220

Glu Met Lys Glu Lys Met Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Arg Val

225 230 235 240

Thr Leu Lys Gly Lys Pro Ile Arg Leu Thr Ala Asp Leu Ser Ala Glu

245 250 255

Thr Leu Gln Ala Arg Arg Glu Trp Gly Pro Ile Phe Asn Ile Leu Lys

260 265 270

Glu Lys Asn Phe Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Pro Ala Lys Leu Ser Phe

275 280 285

Ile Ser Glu Gly Glu Ile Lys Tyr Phe Ile Asp Lys Gln Met Leu Arg

290 295 300

Asp Phe Val Thr Thr Arg Pro Ala Leu Lys Glu Leu Leu Lys Glu Ala

305 310 315 320

Leu Asn Met Glu Arg Asn Asn Arg Tyr Gln Pro Leu Gln Asn His Ala

325 330 335

Lys Met

<210> 41

<211> 1275

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

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

Ala Asn Gly Lys Gln Lys Lys Ala Gly Val Ala Ile Leu Val Ser Asp
 65 70 75 80
 Lys Thr Asp Phe Lys Pro Thr Lys Ile Lys Arg Asp Lys Glu Gly His
 85 90 95
 Tyr Ile Met Val Lys Gly Ser Ile Gln Gln Glu Glu Leu Thr Ile Leu
 100 105 110
 Asn Ile Tyr Ala Pro Asn Thr Gly Ala Pro Arg Phe Ile Lys Gln Val
 115 120 125

Leu Ser Asp Leu Gln Arg Asp Leu Asp Ser His Thr Leu Ile Met Gly
 130 135 140
 Asp Phe Asn Thr Pro Leu Ser Thr Leu Asp Arg Ser Thr Arg Gln Lys
 145 150 155 160
 Val Asn Lys Asp Thr Gln Glu Leu Asn Ser Ala Leu His Gln Ala Asp
 165 170 175
 Leu Ile Asp Ile Tyr Arg Thr Leu His Pro Lys Ser Thr Glu Tyr Thr
 180 185 190

Phe Phe Ser Ala Pro His His Thr Tyr Ser Lys Ile Asp His Ile Val
 195 200 205
 Gly Ser Lys Ala Leu Leu Ser Lys Cys Lys Arg Thr Glu Ile Ile Thr
 210 215 220
 Asn Tyr Leu Ser Asp His Ser Ala Ile Lys Leu Glu Leu Arg Ile Lys
 225 230 235 240
 Asn Leu Thr Gln Ser Arg Ser Thr Thr Trp Lys Leu Asn Asn Leu Leu

Gln Ser Thr Glu Lys Glu Gly Ile Leu Pro Asn Ser Phe Tyr Glu Ala
 500 505 510

Ser Ile Ile Leu Ile Pro Lys Pro Gly Arg Asp Thr Thr Lys Lys Glu
 515 520 525

Asn Phe Arg Pro Ile Ser Leu Met Asn Ile Asp Ala Lys Ile Leu Asn
 530 535 540

Lys Ile Leu Ala Asn Arg Ile Gln Gln His Ile Lys Lys Leu Ile His
 545 550 555 560

His Asp Gln Val Gly Phe Ile Pro Gly Met Gln Gly Trp Phe Asn Ile
 565 570 575

Arg Lys Ser Ile Asn Val Ile Gln His Ile Asn Arg Ala Lys Asp Lys
 580 585 590

Asn His Met Ile Ile Ser Ile Asp Ala Glu Lys Ala Phe Asp Lys Ile
 595 600 605

Gln Gln Pro Phe Met Leu Lys Thr Leu Asn Lys Leu Gly Ile Asp Gly
 610 615 620

Thr Tyr Phe Lys Ile Ile Arg Ala Ile Tyr Asp Lys Pro Thr Ala Asn
 625 630 635 640

Ile Ile Leu Asn Gly Gln Lys Leu Glu Ala Phe Pro Leu Lys Thr Gly
 645 650 655

Thr Arg Gln Gly Cys Pro Leu Ser Pro Leu Leu Phe Asn Ile Val Leu
 660 665 670

Glu Val Leu Ala Arg Ala Ile Arg Gln Glu Lys Glu Ile Lys Gly Ile
 675 680 685

Gln Leu Gly Lys Glu Glu Val Lys Leu Ser Leu Phe Ala Asp Asp Met
 690 695 700

Ile Val Tyr Leu Glu Asn Pro Ile Val Ser Ala Gln Asn Leu Leu Lys
 705 710 715 720

Leu Ile Ser Asn Phe Ser Lys Val Ser Gly Tyr Lys Ile Asn Val Gln
 725 730 735

Lys Ser Gln Ala Phe Leu Tyr Thr Asn Asn Arg Gln Thr Glu Ser Gln

740 745 750
 Ile Met Ser Glu Leu Pro Phe Thr Ile Ala Ser Lys Arg Ile Lys Tyr
 755 760 765

 Leu Gly Ile Gln Leu Thr Arg Asp Val Lys Asp Leu Phe Lys Glu Asn
 770 775 780
 Tyr Lys Pro Leu Leu Lys Glu Ile Lys Glu Asp Thr Asn Lys Trp Lys
 785 790 795 800
 Asn Ile Pro Cys Ser Trp Val Gly Arg Ile Asn Ile Val Lys Met Ala
 805 810 815
 Ile Leu Pro Lys Val Ile Tyr Arg Phe Asn Ala Ile Pro Ile Lys Leu
 820 825 830

 Pro Met Thr Phe Phe Thr Glu Leu Glu Lys Thr Thr Leu Lys Phe Ile
 835 840 845
 Trp Asn Gln Lys Arg Ala Arg Ile Ala Lys Ala Ile Leu Ser Gln Lys
 850 855 860
 Asn Lys Ala Gly Gly Ile Thr Leu Pro Asp Phe Lys Leu Tyr Tyr Lys
 865 870 875 880
 Ala Thr Val Thr Lys Thr Ala Trp Tyr Trp Tyr Gln Asn Arg Asp Ile
 885 890 895

 Asp Gln Trp Asn Arg Thr Glu Pro Ser Glu Ile Met Pro His Ile Tyr
 900 905 910
 Asn Tyr Leu Ile Phe Asp Lys Pro Glu Lys Asn Lys Gln Trp Gly Lys
 915 920 925
 Asp Ser Leu Phe Asn Lys Trp Cys Trp Glu Asn Trp Leu Ala Ile Cys
 930 935 940
 Arg Lys Leu Lys Leu Asp Pro Phe Leu Thr Pro Tyr Thr Lys Ile Asn
 945 950 955 960

 Ser Arg Trp Ile Lys Asp Leu Asn Val Arg Pro Lys Thr Ile Lys Thr
 965 970 975
 Leu Glu Glu Asn Leu Gly Ile Thr Ile Gln Asp Ile Gly Val Gly Lys
 980 985 990

Asp Phe Met Ser Lys Thr Pro Lys Ala Met Ala Thr Lys Ala Lys Ile
 995 1000 1005
 Asp Lys Trp Asp Leu Ile Lys Leu Lys Ser Phe Cys Thr Ala Lys
 1010 1015 1020

 Glu Thr Thr Ile Arg Ala Asn Arg Gln Pro Thr Thr Trp Glu Lys
 1025 1030 1035
 Ile Phe Ala Thr Tyr Ser Ser Asp Lys Gly Leu Ile Ser Arg Ile
 1040 1045 1050
 Tyr Asn Glu Leu Lys Gln Ile Tyr Lys Lys Lys Thr Asn Asn Pro
 1055 1060 1065
 Ile Lys Lys Trp Ala Lys Asp Met Asn Arg His Phe Ser Lys Glu
 1070 1075 1080

 Asp Ile Tyr Ala Ala Lys Lys His Met Lys Lys Cys Ser Ser Ser
 1085 1090 1095
 Leu Ala Ile Arg Glu Met Gln Ile Lys Thr Thr Met Arg Cys His
 1100 1105 1110
 Phe Thr Pro Val Arg Met Ala Ile Ile Lys Lys Ser Gly Asn Asn
 1115 1120 1125
 Arg Cys Trp Arg Gly Cys Gly Glu Ile Gly Thr Leu Leu His Cys
 1130 1135 1140

 Trp Trp Asp Cys Lys Leu Val Gln Pro Leu Trp Lys Ser Val Trp
 1145 1150 1155
 Arg Phe Leu Arg Asp Leu Glu Leu Glu Ile Pro Phe Asp Pro Ala
 1160 1165 1170
 Ile Pro Leu Leu Gly Ile Tyr Pro Lys Asp Tyr Lys Ser Cys Cys
 1175 1180 1185
 Tyr Lys Asp Thr Cys Thr Arg Met Phe Ile Ala Ala Leu Phe Thr
 1190 1195 1200

 Ile Ala Lys Thr Trp Asn Gln Pro Lys Cys Pro Thr Met Ile Asp
 1205 1210 1215
 Trp Ile Lys Lys Met Trp His Ile Tyr Thr Met Glu Tyr Tyr Ala

1220 1225 1230
 Ala Ile Lys Asn Asp Glu Phe Met Ser Phe Val Gly Thr Trp Met

1235 1240 1245
 Lys Leu Glu Thr Ile Ile Leu Ser Lys Leu Ser Gln Glu Gln Lys

1250 1255 1260

Thr Lys His Arg Ile Phe Ser Leu Ile Gly Gly Asn

1265 1270 1275

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Glu Met Lys Arg Glu Gly Lys

1 5

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 43

Glu Met Lys Arg Glu Gly Lys

1 5

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Asn Glu Met Lys Arg Glu Gly Lys

1 5

<210

> 45

<211> 8

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 45

Asn Glu Met Glu Arg Glu Gly Lys

1 5

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 46

Asp Glu Met Lys Lys Glu Gly Lys

1 5

<210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Gln Leu Lys Glu Leu Glu Lys Gln

1 5

<210> 48

<211> 8

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 48

Gln Ile Lys Glu Leu Gln Lys Gln

1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Ser Gln Leu Lys Glu Leu Glu Lys Gln

1 5

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 50

Ser Glu Leu Gln Thr Lys Glu Leu Gln Lys Gln

1 5 10

<210> 51

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Met Leu Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Trp Val Thr

1 5 10

<210> 52

<211> 14

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 52

Met Leu Met Ile Cys Ser Ala Ala Glu Lys Gly Trp Val Thr

1 5 10

<210> 53

<211> 12

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 53

Met Ile Arg Ser Ala Ala Glu Lys Leu Trp Val Thr

1 5 10

<210> 54

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Glu Lys Gly Trp Val Thr

1 5

<210> 55

<211> 6

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 55

Glu Lys Gly Trp Val Thr

1 5

<210> 56

<211> 12

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 56

Met Ile Arg Ser Ala Glu Glu Lys Leu Trp Val Thr

1 5 10

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Lys Ile Asp Arg Leu Leu Ala Arg Leu Ile

1 5 10

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 58

Lys Ile Asp Arg Leu Leu Asp Arg Leu Ile

1 5 10

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 59

Lys Val Asp Arg Leu Ile Ala Arg Leu Ile

1 5 10

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Lys Ile Asp Arg Leu Leu Ala Arg

1 5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 61

Lys Ile Asp Arg Leu Leu Ala Arg

1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Arg Ala Ala Arg Glu Lys Gly Cys

1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 63

Arg Ala Ala Arg Lys Lys Gly Cys

1 5

<210> 64

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Lys Ala Gly Phe Ala Ile Leu

1 5

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 65

Lys Ala Gly Phe Ala Ile Leu

1 5

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Ala Gly Phe Ala Ile Leu Val

1 5

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 67

Ala Gly Phe Ala Ile Leu Ile

1 5

<210> 68

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Ala Gly Phe Ala Ile Leu

1 5

<210> 69

<211> 6

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 69

Ala Gly Phe Ala Ile Leu

1 5

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Asp Glu Leu Arg Glu Glu Gly Val Arg

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 71

Glu Glu Leu Lys Glu Glu Ala Val Arg

1 5

<210> 72

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Asp Glu Leu Arg Glu Glu

1 5

<210> 73

<211> 6

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus 1

<400> 73

Asp Glu Leu Arg Glu Gln

1 5

<210> 74

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> Peptide may encompass 2-40 residues

<400> 74

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

 20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

 35 40

<210> 75

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> Peptide may encompass 2-40 residues

<400> 75

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser

1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser

 20 25 30

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser

 35 40

<210> 76

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> Peptide may encompass 2-40 residues

<400> 76

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

1 5 10 15

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

20

25

30

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

35

40